

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

186. BAND

MIT 20 TEXTABBILDUNGEN UND 5 TAFELN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1921

R 752 .

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Oort, H. Über ein Modell zur Demonstration der Stellung der Maculae acusticae im Kaninchenschädel. (Mit 1 Textabbildung und Tafel I)	1
de Kleijn, A., und R. Magnus. Über die Funktion der Otolithen. I. Mitteilung. Otolithenstand bei den tonischen Labyrinthreflexen. (Mit 5 Textabbildungen und Tafel II bis V)	6
— — Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen. (Mit 1 Textabbildung)	39
— — Über die Funktion der Otolithen. II. Mitteilung. Isolierte Otolithenausschaltung bei Meerschweinchen. (Mit 5 Textabbildungen)	61
— Tonische Labyrinth- und Halsreflexe auf die Augen. (Mit 4 Textabbildungen)	82
Labes, Richard. Die Verschiebung des Flockungsoptimums des Serumalbumin durch Alkaloide, Farbstoffe und andere organische Elektrolyte und die Wirkung von Nichtelektrolyten	98
— Untersuchungen über die Beziehung zwischen der aussalzenden und flockunghemmenden Wirkung anorganischer Anionen auf Eiweißlösungen	112
Schulz, Wilhelm. Der Verlauf der Kreatininausscheidung im Harn des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Muskelarbeit	126
van der Willigen, A. M. M. Die Abführwirkung des Schwefels. (Mit 1 Textabbildung)	173
— Die Abführwirkung des Kalomels. (Mit 2 Textabbildungen)	185
— Die Abführwirkung des Phenolphthaleins. (Mit 1 Textabbildung)	193
Ebbecke, U. Über zentrale Hemmung und die Wechselwirkung der Sehfeldstellen	200
— Entoptische Versuche über Netzhautdurchblutung	220
Junkersdorf, P. Beiträge zur Physiologie der Leber. I. Mitteilung. Das Verhalten der Leber im Hungerzustande	238
— Beiträge zur Physiologie der Leber. II. Mitteilung. Das Verhalten der Leber bei einseitiger Ernährung mit Eiweiß	254
Abderhalden, Emil, und Wilhelm Brammertz †. Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. V. Mitteilung	265
Linzenmeier, Georg. Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. II. Mitteilung	272
Vorschütz, Joseph. Untersuchungen über Agglutination und Sedimentierung von Bakterien	290
Jarisch, Adolf. Beiträge zur Pharmakologie der Lipide. I. Mitteilung. Versuche an roten Blutkörperchen	299
Autorenverzeichnis	318

16680



(Aus dem anatomischen Institut der Universität Utrecht-Holland)

Über ein Modell zur Demonstration der Stellung der Maculae acusticae im Kaninchenschädel.

Von
H. Oort.
Assistent.

Mit 1 Textabbildung und Tafel I.

(Eingegangen am 15. Juli 1920.)

Die beiderseits im Petrosum verborgenen häutigen Labyrinth, aus Sacculus, Utriculus mit Bogengängen und Ductus cochlearis bestehend, sind mittels feiner Bindegewebsbalken an der inneren Wand einer knöchernen Kapsel befestigt, welche in ihrer Gestaltung die Form des häutigen Labyrinthes wiederholt. Diese aus sehr kompakter Knochen- substanz bestehende knöcherne Kapsel des inneren Ohres stellt einen Teil des Os petrosum dar.

Die Wandung von Sacculus, Utriculus und den Bogengängen zeigt einen einfachen Bau: „Zu äußerst liegt ein an elastischen Fasern reiches, einzelne Pigmentzellen enthaltendes Bindegewebe; dann folgt eine feine, mit kleinen Warzen besetzte Basalmembran, deren Innenfläche endlich mit einem einschichtigen Pflasterepithel überzogen ist¹⁾.“ Komplizierter wird der Bau dort, wo die Pars vestibularis des Nerv. octavus mit den genannten Teilen des häutigen Labyrinthes in Beziehung tritt. Dieses geschieht an fünf Stellen, an den drei Cristae ampullares und an den beiden Maculae acusticae. An Stelle des einschichtigen Pflasterepithels tritt hier das mit Haarzellen versehene Neuroepithel.

Die Cristae ampullares liegen in den erweiterten Endabschnitten der Bogengänge, den Ampullen. Zwei derselben, diejenigen des vorderen verticalen und des horizontalen Bogenganges, liegen in der Nähe des vorderen Endes des Utriculus, während die Ampulle des hinteren verticalen Bogenganges sich in der Nähe des hinteren Endes des Utriculus befindet.

Über die Gestalt der Cristae ist folgendes zu bemerken. An der Wand der ballonähnlichen Erweiterung des Bogenganges ist eine periphere und eine zentrale Wandstrecke zu unterscheiden, letztere ist dem Mittelpunkt des betreffenden Bogenganges zugewandt. Diese zentrale Wand-

¹⁾ Ph. Stöhr, Lehrb. d. Histologie. 11e Aufl., S. 397.

strecke ist in die Lichtung der Ampulle hügelähnlich vorgetrieben; die Wand dieses Vorsprunges ist mit Sinnesepithel bedeckt (*Crista ampullaris*).

Den Hügel hat man sich nicht etwa kegelförmig vorzustellen, vielmehr gleicht er einem Bergkamm, dessen Grat etwa senkrecht zur Fläche des Bogenganges steht.

Die beiden aufsteigenden Wände des Bergkammes, welche sich in dem Grat treffen, sind steil. Der Vollständigkeit halber sei schließlich noch hervorgehoben, daß dieser Grat nicht geradlinig verläuft, sondern sattelförmig nach dem Mittelpunkt des Bogenganges gebogen ist. Reitend auf diesem Sattel hat man sich die „Cupula“ vorzustellen.

Utriculus und Sacculus haben beide die Gestalt länglicher Säckchen, deren lange Achse im wesentlichen von vorne nach hinten verläuft. Von der Wand dieser Säckchen interessieren uns hier wiederum nur diejenigen Strecken, welche aus Sinnesepithel bestehen und wo der Nerv mit der Wand in Beziehung tritt. Diese Stelle befindet sich bei dem Utriculus an der unteren, bei dem Sacculus an der medialen Wand. Die Sinnesepithelstrecken werden *Macula acustica utriculi et sacculi* genannt; sie sind von Otolithen-Membranen bedeckt.

Ich habe mir die Aufgabe gestellt, die Lage der *Maculae acusticae* im Kaninchenschädel an einem Modell derartig wiederzugeben, daß ihre topographische Orientierung leicht zu übersehen ist.

Dieses Modell besteht aus drei Teilen: 1. einem Kaninchenschädel; 2. einer vergrößerten Wiedergabe eines Teiles des rechten Labyrinthes, welche an der rechten Seite des Schädels in topographisch richtiger Orientierung angebracht ist; 3. einer in derselben Vergrößerung hergestellten Wiedergabe der beiden *Maculae acusticae* der linken Seite, welche in entsprechender Weise an der linken Seite des Schädels befestigt sind.

Über die unter 2 und 3 genannten Teile des Modells ist folgendes mitzuteilen. Nach einer Schnittserie der hinteren Hälfte eines Kaninchenschädels, welche die beiderseitigen häutigen Labyrinthe enthält, wurde nach der Bornschen Plattenmodelliermethode Utriculus, Sacculus, die anschließenden Endstücke der Bogengänge mitsamt den Ampullen und der *Ductus endolymphaticus* bei dreißigmaliger Vergrößerung modelliert.

Das rechtsseitige Labyrinthmodell fand als solches Verwendung, es ist in Abb. 1 und 2 (Tafel I) gesondert dargestellt.

In Abb. 1 ist der Utriculus mit den drei Ampullen in der Ansicht ungefähr von unten dargestellt, so daß die Maculafläche dem Betrachtenden zugewandt ist. Der Sacculus, welcher der unteren Fläche des Utriculus angelagert ist, wurde wegen besserer Übersichtlichkeit der (weißpunktigten) Utriculus-Macula entfernt. Man erkennt, daß letztere

eine länglich ovale Gestalt hat, sie liegt am oralen Ende der unteren Fläche.

In ihrer Nähe, noch weiter oral, ist die Ampulle des vorderen vertikalen Bogenganges gelegen. Lateral von der Macula (in der Abb. unterhalb) erblickt man die Ampulle des horizontalen Bogenganges. Im erweiterten hinteren Abschnitt des Utriculus (Recessus posterior, in der Abb. rechts) mündet das mit Ampulle versehene Ende des hinteren vertikalen Bogenganges und das Crus commune. Die dunklen Stellen auf der Utriculuswand und in der Umgebung der Ampullen beziehen sich auf die Verteilung des Pigmentes.

Abb. 2 zeigt dasselbe Modell von der Medialseite. Der vorhin entfernte Sacculus ist jetzt mit abgebildet, er verdeckt teilweise die Utriculus-Macula, weshalb das Utriculus-Modell zunächst gesondert dargestellt worden ist. Im Vergleich zu Abb. 1 ist das Modell um etwa 90° gedreht, so daß die Sacculus-Macula dem Betrachtenden zugewandt ist. Diese ist länger und schmaler als die Utriculus-Macula und wurde ebenfalls durch Punktierung hervorgehoben. Ihr vorderes Ende ist ein wenig lateralwärts abgebogen (in der Abb. links, schwarze Punkte auf weißem Grund). Der Ductus endolymphaticus ist an seiner Einmündungsstelle am hinteren Ende des Sacculus zu erkennen.

An der linken Seite des Modells sind ausschließlich die beiden Maculae wiedergegeben in Gestalt von Metallplättchen, deren Form auf Grund des vorhandenen Modells des linksseitigen Labyrinthes bestimmt wurde. Abb. 3 bringt eine Abb. derselben in der Ansicht von unten und lateral, das Vorderende ist links gelegen. Die punktierte Macula ist diejenige des Sacculus; hierbei ist im Auge zu behalten, daß die Punktierung diesmal an der Innenseite angebracht wurde, an derjenigen Fläche also, welche die Otolithenmembran trägt.

Die Utriculus-Macula sieht man von der unteren äußeren Seite, die Otolithenmembran hat man sich auf derselben ruhend vorzustellen. Die auf der oberen Fläche entsprechend angebrachte Punktierung ist in der Abb. nicht sichtbar.

Die beiden bei dreißigmaliger Vergrößerung hergestellten Teilmodelle sind in dreißigmal ihrer wahren Entfernung symmetrisch gegenüber einander an einer Kupferstange montiert¹⁾.

Das dritte Teilstück des Gesamtmodells, der Kaninchenschädel, ist derartig angebracht, daß seine Labyrinth sich in derselben Lage befinden wie die vergrößerten Modelle.

Betrachten wir jetzt das zusammengesetzte Modell (Abb. 4) in der Ansicht von vorne und seitlich, so erkennen wir die beiden Labyrinth-

¹⁾ Für technische Unterstützung bei der Herstellung des Modells bin ich Fr. A. A. de Kempnaer, Assistentin am hiesigen Institut, sowie Herrn Dr. Becker zu großem Dank verpflichtet.

teile oben und den Schädel unten vorne. Das rechte ausmodellerte Labyrinth, das eigentliche Wachsmodell, sieht man in der Abb. links, etwa Abb. 2 entsprechend. Das Ganze ist beweglich an einem Stativ befestigt und kann in beliebiger Stellung fixiert werden, was den Vorteil hat, daß man bei jeder Kopfhaltung sofort die entsprechende Otolithenstellung ablesen kann.

Über die Art und Weise, wie der Schädel angebracht worden ist, sind noch einige Angaben hinzuzufügen. Man erkennt in der Abb. 4, daß dieser auf einer Spange befestigt ist; die Lage dieser Spange erläutert die Text: bb. 1. Sie ruht auf der oberen Fläche der Pars basalis ossis occipitalis und stellt eine Linie dar, welche zur topographischen Festlegung der Maculae acusticae Verwendung gefunden hat¹⁾.

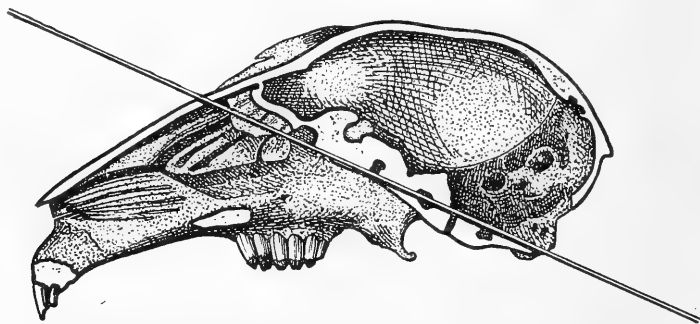


Abb. 1. In der Medianebene durchgesägter Kaninchenschädel mit Orientierungsspanne.

Auf Einzelheiten der unten angeführten Arbeit¹⁾ soll hier nicht eingegangen werden; es ist nur zu erwähnen, daß von den Resultaten dieser Arbeit bei der Aufstellung des Modells Gebrauch gemacht wurde. Da in diesen Resultaten die Werte dreier verschiedener Objekte verarbeitet sind, bezieht sich das hier beschriebene Modell nicht auf die Spezialverhältnisse eines bestimmten Individuums, sondern es sind in diesem außerdem die Ergebnisse zweier anderer Objekte festgelegt.

Schließlich ein Wort über die Innervationsverhältnisse des Labyrinthes. Bekanntlich beziehen die Macula utriculi und die beiden vorderen Ampullen ihre Fasern aus dem Ramus utricularis, während die Macula sacculi und die Ampulla posterior vom Ramus saccularis versorgt werden. Wie Voit²⁾ gezeigt hat, stimmt diese Angabe für die meisten Säuger nicht genau, da ein kleiner vorderer Abschnitt der Sacculus-

¹⁾ H. M. de Burlet und J. J. Koster, Zur Bestimmung des Standes der Bogengänge und der Maculae acusticae im Kaninchenschädel. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1916. S. 59.

²⁾ M. Voit, Zur Frage der Verästelung des Nervus acusticus bei den Säugtieren. Anatomischer Anzeiger. 31. S. 635.

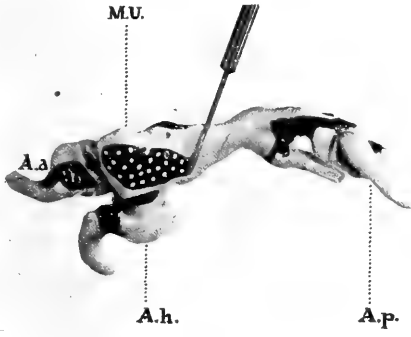


Abb. 1.

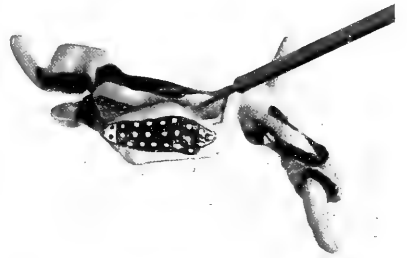
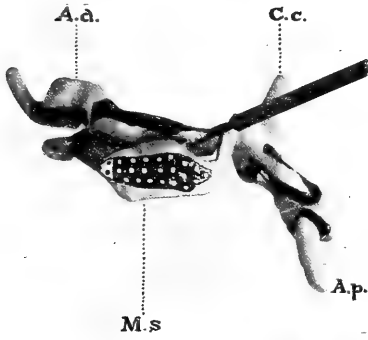


Abb. 2.

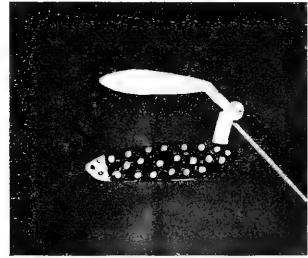
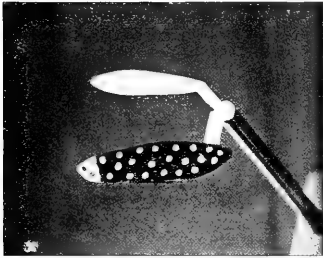


Abb. 3.

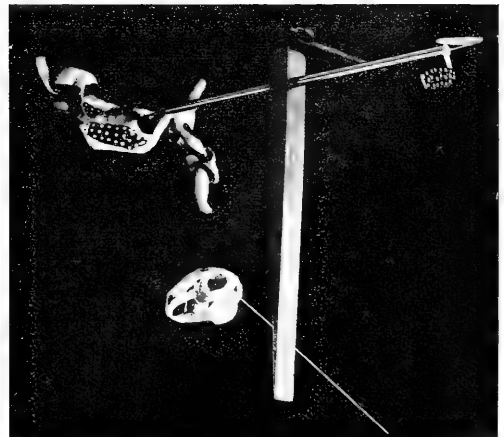
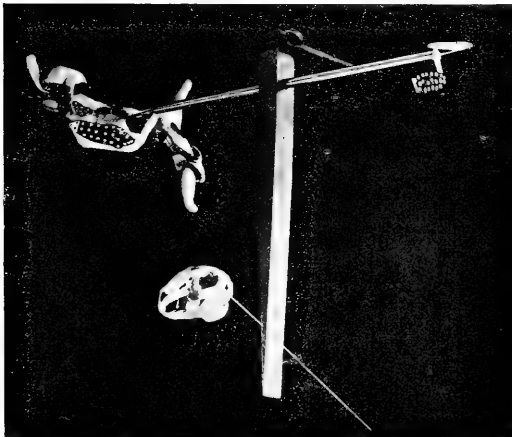


Abb. 4.

Macula nicht vom R. saccularis, sondern vom R. utricularis aus innerviert wird¹⁾. Das war auch bei unseren Objekten der Fall und wurde durch verschiedene Punktierung der Sacculus-Macula im Modell angedeutet. Der vordere kleinere Abschnitt, vom R. utricularis versorgt, zeigt dunkle Punkte auf hellem Grund; es ist zugleich derjenige Teil, welcher lateralwärts abgebogen ist. Der größere hintere Abschnitt der Sacculus-Macula, weiß punktiert auf dunklem Grund, wird vom R. saccularis innerviert.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

- Abb. 1. Rechter Utriculus von unten. *M. u.* macula utriculi, *a. a.* amp. anterior, *a. h.* amp. horizont, *a. p.* amp. posterior.
- Abb. 2. Rechter Utriculus und Sacculus von medial. *m. s.* macula sacculi, *c. c.* crus commune.
- Abb. 3. Die linke Macula utriculi et sacculi.
- Abb. 4. Das Gesamtmodell schräg von vorne.

¹⁾ Für nähere Einzelheiten über die Innervation des Labyrinthes siehe H. Oort, Über die Verästelung des N. Octavus bei Säugetieren. Anatomischer Anzeiger. 51, Nr. 11. 1918.

Über die Funktion der Otolithen.

I. Mitteilung.

Otolithenstand bei den tonischen Labyrinthreflexen.

Von

A. de Kleijn und R. Magnus.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 5 Textabbildungen und Tafel II bis V.

(Eingegangen am 15. Juli 1920.)

Über die Funktion des Vestibularapparates sind in den letzten 1 $\frac{1}{2}$ Jahrzehnten verschiedene zusammenfassende Darstellungen erschienen, von denen hier vor allen die von Kreidl¹⁾ und von B \acute{a} r \acute{a} ny und Wittmaack²⁾ genannt seien. Aus ihnen und aus den Einzelabhandlungen ergibt sich, da β fast allgemeine Übereinstimmung dar \ddot{u} ber herrscht, da β die Reaktionen auf Winkelbeschleunigungen (Kopfdrehreaktion, Augendrehreaktion, Drehungsempfindung) in den Bogeng \ddot{a} ngen bzw. in den in den Ampullen gelegenen Cristae ausgel \ddot{o} st werden. \ddot{U} ber die Bedeutung der Otolithen herrschen dagegen weniger klare Vorstellungen und es besteht keine Einstimmigkeit der Meinungen. Breuer³⁾ hatte seinerzeit den Otolithen diejenigen labyrinth \ddot{a} ren Funktionen zugeschrieben, f \ddot{u} r deren Versorgung ihm der Bogengangsapparat ungeeignet zu sein schien, n \ddot{a} mlich die Ausl \ddot{o} sung der Reaktionen auf Progressivbewegungen und der Empfindungen der Lage des Kopfes im Raume. Ferner hat Kubo⁴⁾ auf Grund von Versuchen an Kaninchen und Fischen die kompensatorischen Augenstellungen als Otolithenreaktionen aufgefa β t. B \acute{a} r \acute{a} ny²⁾ bezog die \ddot{A} nderung des Vorbeizeigens bei \ddot{A} nderung der Stellung des Kopfes im Raume auf Otolithenwirkung.

¹⁾ A. Kreidl, Die Funktion des Vestibularapparates. Erg. d. Physiol. **5**, 572. 1906.

²⁾ R. B \acute{a} r \acute{a} ny und K. Wittmaack, Funktionelle Pr \ddot{u} fung des Vestibularapparates. Referat. Verh. deutsch. Otol. Ges. **20**. 1911.

³⁾ J. Breuer, \ddot{U} ber die Funktion der Otolithenapparate. Pfl \ddot{u} gers Arch. **48**, 195. 1891.

⁴⁾ J. Kubo, \ddot{U} ber die vom N. acusticus ausgel \ddot{o} sten Augenbewegungen. Pfl \ddot{u} gers Arch. **114**, 143. 1906 und **115**, 457. 1906.

Durch die grundlegenden Versuche von Ewald¹⁾ und seinen Schülern ist der Einfluß der Labyrinth auf den Tonus der quergestreiften Muskulatur bekanntgeworden. Anfangs wurde von Ewald hierfür der Bogengangapparat verantwortlich gemacht. Doch wurde später von der Ewaldschen Schule [Ach²⁾] auch von einem Otolithentonus als Teil des Labyrinthonus gesprochen. Kreidl bezeichnete dieses aber noch 1906 als einen unklaren Begriff.

Die Verwicklung wird dadurch noch größer, daß einzelne Autoren³⁾ auch noch an die Möglichkeit denken, daß durch Winkelbeschleunigungen nicht allein der Bogengangapparat, sondern daneben auch noch die Otolithen erregt werden können.

Hieraus ergibt sich, daß die Tätigkeit der Otolithen noch keineswegs als genügend aufgeklärt bezeichnet werden kann.

In den letzten 10 Jahren sind im Utrechter pharmakologischen Institut eine größere Reihe von Untersuchungen ausgeführt worden, welche sich mit der Abhängigkeit des Tonus der Körper- und Augenmuskulatur von der Kopfstellung und mit den „Stellreflexen“ beschäftigten⁴⁾. Hierbei stellte sich heraus, daß bei diesen Reaktionen die

¹⁾ J. R. Ewald, Physiologische Untersuchungen über das Endorgan des *N. octavus*. Wiesbaden 1892.

²⁾ N. Ach, Über die Otolithenfunktion und den Labyrinthonus. *Pflügers Arch.* **86**, 122. 1901

³⁾ Z. B. Bartels, Über Regulierung der Augenstellung durch den Ohrapparat. *Graefes Arch.* **16**, 1. 1910.

⁴⁾ R. Magnus, Über die Beziehungen des Kopfes zu den Gliedern. *Münch. med. Wochenschr.* 1912, S. 681. — R. Magnus und A. de Kleijn, Die Abhängigkeit des Tonus der Extremitätenmuskeln von der Kopfstellung. *Pflügers Arch.* **145**, 455. 1912. — W. Weiland, Hals- und Labyrinthreflex beim Kaninchen; ihr Einfluß auf den Muskeltonus und die Stellung der Extremitäten. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **147**, 1. 1912. — R. Magnus und A. de Kleijn, Die Abhängigkeit des Tonus der Nackenmuskeln von der Kopfstellung. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **147**, 403. 1912. — R. Magnus und C. G. L. Wolf, Weitere Mitteilungen über den Einfluß der Kopfstellung auf den Gliedertonus. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **149**, 447. 1913. — R. Magnus und A. de Kleijn, Die Abhängigkeit der Körperstellung vom Kopfstande beim normalen Kaninchen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **154**, 163. 1913. — R. Magnus und A. de Kleijn, Analyse der Folgezustände einseitiger Labyrinthexstirpation mit besonderer Berücksichtigung der Rolle der tonischen Halsreflexe. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **154**, 178. 1913. — R. Magnus und A. de Kleijn, Ein weiterer Fall von tonischen Halsreflexen beim Menschen. *Münch. med. Wochenschr.* 1913, 2566. — R. Magnus und W. Storm v. Leeuwen, Die akuten und die dauernden Folgen des Ausfalles der tonischen Hals- und Labyrinthreflexe. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **159**, 157. 1914. — A. de Kleijn, Zur Analyse der Folgezustände einseitiger Labyrinthexstirpation beim Frosch. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **159**, 218. 1914. — R. Magnus, Welche Teile des Zentralnervensystems müssen für das Zustandekommen der tonischen Hals- und Labyrinthreflexe auf die Körpermuskulatur vorhanden sein? *Arch. f. d. ges. Physiol.* **159**, 224. 1914. — Ch. Socin und W. Storm v. Leeuwen, Über den Einfluß der Kopfstellung auf phasische Extremitätenreflexe. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **159**,

Labyrinth nicht die alleinige, aber doch eine sehr wesentliche Rolle spielen. Aus den z. T. recht verwickelten Erscheinungen gelang es, eine Reihe von scharf umschriebenen tonischen Labyrinthreflexen herauszuschälen, welche als primäre Folgen von Labyrinthregung anzusehen sind (im Gegensatz zu anderen Reflexen, welche nur mittelbar mit den Labyrinth zusammenhängen und sekundär durch veränderte Kopfstellung u. dgl. veranlaßt werden). Alle diese Labyrinthreflexe haben die Eigentümlichkeit, daß sie nicht durch Bewegungen des Kopfes im Raume ausgelöst werden, sondern daß sie abhängig sind von einer bestimmten Lage des Kopfes im Raume. Sie sind tonisch, d. h. sie dauern so lange an, als der Kopf eine bestimmte Lage im Raume beibehält. Sie lassen sich im Tierversuch leicht isoliert prüfen.

Diese Reflexe sind:

1. Tonische Labyrinthreflexe auf die Körpermuskeln,
 - a) auf die Extremitäten,
 - b) auf den Hals.
2. Labyrinthstellreflexe.
3. Tonische Labyrinthreflexe auf die Augenmuskeln,
 - a) Vertikalabweichungen,
 - b) Raddrehungen.

Schon von Anfang unserer Untersuchungen an haben wir uns die Frage vorgelegt, welche Teile des Labyrinthes für die Auslösung dieser

251. 1914. — R. Magnus und A. de Kleijn, Weitere Beobachtungen über Hals und Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln des Menschen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **160**, 429. 1915. — R. Magnus, Beiträge zum Problem der Körperstellung. I. Mitt. Stellreflexe beim Zwischenhirn- und Mittelhirnkaninchen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **163**, 405. 1916. — J. v. d. Hoeve und A. de Kleijn, Tonische Labyrinthreflexe auf die Augen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **169**, 241. 1917. — A. de Kleijn und W. Storm v. Leeuwen, Über vestibuläre Augenreflexe I. Über die Entstehungsursache des kalorischen Nystagmus nach Versuchen an Katzen und Kaninchen. *Graefe's Archiv f. Ophthalm.* **94**, 316. 1917. — R. Magnus, Tonische Hals- und Labyrinthreflexe auf die Körpermuskeln beim decerebrierten Affen. *Arch. Neerland. d. Physiol.* **2**, 484. 1918. — A. de Kleijn, Actions réflexes du labyrinthe et du cou sur les muscles de l'oeil. *Arch. Neerland. d. Physiol.* **2**, 644. 1918. — R. Magnus, Beiträge zum Problem der Körperstellung. II. Mitteilung. Stellreflexe beim Kaninchen nach einseitiger Labyrinthextirpation. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **174**, 134. 1919. — A. de Kleijn und R. Magnus, Kleinhirn, Hirnstamm und Labyrinthreflexe. *Münch. med. Wochenschr.* 1919, 523. — A. de Kleijn und R. Magnus, Tonische Labyrinthreflexe auf die Augenmuskeln. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **178**, 179. 1920. — A. de Kleijn und R. Magnus, Über die Unabhängigkeit der Labyrinthreflexe vom Kleinhirn und über die Lage der Zentren für die Labyrinthreflexe im Hirnstamm. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **178**, 124. 1920. J. G. Dusser de Barenne und R. Magnus, Beiträge zum Problem der Körperstellung. III. Mitteilung. Die Stellreflexe bei der großhirnlosen Katze und dem großhirnlosen Hunde. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **180**, 75. 1920. — A. de Kleijn und R. Magnus, Dass. IV. Mitteilung. Optische Stellreflexe bei Hund und Katze. — *Arch. f. d. ges. Physiol.* **180**, 291. 1920.

tonischen Reflexe der Lage in Betracht kommen und haben dabei natürlich vor allem an die Otolithen gedacht. Auch in mehreren Veröffentlichungen der letzten Jahre werden diese Reflexe von anderen Autoren als Otolithenreaktionen aufgefaßt. Wir haben solange gezögert, diese Frage im Zusammenhange zu erörtern, weil wir erst die Gesamtheit der tonischen Labyrinthreflexe gründlich durchuntersuchen wollten und weil wir das Problem mit zwei verschiedenen, sich gegenseitig ergänzenden Methoden in Angriff nehmen wollten. Nachdem nunmehr die Ergebnisse zu einem gewissen Abschlusse geführt haben, unterbreiten wir unsere Befunde den Fachgenossen.

Wir haben zunächst für sämtliche tonische Labyrinthreflexe diejenige Lagen des Kopfes im Raume festgestellt, bei denen der betreffende Reflex sein Maximum und sein Minimum hat, und zwar sowohl bei intakten Labyrinth als auch bei Anwesenheit von nur einem Labyrinth. Die vorliegende Mitteilung beschäftigt sich mit der Frage, ob bei diesen in unseren Versuchen empirisch gefundenen Maximum- und Minimumstellungen die Otolithen bestimmte kennzeichnende Lagen im Raume einnehmen. Die Erörterung beschränkt sich zunächst auf die Verhältnisse beim Kaninchen.

Die Lage der Otolithen im Kaninchenschädel.

Über die Lage der Otolithen im Kaninchenschädel sind für uns im Utrechter anatomischen Institut (Direktor Prof. v. d. Broek) eine Reihe von sorgfältigen Bestimmungen ausgeführt worden. Wir sprechen auch an dieser Stelle allen an dieser mühevollen Untersuchung beteiligten Herren, vor allem Herrn Dr. H. M. de Burlet, unseren herzlichsten Dank aus.

Als Grundlage dienten 3 vollständige Schnittserien durch die Schädelbasis des Kaninchens mit den beiderseitigen Felsenbeinen. Um jede Lageveränderung der beiden Felsenbeine gegeneinander während der Präparation nach Möglichkeit zu vermeiden, war in den Präparaten für Serie II und III nicht nur die Schädelbasis, sondern auch das Schädeldach intakt gelassen. Die Präparate wurden zunächst in Celloidin eingebettet und erst danach entkalkt. Genau senkrecht zur Schnittrichtung wurden in den Celloidinblock Richtungskanäle eingestochen.

Zunächst wurde zur Orientierung ein Wachsmodell nach der Bornschen Methode von einem einzelnen häutigen Labyrinth angefertigt. Darauf wurde ein Wachsmodell von Serie I in 20facher Vergrößerung angefertigt, welches beide Labyrinth nebst der Schädelbasis wiedergibt. Da dieses sich zu wirklich genauen Messungen als wenig geeignet erwies, wurde an den Originalschnittserien eine mathematisch-zeichnerische Rekonstruktionsmethode angewendet. Das Ergebnis von Serie I ist bereits von de Burlet und de Kleijn in diesem Archiv

kurz mitgeteilt worden¹⁾. Nach diesem Verfahren wurden nun alle 3 Serien bearbeitet. Zur Kontrolle wurde außerdem noch für alle Serien eine rechnerische Lagebestimmung ausgeführt nach einem von Prof. Ornstein in Utrecht analytisch-geometrisch ausgearbeiteten System von Formeln. Eine genaue Schilderung der verwendeten Methoden und der an den 3 Serien erhaltenen Ergebnisse findet sich in der ausführlichen Arbeit von de Burlet und Koster²⁾. Schließlich wurde das in der vorstehenden Mitteilung von Oort³⁾ beschriebene Modell von Sacculus, Utriculus und Anfangs- und Endstücken der Bogengänge in 30 facher Vergrößerung angefertigt, welches die Lage dieser Gebilde im Kaninchenschädel anschaulich wiedergibt. Die einschlägige Literatur ist in der Arbeit von de Burlet und Koster besprochen.

Die Otolithen bilden in Wirklichkeit keine vollständig planen Flächen. Für die Zwecke der Messung müssen daher vereinfachte „gestreckte“ Otolithenmembranen angenommen werden. Der Fehler ist hierbei für die Utriculusmembran sehr gering, da diese beim Kaninchen eine fast völlig plane Fläche darstellt. Die Sacculusmembran ist dagegen abgelenkt. Sie besteht aus einer größeren (hinteren), fast völlig planen Fläche, für welche denn auch alle von de Burlet und Koster erhaltenen Messungsergebnisse gelten. Der vordere kleinere Abschnitt der Sacculusmembran ist aber lateralwärts umgebogen, so daß er sich der Frontalebene nähert.

Sämtliche Messungen von de Burlet und seinen Mitarbeitern sind auf die „Schädelbasislinie“ bezogen. Diese liegt in der Medianebene des Schädels und verbindet die Mitte der Incisura intercondyloidea des Os occipitale mit einer feinen medialen Spitze, welche eine Fortsetzung der oberen Fläche der Pars basilaris oss. occipitalis bildet (vgl. die Abbildung Arch. f. d. ges. Physiol. **163**, 322. 1916, sowie Abb. 4 und Textabb. 1 der vorstehenden Arbeit von Oort. Auf Abb. 4 (Tafel I) ist die Lage dieser Linie zum Kaninchenschädel im Modell zu erkennen). Die „Schädelbasislinie“ entspricht ungefähr dem von Breuer und Quix zur Orientierung am Schädel benutzten Clivus Blumenbachii. Mit der Lidspalte bildet die Schädelbasislinie ungefähr einen Winkel von 65°.

¹⁾ H. M. de Burlet und A. de Kleijn, Über den Stand der Otolithenmembranen beim Kaninchen. Arch. f. d. ges. Physiol. **163**, 321. 1916. (Auf S. 324, Zeile 10 ist ein sinnstörender Fehler stehengeblieben: statt „in proximaler Richtung (nach vorne)“ lies „in distaler Richtung (nach hinten)“.

²⁾ H. M. de Burlet und I. I. I. Koster, Zur Bestimmung des Standes der Bogengänge und der Maculae acusticae im Kaninchenschädel. Arch. f. Anat. u. Physiol. **3**, 59. 1916.

³⁾ H. Oort, Über ein Modell zur Demonstration der Stellung der Maculae acusticae im Kaninchenschädel. Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, 1. 1921.

Die Messungsergebnisse von de Burlet und Koster sind folgende:

Die Größe des Winkels beträgt zwischen		Serie I		Serie II		Serie III	
		gezeichnet	berechnet	gezeichnet	berechnet	gezeichnet	berechnet
Macula sacculi links	Macula utriculi links	107°	107° 18'	102°	97° 24'	98°	104° 51'
Macula sacculi rechts	Macula utriculi rechts	103°	103° 14'	99°	96° 33'	100°	96° 50'
Macula sacculi links ¹⁾	Macula sacculi rechts	46 $\frac{1}{2}$ °	47° 9'	54°	53° 31'	63°	63° 56'
Macula utriculi rechts ²⁾	Macula utriculi links	174°	174° 56'	173°	166° 17'	176°	172° 21'
Medianebene ¹⁾	Macula sacculi	23 $\frac{1}{4}$ °	23° 34'	27°	26° 45'	31 $\frac{1}{2}$ °	31° 58'
Medianebene ²⁾	Macula utriculi	87°	87° 28'	86 $\frac{1}{2}$	83° 8'	88°	86° 11'
Schädelbasislinie ³⁾	Schnittlinie d. Maculae	35°	—	44°	—	68 $\frac{1}{2}$ °	—
	sacculi						
Schädelbasislinie ⁴⁾	Schnittlinie d. Maculae	39°	—	31°	—	63°	—
	utriculi						

Kleinere Abweichungen in den gemessenen Winkeln der 3 Serien können auf unvermeidliche Messungsfehler bezogen werden. Das ergibt sich schon aus den — geringen — Unterschieden, welche an den gleichen Serien nach der zeichnerischen und der rechnerischen Methode gefunden wurden.

Abgesehen hiervon wurden aber an den 3 Serien für die Winkel der Otolithen mit der Schädelbasislinie und für die Winkel, welche die beiden Sacculi untereinander und mit der Medianebene bilden, Verschiedenheiten gefunden, welche die möglichen Messungsfehler erheblich übertreffen, und welche wohl nicht anders wie als individuelle Unterschiede in der Lage der Otolithen bei den 3 untersuchten Kaninchen gedeutet werden können. Daß individuelle Unterschiede in der Lage der Bogengänge vorkommen, wird von Schönemann⁵⁾, Rothfeld⁶⁾ u. a. angegeben. Mit der Annahme von individuellen Unterschieden in der Lage der Otolithen stimmt die frühere Feststellung von uns und von Weiland, daß der Maximumstand des Kopfes für die tonischen Labyrinthreflexe auf die Extremitäten bei Katze, Hund und Kaninchen deutliche individuelle Unterschiede zeigt⁷⁾.

Nach den Messungen von de Burlet und Koster, sowie nach dem Modell von Oort haben wir uns nun durch den Institutsmechaniker

1) Dieser Winkel ist nach vorne und unten offen.

2) Dieser Winkel ist nach oben offen.

3) Dieser Winkel ist nach vorne offen; er wird oberhalb der Schädelbasislinie gemessen.

4) Dieser Winkel ist nach hinten offen; er wird oberhalb der Schädelbasislinie gemessen.

5) A. Schönemann, Schläfenbein und Schädelbasis. Neue Denkschr. d. allg. schweiz. Ges. f. d. ges. Naturw., 40. Abh. 3, 1906 (zit. nach Bányi-Wittmaack).

6) J. Rothfeld, Die Physiologie des Bogengangsapparates. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte 1, 30. 1913. d. Lys.

7) Arch. f. d. ges. Physiol. 145, 455. 1912 und 147, 1. 1912.

F. A. C. Imhof ein kleines handliches Modell anfertigen lassen, welches in Abb. 1 (Tafel II) bei normaler Kopfstellung wiedergegeben ist. Der Kaninchenschädel, an welchem die Lage der Lidspalte durch eine schwarzgefärbte Spange angegeben ist, trägt in bitemporaler Richtung eine Stange, an deren beiden Enden die Otolithen in der richtigen Lage zum Schädel vergrößert angebracht sind. Man sieht, daß die Utriculusotolithen nahezu in dieselbe Ebene fallen, und daß sie bei dieser Kopfstellung horizontal stehen. Die Seite, auf welcher der Otolith auf der Macula aufsitzt, d. i. bei dieser Kopfstellung die Oberseite, ist durch weiße Punkte auf schwarzem Grunde kenntlich gemacht. Bei dieser Kopfstellung drückt also der Otolith senkrecht auf seine Unterlage. Der Sacculusotolith befindet sich unter und medial von dem Utriculusotolith. Der Otolith sitzt lateral seiner Macula auf. Diese Seite ist am Modell durch weiße Linien auf schwarzem Grunde markiert. Der Sacculusotolith steht nicht parallel zur Medianebene des Schädels. Er verläuft vielmehr von vorne lateral nach hinten medial, so daß die beiden Sacculusotolithen miteinander einen Winkel von $46\frac{1}{2}$ — 64° bilden. Nach Quix¹⁾ beträgt dieser Winkel 45° . Ferner ist der Sacculusotolith von oben medial nach unten lateral geneigt um 23 — 32° . Nach Quix¹⁾ beträgt dieser Winkel 15° . Drittens ist die vordere Ecke des Sacculusotolithen lateralwärts umgebogen, so daß sie sich der Frontalebene nähert. Diese Ecke ist auf dem Modell weiß gefärbt. Dadurch, daß die Sacculusotolithen in toto schräg stehen, kommt es, daß die beiden vorderen Sacculusecken zusammen nahezu in derselben Frontalebene liegen.

An dem Modell kann man Sacculus und Utriculus jederseits zusammen entfernen und sich so die Verhältnisse nach einseitiger Labyrinthextirpation anschaulich machen.

Die Macula des Utriculus wird vom Ramus utricularis N. VIII innerviert; der Hauptteil der Sacculusmacula vom Ramus saccularis. Die umgebogene vordere Ecke des Sacculus erhält dagegen nach den Feststellungen von Voit²⁾ und Oort³⁾ eine eigene Innervation durch einen Zweig des Ramus utricularis. Es deutet dieses auf eine funktionelle Sonderstellung der vorderen Sacculusecke, auf welche weiter unten noch näher einzugehen sein wird.

¹⁾ F. H. Quix, De topographie der otolithenorganen, tevens opmerkingen over de voor- en nadeelen der doorneden in verschillende richtingen door het gehoororgan. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1913, I. S. 60.

²⁾ M. Voit, Zur Frage der Verästelung des N. acusticus bei den Säugetieren. Anat. Anz. 31, 635. 1907.

³⁾ H. Oort, Über die Verästelung des N. octavus bei den Säugetieren (Modell des Utriculus und Sacculus des Kaninchens). Anatomischer Anzeiger 51, 272. 1918.

Ein ähnliches Modell haben wir uns auch für die Lage der Bogengänge im Kaninchenschädel anfertigen lassen.

Otolithenstand bei den verschiedenen von den Labyrinth ausgehenden „Reflexen der Lage“.

1. Tonische Labyrinthreflexe auf die Körpermuskeln.

a) Tonische Labyrinthreflexe auf die Extremitäten.

Diese Reflexe¹⁾ lassen sich am besten an decerebrierten Tieren untersuchen, bei denen sich die Streckmuskeln der Gliedmaßen im Zustande der Enthirnungsstarre befinden. Der Tonus dieser Streckmuskeln ist in gesetzmäßiger Weise von den Labyrinth abhängig. Es gibt eine und nur eine Lage des Kopfes im Raume, in welcher dieser Tonus sein Maximum hat, und nur eine Lage, bei welcher er sein Minimum hat. Beide Lagen sind um 180° voneinander verschieden. Bei allen anderen Lagen des Kopfes im Raume nimmt der Tonus der Streckmuskeln Werte an, welche zwischen beiden Extremen liegen. Der Tonus in den Streckmuskeln der 4 Gliedmaßen ändert sich bei Änderungen der Lage des Kopfes im Raume stets gleichsinnig. Wird die Lage des Kopfes (bzw. der Labyrinth) zur Horizontalebene nicht geändert, so erfolgt auch keine Tonusänderung der Gliedermuskeln. Die Tonusänderungen dauern so lange an, als sich der Kopf in der betreffenden Lage befindet. Es handelt sich also um reine „Reflexe der Lage“. Durch Progressivbewegungen und durch Winkelbeschleunigungen des Kopfes werden diese Reflexe nicht ausgelöst. Sie fehlen nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation.

Die in unseren früheren Arbeiten verwendete Bezeichnungsweise für die verschiedenen symmetrischen Lagen des Kopfes im Raume ergibt sich aus nebenstehender, der

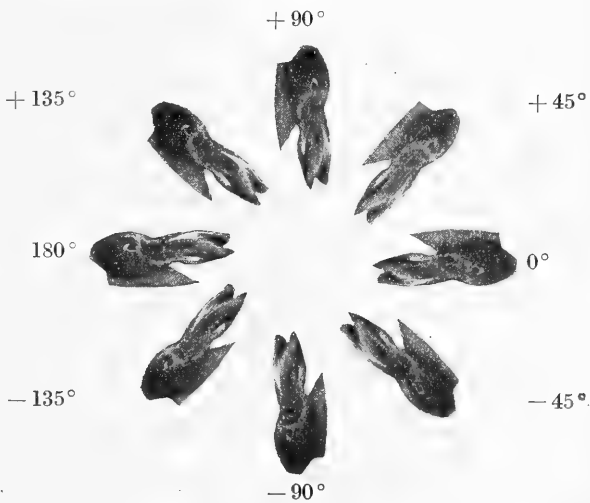


Abb. 2. Schema der Kopfstellungen bei Drehungen um die bitemporale Achse mit den jeder Kopfstellung entsprechenden Winkelbezeichnungen.

Arbeit von Weiland entnommenen Abbildung 2. Rückenlage des Kopfes mit horizontaler Mundspalte wird als 0° , Normalstand des Kopfes mit horizontaler

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **145**, 455. 1912 und **147**, 171. 1912.

Mundspalte als 180° bezeichnet. Kopf mit der Schnauze senkrecht nach oben ist $+90^\circ$, Kopf mit der Schnauze senkrecht nach unten ist -90° . Die dazwischenliegenden Kopfstellungen ergeben sich aus der Abbildung.

Die Maximumstellung für die tonischen Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln ist beim Kaninchen, wenn sich der Kopf in symmetrischer Rückenlage befindet, individuell schwankend zwischen 0° und $+45^\circ$. Die Minimumstellung bei Normalstellung des Kopfes individuell schwankend zwischen 180° und -135° .

Abb. 3 (Tafel II) zeigt das Otolithenmodell in der Maximumstellung für die tonischen Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln ($+30^\circ$). Die Sacculusotolithen haben keinen besonders charakteristischen Stand. Die beiden Utriculusotolithen stehen horizontal und zwar so, daß der Otolith an der Macula hängt.

Abb. 1 (Tafel II) zeigt das Modell in der um 180° davon verschiedenen Minimumstellung. Auch hier steht der Utriculusotolith horizontal, aber der Otolith drückt auf die Macula.

Es ergibt sich also, daß für die hier besprochenen Reflexe das Maximum der Erregung vom Otolithen ausgeht, wenn er an der Macula hängt. Diese Schlußfolgerung steht mit der allgemeinen Annahme in Widerspruch, nach welcher der Otolithendruck das Entscheidende sein soll. Für diese letztere Annahme sind aber bisher niemals Beweise beigebracht worden. Man hat sie a priori aus der Anatomie des Otolithenorganes abgeleitet.

Wenn es sich bei der Untersuchung über die Funktion der Otolithen allein um die tonischen Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln handelte, so gibt es allerdings eine Möglichkeit, um die experimentell gefundenen Tatsachen auch mit der früheren Ansicht über die Otolithenfunktion in Einklang zu bringen. Es hat sich herausgestellt, daß sich bei diesen Reflexen nicht nur die Streckmuskeln der Glieder beteiligen, sondern auch die Beugemuskeln¹⁾, und daß hierbei das Gesetz der reziproken Innervation gilt; wenn der Tonus der Strecker zunimmt, nimmt der der Beuger ab, und umgekehrt. Demnach ist der Tonus der Beugemuskeln an den Gliedmaßen am größten, wenn die Utriculusotolithen drücken, und am geringsten, wenn sie hängen. Diese Reflexe auf die Beugemuskeln spielen aber beim decerebrierten Tier nur eine untergeordnete Rolle, sie lassen sich nur in Ausnahmefällen und unter Anwendung besonderer Versuchsbedingungen²⁾ nachweisen,

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **145**, 480. 1912. — Ferner J. S. Beritoff, On the reciprocal innervation in tonic reflexes from the labyrinth and the neck. Journ. of physiol. **49**, 147. 1915.

²⁾ Z. B. bei der Pikrotoxinvergiftung. Jonkhoff hat kürzlich im hiesigen Institut gezeigt, daß bei decerebrierten Tieren nach Pikrotoxin eine Beugerstarre eintritt und daß das Maximum des Beugertonus bei Normalstellung des Kopfes eintritt.

während die Reflexe auf die Strecker außerordentlich kräftig und augenfällig sind. Jeder, der solche Versuche selbst ausgeführt hat, wird wohl nicht daran zweifeln, daß die Reflexe auf die Strecker (die ja auch als „Stehmuskeln“ am ehesten unter dem Einfluß des „statischen“ Sinnesorganes stehen können) die primären sind. Dieser Wahrscheinlichkeitschluß, daß für die tonischen Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln das Maximum der Erregung von den Utriculusotolithen ausgeht, wenn dieselben hängen, wird im weiteren Verlaufe dieser Arbeit noch dadurch gestützt werden, daß sich bei den Labyrinthstellreflexen und den kompensatorischen Augenstellungen (Vertikalabweichungen) beweisen läßt, daß bei ihnen das Maximum der Erregung von den hängenden Otolithen ausgeht.

Unter 9 von Weiland untersuchten Kaninchen¹⁾ war die Maximumstellung in 3 Fällen bei $+45^\circ$, einmal bei $+20^\circ$, einmal zwischen 0° und 45° , viermal bei 0° . Die Minimumstellung war in allen Fällen um 180° von der Maximumstellung verschieden. Mit den experimentell gefundenen Variationen stimmen nun die Messungen von de Burlet und Koster vortrefflich überein. Diese fanden den Winkel zwischen Schädelbasislinie und Schnittlinie der Maculae utriculi in ihren 3 Serien zu 39° , 31° und 63° . In den ersten beiden Fällen steht die Mundspalte bei horizontal liegendem Utriculus etwa $+30^\circ$ bis $+40^\circ$, im 3. Falle dagegen nahezu horizontal.

Ähnliche Variationen fanden sich bei Katze und Hund. Unter 18 untersuchten Katzen²⁾ war das Maximum 15 mal bei $+45^\circ$, einmal zwischen 0° und 40° , einmal bei $+10^\circ$ und einmal zwischen 0° und $+10^\circ$. Das Minimum war auch hier stets um 180° davon verschieden.

Unter 4 untersuchten Hunden³⁾ war das Maximum zweimal bei $+45^\circ$, einmal bei 0° und einmal bei $+90^\circ$. Auch hier war das Minimum stets um 180° davon verschieden. Die Zahl der Beobachtungen am Hunde ist zu klein, um daraus schließen zu können, daß die Variationsbreite beim Hunde größer ist als bei Katze und Kaninchen.

Nach einseitiger Labyrinthexstirpation ändern sich die tonischen Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln nicht. Die Lage des Maximums und Minimums bleibt unverändert. Ein Labyrinth genügt, um die Tonusänderungen an den Gliedmaßen beider Körperseiten hervorzurufen. Diese Tatsachen werden durch das Otolithenmodell ohne weiteres verständlich gemacht. Da beide Utriculi nahezu in derselben Ebene liegen, braucht nach einseitiger Labyrinthexstirpation keine Änderung dieser Reflexe einzutreten. Abb. 4 (Tafel II) zeigt den Maximumstand nach rechtsseitiger Labyrinthexstirpation, Abb. 5 den Minimumstand. Aus dieser Tatsache ergibt sich ferner die Richtigkeit des Schlusses, daß die Utriculi die Auslösungsstätten für die tonischen Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln sind und nicht die Sacculi. Wäre das letztere der Fall, so müßte, weil die Sacculi nicht in einer Ebene liegen,

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **147**, 15. 1912.

²⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **145**, 470. 1912.

³⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **145**, 523. 1912.

nach einseitiger Labyrinthexstirpation eine Veränderung (Asymmetrie) der Reflexe eintreten, wie dieses später für die Labyrinthstellreflexe und die kompensatorischen Augenstellungen (Vertikalabweichungen) geschildert werden wird. Hieraus folgt weiter, daß jeder Utriculus mit den (Streck-)Muskeln der Gliedmaßen auf beiden Körperseiten in funktioneller Verbindung sein muß.

Die Betrachtung dieser ersten Gruppe von Reflexen hat uns demnach zu einer Reihe von grundsätzlich wichtigen Folgerungen über Otolithenfunktion geführt. Die tonischen Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln sind Utriculusreflexe. Jedem Stande des Utriculus im Raume entspricht ein bestimmter Tonusgrad in der Streckmuskulatur der Beine, und zwar vor allem in den Streckern der proximalen Gliederabschnitte. Der Tonus der Beuger wird (am unvergifteten decerebrierten Tier) sehr viel weniger beeinflußt, verhält sich aber umgekehrt wie der der Strecker. Das Maximum des Strecktonus in allen 4 Extremitäten wird erreicht, wenn die Utriculusotolithen horizontal stehen, und zwar wenn die Otolithen an der Macula hängen. Das Minimum des Strecktonus ist vorhanden, wenn die Otolithen auf ihre Unterlage drücken. Zug und Druck der Otolithen an den Haaren der Sinneszellen in den Maculae bedingen demnach die tonischen Erregungen, nicht aber Gleitungen. Jeder Utriculusotolith steht mit den (Streck-)Muskeln der Gliedmaßen auf beiden Körperseiten in funktioneller Verbindung. Hieraus und aus dem Befunde, daß die beiden Utriculusotolithen nahezu in einer Ebene liegen, erklärt sich die Tatsache, daß nach einseitiger Labyrinthexstirpation die tonischen Labyrinthreflexe auf die Glieder beider Körperseiten unverändert bleiben. Den experimentell gefundenen Variationen in den Maximum- und Minimumstellungen für die geschilderten Labyrinthreflexe entsprechen anatomisch gefundene Variationen in der Lage der Utriculusotolithen.

In den folgenden Abschnitten ist zu untersuchen, inwieweit sich diese Schlußfolgerungen durch die Untersuchung der Otolithenstellungen bei den übrigen Labyrinthreflexen bestätigen und erweitern lassen.

b) Tonische Labyrinthreflexe auf den Hals.

Die tonischen Labyrinthreflexe auf die Nackenmuskeln¹⁾ haben (ebenso wie die auf die Extremitätenmuskeln) ihre Zentren in der Medulla oblongata hinter der Eintrittsstelle der Octavi, und dürfen nicht mit den „Labyrinthstellreflexen auf den Kopf“²⁾ verwechselt werden, welche ihre Zentren im Mittelhirn haben und ein ganz anderes Verhalten zeigen. Der Tonus der Nackenstrecker (Dorsalbeuger des Kopfes) hat sein Maximum, wenn sich der Kopf in den Stellungen 0° bis +45°

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **147**, 403. 1912. — **154**, 196. 1913. — **174**, 136. 1919.

²⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **163**, 405. 1916. — **174**, 133. 1919.

befindet (Abb. 3, Tafel II), sein Minimum, wenn er sich in den Stellungen 180° bis -135° befindet (Abb. 1). In der Minimumstellung tritt beim dezerebrierten Tiere manchmal ein wenn auch geringer Tonus der Nackenbeuger auf. Die Maximum- und Minimumstellungen sind also die gleichen wie für die tonischen Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln. Hieraus folgt, daß es sich auch hier um Utriculusreflexe handeln muß. In der Maximumstellung hängen die Utriculusotolithen, in der Minimumstellung drücken sie.

Während nach einseitiger Labyrinthexstirpation die tonischen Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln auf beiden Körperseiten unverändert weiterbestehen, ist dieses bei den tonischen Labyrinthreflexen auf die Halsmuskeln nicht der Fall. Nach einseitiger Labyrinthexstirpation erfolgt die bekannte Drehung (und Wendung) des Kopfes nach der Seite des fehlenden Labyrinthes, welche in einer früheren Arbeit als „Grunddrehung“ bezeichnet worden ist. Dieselbe nimmt im Laufe der Zeit an Stärke zu. Dabei stellt sich heraus, daß die Nackenmuskeln der einen Seite, und zwar diejenigen, welche den Hals nach der Seite des erhaltenen Labyrinthes drehen, dem Labyrintheinfluß entzogen sind, während die Nackenmuskeln der anderen Seite die tonischen Labyrinthreflexe unverändert zeigen. Die Maximumstellung ist nach wie vor bei 0° bis $+45^\circ$ (Abb. 4), die Minimumstellung bei 180° bis -135° (Abb. 5). Hieraus folgt, daß ein Utriculusotolith nur mit den Halsmuskeln einer Körperseite in funktioneller Verbindung steht, während er nach den im vorigen Abschnitt mitgeteilten Befunden auf die Extremitätenmuskeln beider Körperseiten einwirkt. Es ist dieses ein prinzipieller Unterschied zwischen den tonischen Labyrinthreflexen auf die Glieder- und die Halsmuskeln.

Aus der Tatsache, daß beide Utriculusotolithen nahezu in einer Ebene liegen, folgt also noch nicht, daß die Entfernung eines Utriculusotolithen stets symptomlos bleiben muß. Dieses ist allerdings bei den tonischen Reflexen auf die Gliedermuskeln der Fall, weil hier ein Utriculusotolith die Extremitätenmuskeln der rechten und linken Körperseite gleichmäßig beeinflusst, nicht aber bei den tonischen Labyrinthreflexen auf die Halsmuskeln, weil ein Utriculusotolith nur auf die Halsmuskeln der einen Körperseite einwirkt.

Bei der verwickelten Anatomie der Halsmuskeln ist es uns bisher nicht möglich gewesen, im einzelnen festzustellen, welche Halsmuskeln es sind, die unter dem Einfluß nur eines Labyrinthes ihren Tonus beibehalten. Unter „Halsmuskeln einer Körperseite“ verstehen wir daher vorläufig diejenigen Halsmuskeln, welche den Hals nach der einen Seite drehen (und wenden), ohne die Möglichkeit auszuschließen, daß z. B. Rechtsdreher des Halses auch auf der linken Körperseite sitzen und umgekehrt.

Beim Kaninchen und bei der Katze, nicht aber beim Hunde und wahrscheinlich auch nicht beim Meerschweinchen, erstreckt sich der

Einfluß der Labyrinth auch auf die Rumpfmuskulatur. Auch hier hat sich ergeben, daß ein Labyrinth überwiegend auf die Rumpfmuskeln der einen Körperseite einwirkt.

Durch die Verbindung jedes Utriculusotolithen mit den Hals- (und Rumpf-)Muskeln der einen Körperseite erklärt sich die nach einseitiger Labyrinthexstirpation auftretende Hals- (und Rumpf-)Drehung, welche ihrerseits wieder so ausgesprochene sekundäre Folgezustände durch tonische Halsreflexe hervorruft, die in einer früheren Arbeit¹⁾ eingehend analysiert worden sind.

Aus den in diesem Abschnitt erörterten Befunden ergibt sich demnach, daß die tonischen Labyrinthreflexe auf die Halsmuskeln Utriculusreflexe sind. Jedem Stande des Utriculus im Raume entspricht ein bestimmter Tonusgrad in den Halsmuskeln. Das Maximum des Tonus der Nackenheber und -dreher wird erreicht, wenn die Utriculusotolithen horizontal stehen und an der Macula hängen, das Minimum, wenn sie horizontal stehen und auf die Macula drücken. Jeder Utriculusotolith steht mit der Halsmuskulatur nur einer Körperseite in funktioneller Verbindung (wobei der Begriff: „Muskulatur einer Körperseite“ vorläufig funktionell und nicht anatomisch verstanden werden muß). Hieraus erklärt sich die nach Fortfall eines Labyrinthes auftretende Halsdrehung. Im Gegensatz zu den Extremitätenmuskeln²⁾, bei welchen die proprioceptiven Erregungen die wichtigste Quelle für den Tonus darstellen und die Labyrinth diesen Tonus nur verstärken oder abschwächen, tritt bei den Halsmuskeln der Labyrinthonus mehr in den Vordergrund, dessen Ausfall auch nach Monaten nicht kompensiert werden kann³⁾.

2. Labyrinthstellreflexe.

Unter den Stellreflexen⁴⁾, welche dazu führen, daß das Tier aus abnormen Körperlagen jeweils reflektorisch wieder die Normalstellung einnimmt, und welche sich schon dadurch als eine zusammengehörige Gruppe von Reflexen kennbar machen, daß ihre Zentren alle im Mittelhirn liegen, nehmen die „Labyrinthstellreflexe auf den Kopf“ eine wichtige Rolle ein. Sie sind beim Kaninchen am besten isoliert zu untersuchen, wenn das Tier frei in der Luft gehalten wird und nicht mit der Unterlage in Berührung kommt (die Augen spielen beim Kaninchen nur eine geringe Rolle für die Erhaltung der normalen Körperstellung). Infolge von Labyrinthirregungen wird der Kopf aus jeder beliebigen Lage nach der Normalstellung hinbewegt. Man kann dann den Körper um den im Raume feststehenden Kopf nach allen Seiten drehen. Die Labyrinthstellreflexe fehlen nach Exstirpation der Labyrinth.

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **154**, 178. 1913.

²⁾ G. Liljestränd und R. Magnus, Über die Wirkung des Novocains auf den normalen und den tetanusstarrten Skelettmuskel. Arch. f. d. ges. Physiol. **176**, 168. 1919.

³⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **154**, 196. 1913.

⁴⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **163**, 405. 1916.

Untersuchung der Stellreflexe beim Kaninchen nach einseitiger Labyrinthexstirpation¹⁾ hat gezeigt, daß der Labyrinthstellreflex sich auf die im vorigen Abschnitt geschilderte und als Utriculusreaktion erkannte Grunddrehung des Kopfes in der Weise superponiert, daß dadurch der Kopf im Raume jeweils in diejenige Seitenlage zu bringen gestrebt wird, in welcher das erhaltene Labyrinth sich oben befindet. In dieser Stellung hat der von dem intakten Labyrinth ausgehende Stellreflex sein Minimum. Wenn das intakte Labyrinth sich dagegen unten befindet, hat der Stellreflex sein Maximum.

Diejenigen Labyrinthstellreflexe auf den Kopf, durch welche der Kopf bei Erhaltensein beider Labyrinth aus asymmetrischen Lagen im Raume in die Symmetriestellung zurückgeführt wird, erklären sich durch das Zusammenwirken der Erregungen aus beiden Labyrinth. Der Kopf kommt in einer derartigen Lage zur Ruhe, daß die Erregungen aus beiden Labyrinth gleich stark sind. Sobald sich der Kopf aus der symmetrischen Lage entfernt, gehen von dem nach unten befindlichen Labyrinth stärkere Erregungen aus, welche die Drehung des Kopfes in die Normalstellung bewirken.

Gehen wir für die Erörterung der Rolle der Otolithen bei diesen Reflexen von den Verhältnissen nach rechtsseitiger Labyrinthexstirpation aus, so ist die Maximumstellung bei linker Seitenlage des Kopfes. Abb. 6 zeigt, daß bei dieser Kopflage der linke Sacculus hängt. Unter diesen Umständen werden kräftige Stellreflexe auf den Kopf ausgelöst, welche dazu führen, daß der Kopf in die Minimumstellung, d. i. rechte Seitenlage zurückgebracht wird. Abb. 7 zeigt, daß in dieser Lage der linke Sacculus drückt. Dieses ist die Ruhelage des Kopfes nach rechtsseitiger Labyrinthexstirpation, in welcher kein Stellreflex auf die Halsdreher ausgelöst wird.

Aus den früher²⁾ für die Kopfstellung des Kaninchens nach rechtsseitiger Labyrinthexstirpation gegebenen stereoskopischen Abbildungen ergibt sich, daß die Ruhelage des Kopfes in Wirklichkeit nicht genau die rechte Seitenlage ist, sondern daß dabei die Schnauze noch etwas nach unten hängt. Bei dieser Kopfstellung steht nun der linke Sacculus mit seiner Längsachse wirklich horizontal und nicht, wie auf Abb. 7, etwas schräg. Sehr großen Wert darf man aber auf diese schöne Übereinstimmung nicht legen, da der Kopf schon durch die Schwere bei Seitenlage mit der Schnauze etwas nach unten gezogen wird.

Bei den Labyrinthstellreflexen nach einseitiger Labyrinthexstirpation läßt sich also mit Schärfe beweisen, daß das Maximum der Erregung vom Otolithen ausgeht, wenn er hängt, und das Minimum, wenn er drückt. Es wird hierdurch die Richtigkeit des oben S. 16 gezogenen Schlusses sichergestellt.

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **174**, 134. 1919.

²⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **174**, 135. 1919. Tafel I. Vgl. bes. Abb. 1, 3 und 4.

Wenn beide Labyrinth intact sind, und es befindet sich der Kopf in rechter Seitenlage (Abb. 8, Tafel IV), so steht der linke Sacculus in Minimumstellung und kann keine Wirkung ausüben. Der rechte Sacculus befindet sich in Maximumstellung, weil er hängt. Er führt zur Auslösung des Labyrinthstellreflexes, durch welchen, wenn der rechte Sacculus allein vorhanden wäre, der Kopf in linke Seitenlage hinübergedreht werden würde. Das kann aber nicht erfolgen, weil mit zunehmender Kopfdrehung der linke Sacculus sich immer mehr aus seiner Minimumstellung entfernt und dadurch die Rechtsdreher des Kopfes mehr und mehr erregt werden. Sobald der Kopf in Normalstellung (Abb. 1, Tafel II) gelangt, stehen beide Sacculi symmetrisch, die beiderseitigen Erregungen halten sich das Gleichgewicht, und der Kopf kommt in dieser Lage zur Ruhe.

Sobald der Kopf sich aus der symmetrischen Lage entfernt, nimmt die Erregung des nach unten gedrehten Sacculus zu, während die des nach oben gedrehten Sacculus abnimmt, und der Kopf wird dadurch wieder in die symmetrische Lage zurückgebracht.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß die Maximumstellung des rechten und linken Labyrinthes für die geschilderten Labyrinthstellreflexe um etwa 180° voneinander verschieden sind. Schon hieraus folgt, daß es sich um Sacculusreflexe handeln muß, und daß es keine Utriculusreflexe sein können, weil die Utriculusotolithen nahezu in derselben Horizontalebene liegen, während die Sacculusotolithen einen Winkel von $120-140-150^\circ$ miteinander bilden.

Außer den bisher geschilderten Sacculusstellreflexen, durch welche der Kopf aus asymmetrischen Lagen im Raume in symmetrische Stellungen zurückgeführt wird, könnten möglicherweise aber auch noch Stellreflexe von den Utriculis vorhanden sein, wenn sich deren Wirksamkeit auch nicht mit derselben Sicherheit demonstrieren läßt. Wie früher¹⁾ auseinandergesetzt wurde, wird nämlich der Kopf durch Labyrintheinfluß nicht nur aus asymmetrischen Lagen in symmetrische Stellungen gebracht, sondern er wird stets so gestellt, daß er in „Normalstellung“ steht, d. h. Scheitel oben, Kiefer unten, Mundspalte etwas unter die Horizontale gesenkt. Aus dem Otolithenmodell (Abb. 1) ist zu erkennen, daß bei dieser Normalstellung die Sacculi allerdings mit ihrer Längsachse horizontal stehen, und daß infolge der Schrägstellung der Otolith beiderseits etwas auf die Macula drückt, so daß hierdurch eine Art Ruhestellung beider Sacculi bedingt sein könnte, während bei allen anderen symmetrischen Kopfstellungen, welche durch Drehung des Kopfes um die bitemporale Achse aus der Normalstellung hervorgehen, dieser optimale Sacculusstand nicht erreicht wird. Doch sind die Unterschiede in der Sacculusstellung, welche hierbei zustande kommen, verhältnismäßig gering, und es erscheint daher zweifelhaft,

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **163**, 435. 1916.

ob die Sacculusotolithen für die Aufrechterhaltung der Normalstellung verantwortlich zu machen sind. In der Normalstellung (Abb. 1) stehen nun aber die Utriculusotolithen horizontal und drücken auf die Macula, d. h. sie befinden sich in Minimumstellung; es ist daher möglich, daß auch von den Utriculis Stellreflexe ausgehen, durch welche der Kopf immer so gestellt wird, daß die Utriculi horizontal mit drückenden Otolithen stehen. Nach dieser Auffassung würden also die Sacculi die Aufgabe haben, den Kopf aus asymmetrischen Lagen in symmetrische Stellungen zu führen, während die Utriculi die Aufrechterhaltung der Normalstellung gewährleisten. Nach der anderen Auffassung würden beide Reaktionen von den Sacculi ausgelöst werden. Welche von beiden richtig ist, kann wohl nur durch vergleichend-anatomische Untersuchungen oder durch Versuche an Tieren mit alleiniger Zerstörung der Sacculi oder Utriculi entschieden werden¹⁾.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß diejenigen Labyrinthstellreflexe, durch welche der Kopf aus asymmetrischen Lagen in einen symmetrischen Stand gebracht wird, Sacculusreflexe sind. Für diese Reflexe läßt es sich beweisen, daß das Maximum der Erregung von der Macula ausgeht, wenn der Otolith hängt, und das Minimum, wenn er drückt. Nach einseitiger Labyrinthexstirpation sucht das Tier seinen Kopf so zu stellen, daß der intakte Sacculusotolith drückt, d. h. der Kopf wird mit der Seite des intakten Labyrinthes nach oben gedreht. Sind beide Labyrinthintakte, so kommt der Kopf in „Normalstellung“ zur Ruhe, in welcher beide Sacculi symmetrisch stehen, und daher die von ihnen ausgehenden Erregungen sich gerade das Gleichgewicht halten. Entfernt sich der Kopf aus der Symmetrielage, so wird der mehr nach unten befindliche Sacculus stärker erregt und der Kopf dadurch in die Symmetrielage zurückgebracht. Die Verbindung der Sacculi mit den Halsmuskeln läuft für diese Stellreflexe durch Zentren im Mittelhirn. — Ob diejenigen Labyrinthstellreflexe, durch welche der symmetrisch stehende Kopf immer in die „Normalstellung“ gebracht wird, von den Sacculis oder Utriculis ausgelöst werden, läßt sich an der Hand des Otolithenmodelles allein nicht mit Sicherheit entscheiden.

3. Tonische Labyrinthreflexe auf die Augenmuskeln (kompensatorische Augenstellungen).

Die Untersuchungen über die kompensatorischen Augenstellungen²⁾, welche bekanntlich beim Kaninchen außerordentlich ausgesprochen sind, haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

¹⁾ Gegen eine Beteiligung der Utriculi spricht die Tatsache, daß nach einseitiger Labyrinthexstirpation gar keine Tendenz des Kopfes zur Normalstellung deutlich wird, sondern daß der Kopf in Seitenlage mit etwas gesenkter Schnauze zur Ruhe kommt. Dann ist nur der Sacculus, nicht aber der Utriculus in Minimumstand.

²⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **154**, 188. 1913. — **169**, 241. 1917. — **178**, 179. 1920.

Beim Kaninchen entspricht jeder Stellung des Kopfes im Raume ein bestimmter Kontraktionszustand seiner Augenmuskeln und damit eine bestimmte Augenstellung, welche solange andauert, als der Kopf seine Stellung im Raume beibehält.

An diesen tonischen Labyrinthreflexen auf die Augen beteiligen sich beim Kaninchen der Rectus externus und internus nicht in gesetzmäßiger Weise. Im wesentlichen handelt es sich um die Wirkung des Rectus superior und inferior, welche die Vertikalabweichungen der Augen bedingen, und der beiden Obliqui, welche die Raddrehungen veranlassen. Beide Recti verhalten sich hierbei als Antagonisten: wenn der eine sich verkürzt, wird der andere verlängert. Ebenso verhalten sich die Obliqui als Antagonisten. Dagegen können sich Längenänderungen der Recti mit denen der Obliqui in wechselndem Grade kombinieren. Diese beiden Muskelgruppen funktionieren also unabhängig voneinander (wenn auch natürlich zusammen abhängig von den Labyrinth).

Befindet sich der Kopf anfangs in Normalstellung und wird dann um die bitemporale Achse um 360° gedreht (Drehung I), so reagieren dabei hauptsächlich die Obliqui und die Augen führen (gleichsinnige) Rollungen aus.

Befindet sich der Kopf anfangs in Normalstellung und wird dann um die occipito-nasale Achse um 360° gedreht (Drehung II), so reagieren dabei hauptsächlich die Recti sup. und inf. und die Augen führen (gegensinnige) Vertikalabweichungen aus.

Befindet sich der Kopf anfangs in Seitenlage und wird dann um die ventro-dorsale Achse um 360° gedreht (Drehung III), so reagieren beide Muskelgruppen, und die Augenstellungen sind die Resultante von gleichsinnigen Rollungen und gegensinnigen Vertikalabweichungen.

Es gelingt, die Stellungsänderungen der Augen beim normalen Tiere zurückzuführen auf die Summe der Einflüsse, welche vom rechten und linken Labyrinth auf die Recti sup. und inf. und die Obliqui sup. und inf. beider Augen ausgeübt werden.

a) Vertikalabweichungen.

Wenn sich der Kopf in linker Seitenlage befindet, so ist der rechte Rectus inferior und der linke Rectus superior im Zustande der größten Verkürzung, der rechte Rectus superior und der linke Rectus inferior im Zustande größter Länge. Das rechte Auge ist dann maximal nach unten, das linke Auge maximal nach oben abgelenkt.

Wenn sich der Kopf in rechter Seitenlage befindet, so ist der linke Rectus inf. und der rechte Rectus sup. im Zustande der größten Verkürzung, der linke Rectus sup. und der rechte Rectus inf. im Zustande größter Länge. Das rechte Auge ist dann maximal nach oben, das linke Auge maximal nach unten abgelenkt.

Bei allen anderen Lagen des Kopfes im Raume nehmen die Recti sup. und inf. Verkürzungsgrade an, welche zwischen diesen Extremen liegen. Stets reagieren beide Augen mit gegensinnigen Vertikalabweichungen. Der Rectus sup. der einen und der Rectus inf. der anderen Seite reagieren dabei gleichsinnig.

Nach einseitiger Labyrinthexstirpation ruft das übriggebliebene Labyrinth an beiden Augen die größte Vertikalabweichung von der Normalstellung hervor, wenn es sich bei Seitenlage des Kopfes unten befindet. Dann ist der Rectus sup. der gleichen und der Rectus inf. der gekreuzten Seite im Zustande der größten Verkürzung (Maximumstellung). Wenn sich das übriggebliebene Labyrinth bei Seitenlage des Kopfes oben befindet, so ist der Rectus sup. der gleichen und der Rectus inf. der gekreuzten Seite im Minimum der Verkürzung (Minimumstellung). Ein tonischer Einfluß des übriggebliebenen Labyrinthes auf den Rectus sup. der gekreuzten und den Rectus inf. der gleichen Seite hat sich nicht nachweisen lassen.

Bei intakten Labyrinth halten sich bei Normalstellung des Kopfes die Erregungen vom rechten und linken Labyrinth auf die Recti sup. und inf. beider Augen gerade das Gleichgewicht, so daß die Augen dann in Normalstellung stehen.

Auf Grund unseres Modelles läßt sich über die Rolle der Otolithen bei den Vertikalabweichungen folgendes aussagen:

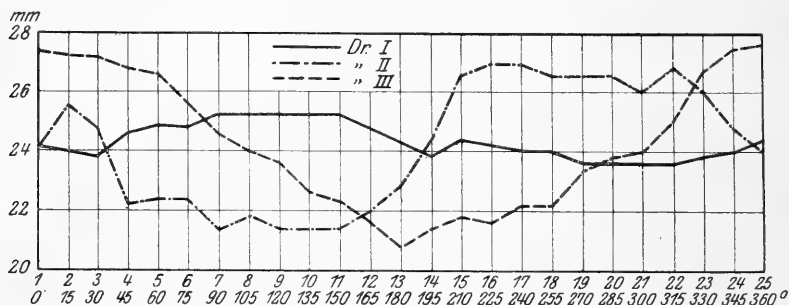
Da die Maximumstellung der beiden Labyrinth um nahezu 180° voneinander verschieden ist (Maximumstellung des rechten Labyrinthes bei rechter Seitenlage, die des linken bei linker Seitenlage), so folgt, daß es sich nicht um Utriculusreflexe handeln kann, da sonst die Maximumstellungen identisch sein müßten. Es müssen also Sacculusreflexe sein. In der Maximumstellung hängt der Sacculusotolith (Abb. 6), in der Minimumstellung drückt er (Abb. 7).

Nach einseitiger Labyrinthexstirpation ist die Vertikalabweichung bei Maximumstellung des intakten Labyrinthes maximal, bei Minimumstellung ist sie Null oder sehr gering¹⁾. Jedenfalls ist sicher, daß in Minimumstellung des intakten Labyrinthes keine Vertikalabweichung nach der anderen Seite eintritt. Daraus ergibt sich die zwingende Folgerung, daß wirklich in Minimumstellung vom Sacculusotolithen keine oder sehr geringe Erregungen ausgehen, in Maximumstellung dagegen hochgradige Erregungen. Auch in diesem Falle (wie bei den Labyrinthstellreflexen) läßt sich also wirklich beweisen, daß das Maximum der Erregung vom Otolithen ausgeht, wenn er hängt, und das Minimum, wenn er drückt. Die bei den tonischen Labyrinthreflexen auf die Körpermuskulatur für die Tätigkeit der Utriculi gezogene Folgerung läßt sich also bei den Sacculis zur Gewißheit erheben.

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **154**, 190. 1913. Das ist auch der Fall, wenn die Halsdrehung aufgehoben ist.

Jeder Sacculusotolith steht mit dem Rectus sup. der gleichen und dem Rectus inf. der gekreuzten Seite in funktioneller Verbindung. Durch das Zusammenwirken der Erregungen der beiden Sacculi auf die Recti sup. und inf. beider Augen erklären sich die Vertikalabweichungen bei den verschiedenen Stellungen des Kopfes im Raume.

Bei Seitenlage (Abb. 8, Tafel IV) ist der oben befindliche Sacculus in Minimumstand und übt keine oder geringe Wirkung aus. Der unten befindliche Sacculus zieht das oben befindliche Auge maximal ventralwärts, das unten befindliche Auge maximal dorsalwärts. Bei Normalstellung des Kopfes (Abb. 1, Tafel II) stehen beide Sacculi symmetrisch, es gehen gleiche mittelstarke Erregungen von ihnen aus, die von



Kurve 1 (Rectus superior).

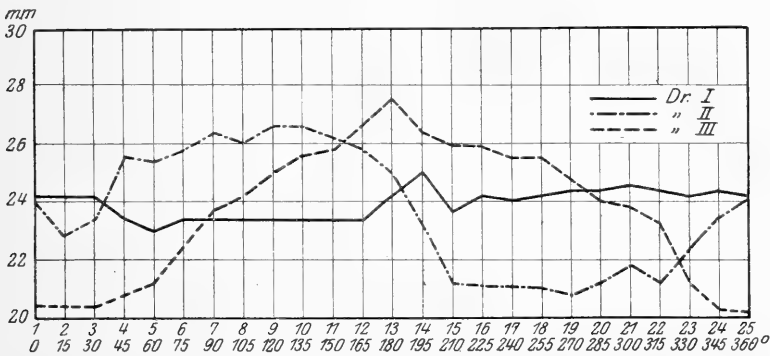
jedem Sacculusotolithen dem Superior der gleichen und dem Inferior der gekreuzten Seite zufließen, und die Augen stehen daher in Normalstellung. Bei Rückenlage des Kopfes (Abb. 3) ist dasselbe der Fall.

Nachstehende Kurvenzeichnungen (Kurve 1 u. 2) geben das Verhalten des rechten Rectus sup. und inf. des Kaninchens mit erhaltenen beiden Labyrinth bei den verschiedenen Lagen des Kopfes im Raume wieder.

Drehung I (—). Ausgangsstellung: Normalstand (Abb. 1, Tafel II). Drehung um die bitemporale Achse. Richtung der Drehung: Schnauze nach unten. Da bei dieser Drehung die beiden Sacculi stets in symmetrischer Lage bleiben, so erfolgen so gut wie keine Vertikalabweichungen.

Drehung II (-.-.-). Ausgangsstellung: Normalstand (Abb. 1). Drehung um die occipito-nasale Achse. Richtung der Drehung: untersuchtes rechtes Auge nach unten. Nach einer Drehung von 90° hat der linke Sacculus die Minimumstellung passiert, der rechte Sacculus nähert sich der Maximumstellung (Abb. 8, Tafel IV). Infolgedessen ist der rechte Superior verkürzt, der rechte Inferior verlängert. Bei weiterer Drehung auf 110—120° kommt der rechte Sacculus in die Maximumstellung und die Augenabweichung nimmt noch etwas zu. Bei Drehung um 180° (Rückenlage) stehen die beiden Sacculi wieder symmetrisch (Abb. 3, Tafel II). und die Augen passiren daher wieder die Normalstellung. Bei Drehung

um $240-250^\circ$ kommt der linke Sacculus in Maximumstellung und der rechte Inferior ist jetzt verkürzt, der Superior verlängert. Bei 290 bis 300° kommt der rechte Sacculus in Minimumstellung. Bei weiterer Drehung geht die Augenabweichung dann allmählich zurück. Die Kurve zeigt eine starke Asymmetrie. Bei Drehung über den Scheitel (180°) erfolgt die Längenänderung der beiden Recti sehr schnell, während sie bei Drehung über den Unterkiefer (0° bzw. 360°) allmählich eintritt. Die Ursache hierfür liegt in der Schrägstellung der Sacculi gegen die Medianebene. In Normalstellung (Abb. 1) wird infolge dieser Neigung durch beide Sacculusotolithen noch etwas Druck auf die Maculae ausgeübt. Man muß die Drehung nach beiden Seiten um $20-30^\circ$



Kurve 2 (Rectus inferior).

fortsetzen, bis der eine Sacculus vertikal steht und daher aufhört, zu drücken. Erst bei weiterer Drehung kommt es dann zum Hängen des einen Sacculusotolithen und damit zu einem überwiegenden Einfluß desselben, der sich in einer stärkeren Vertikalabweichung der Augen äußert. So wird es verständlich, daß bei Drehung über den Unterkiefer die Augenstellung sich nur allmählich ändert. Anders liegen die Verhältnisse, wenn der Kopf sich in Rückenlage (180° , Abb. 3) befindet. Dann hängen beide Sacculusotolithen noch etwas an ihren schräg gestellten Maculae. Jede kleine Drehung nach der einen oder anderen Seite nähert den einen Sacculus der Maximumstellung, den anderen Sacculus der Vertikalstellung, bei der er aufhört zu hängen. Kleine Drehungen bewirken also starke Unterschiede in der Wirkung der beiden Sacculi und dadurch starke Vertikalabweichungen. Man kann sich diese Verhältnisse auch auf folgende Weise klarmachen: Der rechte Sacculus steht bei dieser Drehung II in Maximumstellung bei $110-120^\circ$, der linke Sacculus bei $240-250^\circ$. Der Drehungsunterschied zwischen den beiden Maximumstellungen beträgt also bei Drehung über den Scheitel nur 130° , während er bei Drehung über den Unterkiefer 230° beträgt. Daher kommt es, daß die Kurven für die beiden Recti bei Drehung über den Scheitel einen sehr steilen Verlauf haben (vgl. bes. die Strecke

zwischen 150° und 210°), während sie bei Drehung über den Unterkiefer (vgl. die Strecke von 315° über 360° bis 90°) nur sehr allmählich sich ändern. Es stimmt dieses genau mit der geneigten Lage der Sacculus-maculae überein und ist eine weitere Stütze für die Abhängigkeit der Vertikalabweichungen von den Sacculi.

Drehung III (— — — —). Ausgangsstellung: linke Seitenlage, rechtes Auge oben. Drehung um die ventro-dorsale Achse. Richtung der Drehung: Schnauze nach unten. Bei der Ausgangsstellung ist das rechte Auge stark nach unten abgelenkt, der linke Sacculus ist schon über seine Maximumstellung hinaus, der rechte Sacculus hat seine Minimumstellung noch nicht erreicht. Das erfolgt erst bei einer Drehung von $23-32^\circ$. Nach einer Drehung von 90° (Schnauze nach unten) stehen beide Sacculi symmetrisch (Abb. 10, Tafel IV), die Augen stehen in Normalstellung. Nach einer Drehung von 180° (rechte Seitenlage) hat der linke Sacculus die Minimumstellung passiert, der rechte Sacculus seine Maximumstellung noch nicht ganz erreicht (Abb. 8). Das rechte Auge ist stark nach oben abgelenkt. Bei Drehung von 270° (Schnauze nach oben) stehen beide Sacculi wieder symmetrisch (Abb. 9, Tafel III), die Augen sind in Normalstellung, und gehen nun bei weiterer Drehung bis 360° wieder in die bei Ausgang der Drehung vorhandene Abweichung über. Auch bei dieser Drehung sollte wegen des Schrägstandes der Sacculusotolithen in occipito-nasaler Richtung eine Asymmetrie der Kurven vorhanden sein. Dieselbe ist aber in dem abgebildeten Kurvenbeispiel nicht sehr ausgesprochen. Die Ursache für die geringere Asymmetrie der Kurve liegt vermutlich darin, daß bei Drehung III die Drehungsebene angenähert mit der Längsrichtung der Sacculusotolithen zusammenfällt, und daß daher die Aufhängung des Sacculusotolithen an der umgebogenen vorderen Sacculusecke sich dämpfend geltend macht. Bei Drehung um 90° (Schnauze nach unten, Abb. 10, Tafel IV) wird der Druck des Otolithen teilweise durch diese Ecke mitgetragen, bei Drehung um 270° (Schnauze nach oben, Abb. 9, Tafel III) hängt der Otolith teilweise an dieser Ecke. Da die Ecke, wie im nächsten Abschnitte gezeigt wird, wahrscheinlich eine funktionelle Sonderstellung einnimmt, und sich an der Auslösung der Vertikalabweichungen nicht beteiligt, aber infolge ihrer anatomischen Anordnung auf den Einfluß von Hängen und Drücken des Otolithen mechanisch wirken muß, so ist ein solcher Einfluß gut verständlich.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Vertikalabweichungen der Augen bei den kompensatorischen Augenstellungen Sacculusreflexe sind, und daß jeder Sacculus mit dem Rectus superior der gleichen und dem Rectus inferior der gekreuzten Seite in funktioneller Verbindung steht. Das Maximum der Erregung geht vom Otolithen aus, wenn er hängt. Wenn der Otolith auf die Macula drückt, übt er keinen oder nur einen geringen Einfluß aus. Bei den symmetrischen Kopfstellungen fließen den beiderseitigen Recti sup. und inf. von beiden Sacculi

gleichstarke Erregungen zu; daher stehen die Augen ohne Vertikalabweichungen in der Orbita. Steht der Kopf dagegen nicht symmetrisch, so gewinnt der unten befindliche Sacculus die Oberhand, und das nach unten gerichtete Auge wird dorsalwärts, das nach oben gerichtete Auge ventralwärts abgelenkt. Bei Seitenlage des Kopfes bzw. bei Kopflagen, in denen der unten befindliche Sacculusotolith horizontal steht und an der Macula hängt, ist die Augenabweichung am größten. Letzteres ist vor allem bei Drehung II deutlich. Die bei Kaninchen mit intakten Labyrinth vorhandenen Vertikalabweichungen bei den verschiedenen Lagen des Kopfes im Raume erklären sich durch das Zusammenwirken der von den beiden Sacculusotolithen ausgehenden Einwirkungen auf die genannten Augenmuskeln. Der besondere Verlauf der Längenänderungen der Recti sup. und inf. bei Lageänderungen des Kopfes im Raume läßt sich aus der anatomischen Anordnung der Sacculi verstehen.

b) *Raddrehungen.*

Wenn sich der Kopf vertikal mit der Schnauze nach oben befindet, so sind die beiden Obliqui superiores (rechts und links) im Zustande größter Verkürzung, beide Obliqui inferiores im Zustande größter Länge. Beide Augen sind dann mit dem oberen Corneapol nach vorne gerollt.

Wenn sich der Kopf vertikal mit der Schnauze nach unten befindet, so sind die beiden Obliqui superiores im Zustande größter Länge, beide Obliqui inferiores im Zustande größter Verkürzung. Beide Augen sind dann mit dem oberen Corneapol nach hinten gerollt.

Bei allen anderen Lagen des Kopfes im Raume nehmen die schrägen Augenmuskeln Verkürzungsgrade an, welche zwischen diesen Extremen liegen. Stets reagieren hierbei beide Augen mit gleichsinnigen Rollungen.

Nach einseitiger Labyrinthexstirpation bleiben die Rollungen beider Augen qualitativ unverändert bestehen. Ein Labyrinth wirkt auf die gleichnamigen Obliqui beider Augen und die Rollungen gleichsinnig.

Das übriggebliebene Labyrinth ruft an beiden Augen die größte Rollung durch Kontraktion der beiden Obliqui inferiores hervor, wenn der Kopf sich vertikal mit der Schnauze nach unten befindet. Umgekehrt ruft dieses eine Labyrinth an beiden Augen die größte Rollung durch Kontraktion beider Obliqui superiores hervor, wenn sich der Kopf vertikal mit der Schnauze nach oben befindet. Das Ausmaß der Rollungen ist beim Vorhandensein nur eines Labyrinthes etwa halb so groß, als wenn beide Labyrinthintakte sind.

Für die Entscheidung der Frage, welche Otolithen die kompensatorischen Augenrollungen auslösen, ist von Bedeutung, daß nach einseitiger Labyrinthexstirpation sich die Lage der Maximum- und Minimumstellungen nicht ändert, und daß ein Labyrinth auf die gleichnamigen M. obliqui beider Augen gleichsinnig einwirkt. Daraus ist zu schließen, daß die auslösenden Otolithen des rechten und linken Ohres ungefähr in dieselbe Ebene fallen müssen. Hierfür kämen zunächst

die beiden Utriculusotolithen in Betracht. Wenn man sich aber auf den durch die Ergebnisse der vorhergehenden Abschnitte begründeten Standpunkt stellt, daß in der Maximum- und Minimumstellung die auslösenden Otolithen horizontal stehen müssen, so können es die Utriculusotolithen nicht sein, denn diese stehen bei vertikaler Kopfstellung mit Schnauze-oben oder Schnauze-unten nicht horizontal, sondern nahezu vertikal. Auch die Sacculusotolithen kommen mit ihrem Hauptteile nicht in Betracht, denn diese stehen bei vertikaler Kopfstellung ebenfalls nicht horizontal, sondern um $20-30^\circ$ gegen die Vertikale geneigt.

Solange uns auf Grund der Arbeit von v. d. Hoeve und de Kleijn¹⁾ nur die kompensatorischen Augenstellungen bei den verschiedenen Lagen des Kopfes im Raume bekannt waren, haben wir es für möglich gehalten, daß dadurch, daß sich Rollungen mit Vertikalabweichungen kombinieren, die Maxima und Minima für die einzelnen Augenmuskeln bei anderen Lagen des Kopfes im Raume lägen; daß also das Maximum der Rollung der Augen durch ein Zusammenwirken der Recti mit den Obliqui zustande käme, und daß das Maximum des Einflusses der Labyrinth auf die einzelnen Obliqui z. B. bei Normalstellung des Kopfes oder bei Seitenlage zu finden wäre.

Wir haben deshalb in einer folgenden Arbeit²⁾ den Einfluß der Labyrinth auf die einzelnen Augenmuskeln ermittelt, aber hierbei, wie die oben gegebene Übersicht zeigt, keine prinzipiell anderen Resultate erhalten. Es bleibt also dabei, daß die Maximum- und Minimumstellungen für die Augenrollungen ungefähr bei vertikaalem Kopfstande erreicht werden.

Aus dieser Schwierigkeit hilft uns vielleicht die Hypothese, daß als Auslösungsorte für die kompensatorischen Augenrollungen die beiden Sacculusecken zu betrachten sind. Dieselben sind, wie oben S. 12 angegeben ist, lateralwärts abgebogen und fallen dadurch beide ungefähr in dieselbe angenähert frontale Ebene, so daß sie bei vertikaalem Kopfstande ungefähr horizontal stehen. Daß den Sacculusecken eine funktionelle Sonderstellung zukommen muß, ergibt sich schon daraus, daß sie eine eigene Innervation (durch den Ramus utricularis) besitzen. Bei den bisher geschilderten tonischen Labyrinthreflexen fand sich für sie keine Funktion. Es ist daher auch aus diesem Grunde wahrscheinlich, daß sie die Auslösungsstätten für die kompensatorischen Rollungen sind.

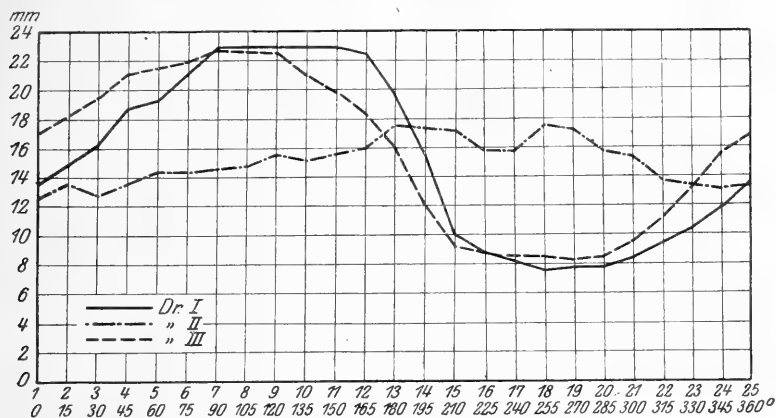
Abb. 9 (Tafel III) gibt diejenige (vertikale) Kopfstellung mit Schnauze nach oben, bei welcher beide Augen mit dem oberen Corneapol nach vorne gerollt sind, und die Obliqui superiores durch Labyrintheinfluß das Maximum der Verkürzung haben. Man sieht, daß bei dieser Kopfstellung die beiden Sacculusecken hängen.

Abb. 10 (Tafel IV) zeigt die Vertikalstellung mit Schnauze nach unten. Bei dieser Stellung drücken die Sacculusecken. Dabei sind beide Obliqui superiores im Zustande größter Länge, während die Obliqui inferiores das Maximum ihrer Verkürzung erreichen; die Augen sind beide nach hinten gerollt.

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 241. 1917.

²⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **178**, 179. 1919.

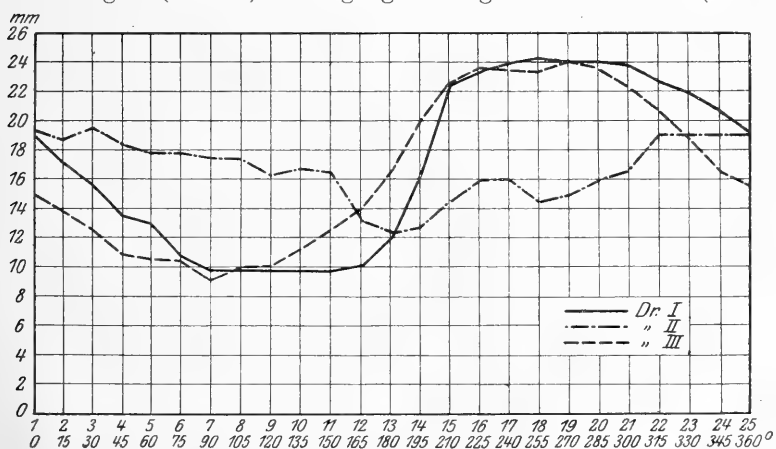
Nach einseitiger Labyrinthexstirpation ändert sich die Lage der Maxima und Minima nicht. Abb. 11 auf Tafel IV (Schnauze-oben, Sacculusecke hängt) und Abb. 12 auf Tafel V (Schnauze-unten, Sacculusecke drückt) zeigt die zugehörige Stellung der Otolithen nach rechtsseitiger Labyrinthexstirpation.



Kurve 3 (Obliquus superior).

Nachstehende Kurvenzeichnungen (3 u. 4) geben das Verhalten des rechten Obliquus superior und inferior des Kaninchens mit erhaltenen beiden Labyrinthen bei den verschiedenen Lagen des Kopfes imRaume wieder.

Drehung I (—). Ausgangsstellung: Normalstand (Abb. 1).



Kurve 4 (Obliquus inferior).

Drehung um die bitemporale Achse. Drehungsrichtung: Schnauze nach unten. Bei der Ausgangsstellung stehen die Augen in Normalstand. Nach einer Drehung von 90° haben sich die beiden Sacculusecken der Minimumstellung genähert, der Obliquus sup. hat sich verlängert, der

Obliquus inf. verkürzt. Das Auge ist mit dem oberen Corneapol nach hinten gerollt. Bei weiterer Drehung auf $110-120^\circ$ kommt die Sacculusecke in Minimumstellung (Abb. 10, Tafel IV). In dieser Zone, von etwa 90° bis 150° bleibt der Obliquus inf. maximal verkürzt, der Obliquus sup. maximal verlängert. Bei Drehung über die Rückenlage (180° , Abb. 3) erfolgt nun eine starke Bulbusrollung nach der anderen Seite. Bei 270° (Schnauze nach oben, Abb. 9) haben sich die beiden Sacculusecken der Maximumstellung genähert, der Obliquus sup. hat sich verkürzt, der Obliquus inf. verlängert. Diese Veränderungen in der Länge der schrägen Augenmuskeln bleiben bis $290-300^\circ$ bestehen, in welcher Lage die Sacculusecke den Maximumstand erreicht. Danach erfolgt allmähliche Rückkehr zur Normalstellung. Die Kurve zeigt eine starke Asymmetrie. Bei Drehung des Kopfes über den Scheitel (180°) erfolgt die Änderung der Augenstellung sehr steil, bei Drehung durch die Normalstellung (0°) dagegen sehr allmählich. Die Ursache liegt in der Schrägstellung der Sacculusotolithen gegen die Medianebene. Bei der Drehung über den Scheitel (Abb. 3) hängt der Otolith als Ganzes, d. h. auch mit seinem Hauptteil. Die Stellungsänderung der Sacculusecke, wobei diese letztere vom Drücken zum Hängen übergeht, kann sich also ungehemmt auf die Sinneshaare geltend machen. Bei Drehung über die Normalstellung (Abb. 1) dagegen drückt der Otolith als Ganzes. Die Stellungsänderungen der Sacculusecke, wobei dieselbe vom Hängen zum Drücken übergeht, können sich auf die Sinneshaare weniger stark geltend machen, weil das Gewicht des Otolithen teilweise durch den übrigen Teil der Macula mit getragen wird. Die Asymmetrie der Kurve stimmt also mit der anatomischen Anordnung der beiden Sacculi im Schädel gut überein.

Drehung II (— — —). Ausgangsstellung: Normalstand (Abb. 1). Drehung um die occipito-caudale Achse. Drehungsrichtung: untersuchtes rechtes Auge nach unten. Diese Drehung findet angenähert in der Ebene der beiden Sacculusecken statt. Daher kommen wesentliche Längenänderungen der Obliqui nicht zustande. (Dieses spricht u. a. auch gegen die Annahme, daß die Raddrehungen von den Utriculis ausgelöst werden, da diese bei Drehung II die größten Lageänderungen erfahren und demnach starke Raddrehungen auslösen müßten.)

Die geringen Abweichungen der Kurve bei Drehung II, welche bei 0° und 180° die größten Längenunterschiede der Obliqui aufweist, lassen sich ebenfalls aus der anatomischen Lage der Sacculusotolithen erklären, welche mit ihrer Längsachse bis zu 40° von der Ebene der Mundspalte abweichen. Hierdurch wird bei genau horizontaler Mundspalte in Normalstellung (0°) auf die Sacculusecke ein geringer Zug, dagegen bei Rückenlage (180°) ein geringer Druck ausgeübt, welcher sich in gesetzmäßiger Weise auf die Länge der Obliqui geltend macht. Hierdurch erklärt es sich auch, daß bei Drehung I in den Stellungen 0° und 180° die Obliqui nicht genau dieselbe Länge haben.

Drehung III (— — — —). Ausgangsstellung: linke Seitenlage, rechtes Auge oben. Drehung um die ventro-dorsale Achse. Drehungsrichtung: Schnauze nach unten. Die Ausgangsstellung ist identisch mit

Drehung II, 270°. Daher auch die gleiche Länge der Obliqui. Nach Drehung um 90° kommt der Schädel mit der Schnauze nach unten (Abb. 10, Tafel IV), es kommt daher zu derselben Längenänderung der Obliqui, wie bei Drehung I, 90°. Bei weiterer Drehung rollen die Augen in umgekehrter Richtung, bis bei 270° (Schnauze nach oben, Abb. 9, Tafel III) die Obliqui dieselbe Längenänderung zeigen, wie bei Drehung I, 270°. Bei weiterer Drehung nach 360° kehren sie in die Ausgangsstellung zurück. Für eine Asymmetrie der Kurve fehlt hierbei jede Veranlassung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die gefundenen Raddrehungen der Augen bei den kompensatorischen Augenstellungen der Hypothese nicht widersprechen, daß es sich hier um tonische Reflexe von der vorderen Sacculusecke handelt, welche lateralwärts umgebogen ist, sich dadurch der Frontalebene nähert und eine eigene Innervation besitzt. Jede Sacculusecke würde dann mit dem Obliquus sup. und inf. des rechten und linken Auges in funktionellem Zusammenhang stehen. Wenn die Sacculusecke hängt, so sind die Obl. sup. beider Augen im Zustande größter Verkürzung, die Obl. inf. im Zustande größter Länge. Wenn die Sacculusecke drückt, so sind die Obl. sup. beider Augen im Zustande größter Länge, die Obl. inf. im Zustande größter Verkürzung. Da beide Sacculusecken angenähert in derselben Ebene liegen, findet nach einseitiger Labyrinthexstirpation keine nachweisliche Veränderung der Lage der Maxima und Minima statt. Da jede Sacculusecke auf die Obliqui sup. beider Augen im gleichen und auf die Obl. inf. beider Augen im dazu reziproken Sinne einwirkt, so bleiben nach einseitiger Labyrinthexstirpation die Raddrehungen beider Augen qualitativ un geändert und werden nur in ihrem Ausmaße auf etwa die Hälfte herabgesetzt.

Im Falle der Raddrehungen kann man also zunächst nicht ohne weiteres entscheiden, ob das Maximum der Erregung vom hängenden oder drückenden Otolithen ausgeht oder ob vielleicht bei beiden Lagen der Otolithen Erregungen veranlaßt werden. Um dieses zu entscheiden, ist noch die Feststellung erforderlich, welches die Ruhelage der schrägen Augenmuskeln ist, die sie einnehmen, wenn sie dem Labyrintheinfluß völlig entzogen sind. Kennt man diese, so ist ohne weiteres klar, bei welchen Stellungen des Kopfes im Raume die verschiedenen Obliqui erregt werden, und bei welchen Stellungen sie von den Labyrinth en aus unbeeinflußt bleiben.

Um dieses festzustellen, wurden bei 3 Kaninchen in beide Augen bei Lokalanästhesie Kreuze in die Hornhaut eingebrannt, deren einer Schenkel durch einen Querstrich kenntlich gemacht worden war. Die Augenstellung wurde nun vor und nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation bei verschiedenen Lagen des Kopfes im Raume photographiert. Abb. 13 (Tafel V) veranschaulicht das Ergebnis.

Abb. 13a. Linkes Auge. Kopf in Normalstellung (-175°). Auf dieser und den folgenden Aufnahmen ist ein freihängender gewichttragender Faden als Richtlot mit photographiert.

Abb. 13b. Dasselbe 2 Tage nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation. Die Augenstellung ist genau die gleiche. Eine Raddrehung nach Labyrinthexstirpation hat nicht stattgefunden. Die Lage der Otolithen bei dieser Kopfstellung ist auf Abb. 1 (Tafel II) zu sehen.

Abb. 13c. Vor der Labyrinthexstirpation. Kopf mit der Schnauze nach oben. Der Vergleich mit Abb. 13a lehrt, daß das Auge mit dem oberen Corneapol nasalwärts gerollt ist (Verkürzung des Obl. sup.).

Abb. 13d. Dasselbe 2 Tage nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation. Das Auge ist in seiner Normalstellung (vgl. Abb. 13a u. b) stehengeblieben. Der Vergleich mit Abb. 13c lehrt, daß bei intakten Labyrinth von den Sacculusecken, wenn sie hängen (vgl. Abb. 9, Tafel III), Erregungen ausgehen, welche die Obl. superiores zur Verkürzung bringen.

Abb. 13e. Vor der Labyrinthexstirpation. Kopf mit der Schnauze nach unten. Der Vergleich mit Abb. 13a lehrt, daß das Auge mit dem oberen Corneapol occipitalwärts gerollt ist (Verkürzung des Obl. inf.).

Abb. 13f. Dasselbe 2 Tage nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation. Das Auge ist in seiner Normalstellung (vgl. Abb. 13a u. b) stehengeblieben. Der Vergleich mit Abb. 13e lehrt, daß bei intakten Labyrinth von den Sacculusecken, wenn sie drücken (vgl. Abb. 10, Tafel IV), Erregungen ausgehen, welche die Obl. inferiores zur Verkürzung bringen.

Genau dieselbe Augenstellung, wie in Abb. 13b, d, e nach der Labyrinthexstirpation fand sich beim gleichen Tiere nach dem Tode. Das rechte Auge verhielt sich geradeso wie das linke. Die Versuche an den beiden anderen Kaninchen hatten das gleiche Ergebnis.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß für die Sacculusecken bzw. für die Rollbewegungen der Augen die Verhältnisse verwickelter liegen, als sie für die übrigen tonischen Labyrinthreflexe von uns gefunden wurden. Sowohl beim Hängen als beim Drücken gehen Erregungen aus, und zwar bei hängenden Sacculusecken zu den Obl. sup. und bei drückenden Sacculusecken zu den Obl. inferiores. Bei Normalstellung des Kopfes, wobei die Sacculusecken eine Mittelstellung einnehmen (Abb. 1, Tafel II), halten sich die Erregungen der Obliqui gerade das Gleichgewicht und die Augen stehen daher in Mittelstellung, geradeso wie bei fehlenden Labyrinth und nach dem Tode.

Gegen diese Auffassung erscheint nur noch ein Einwand möglich: Wir haben bisher immer die kompensatorischen Raddrehungen an Augen untersucht, bei welchen sowohl der Obl. superior wie inferior intakt waren. Es ist von vornherein nicht ausgeschlossen, daß, wenn man den Einfluß der Labyrinth auf einen Obliquus allein nach Ausschluß seines Antagonisten untersucht, die Lage der Maxima und Minima eine andere wird; mit anderen Worten, daß der Grad der Raddrehung nicht durch Kontraktion eines Obliquus mit gleichzeitiger proportionaler Erschlaffung seines Antagonisten bestimmt wird, sondern daß bei

bestimmten Kopfstellungen vielleicht beide Obliqui gleichzeitig sich kontrahieren. Daß dieses in Wirklichkeit nicht der Fall ist, wird in aller Schärfe bewiesen durch Versuche, in denen wir beim selben Tier am rechten Auge den Obliquus superior und am linken Auge den Obliquus inferior vom Ursprung (bzw. der Trochlea) bis zum Ansatz am Bulbus excidiert haben. Am Tage nach der Operation wurde auf beide anästhesierte Corneae ein Kreuz eingebrannt, das Tier auf dem in der Arbeit von v. d. Hoeve und de Kleijn¹⁾ geschilderten Drehbrett mit Orientierungsrahmen (Abb. 1—3 der genannten Arbeit) aufgespannt, die „Drehung I“ ausgeführt, und in Abständen von 30° die Raddrehung an beiden Augen gemessen. Danach wurde das Tier getötet und bei der Sektion das Fehlen der excidierten Augenmuskeln bei Intaktsein der übrigen sichergestellt.

Das Ergebnis der Messungen war folgendes:

Linkes Auge		Rechtes Auge	
Obl. sup. intakt, inf. durchschnitten		Obl. inf. intakt, sup. durchschnitten	
Kopfstellung	Raddrehung des Auges	Kopfstellung	Raddrehung des Auges
0°	87°	0°	87°
30°	65°	30°	82°
60°	57°	60°	55°
90°	44°	90°	29°
120°	40°	120°	27°
150°	40°	150°	31°
180°	53°	180°	73°
210°	89°	210°	93°
240°	92°	240°	97°
270°	93°	270°	97°
300°	93°	300°	97°
330°	87°	330°	92°
360°	86°	360°	87°

Bringt man diese Raddrehungen in Kurve, so ergibt sich sowohl für den Obl. superior wie für den inferior genau derselbe Verlauf, wie er für das Auge mit intakten beiden schrägen Muskeln in der Arbeit von v. d. Hoeve und de Kleijn¹⁾ (Abb. 5, Drehung I, S. 243) abgebildet worden ist, und wie er in dieser Arbeit (Kurve 3 u. 4, Drehung I) für die beiden schrägen Augenmuskeln, wenn sie beide intakt erhalten sind angegeben wurde.

Das Ergebnis dieser Versuche läßt also keinen Zweifel. Das Maximum der Kontraktion liegt für den Obliquus superior, wenn sich der Kopf ungefähr mit der Schnauze nach oben befindet (Sacculusecke hängt), und für den Obl. inferior, wenn sich der Kopf ungefähr mit der Schnauze nach unten befindet (Sacculusecke drückt).

Es ist müßig, bei dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 241. 1917.

Vermutungen darüber aufstellen zu wollen, ob in den Sacculusecken zwei verschiedene Sorten von Endapparaten vorhanden sind, von denen die einen auf Zug, die anderen auf Druck ansprechen, oder ob hier ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie beim Auge, welches auf Lichtmangel mit einer positiven Empfindung (Schwarz) antwortet.

Wenn unsere Hypothese, daß die Rollstellungen der Augen von den Sacculusecken ausgelöst werden, aber richtig ist, bleibt nach dem Ausfall der oben geschilderten Versuche nichts übrig als anzunehmen, daß sowohl bei hängendem als bei drückendem Otolithen Erregungen zu den schrägen Augenmuskeln fließen.

Während sich für die übrigen tonischen Labyrinthreflexe einschließlich der Vertikalabweichungen der Augen eine sehr einfache Abhängigkeit vom Stande bestimmter Otolithen ergab, liegen also für die Raddrehungen die Verhältnisse verwickelter und unübersichtlicher. Wir haben in diesem Abschnitte versucht, die Hypothese, daß die Raddrehungen von den Sacculusecken ausgelöst werden, konsequent durchzuführen, verhehlen uns aber nicht, daß diese Lösung weniger durch ihre Einfachheit besticht als bei den übrigen Labyrinthreflexen. Aber alle anderen Möglichkeiten, die sich aus der Betrachtung des Otolithenmodelles ergeben, bieten noch größere Schwierigkeiten.

Daß die Raddrehungen tatsächlich Otolithenreflexe sind und nicht etwa von den Bogengängen ausgelöst werden, ergibt sich zwingend aus den in der zweiten Mitteilung zu schildernden Versuchen. Da die Lage der Maxima und Minima sich nach einseitiger Labyrinthexstirpation nicht verschiebt, müssen die auslösenden Otolithen beiderseits angenähert in derselben Ebene liegen. Hiernach könnte es sich dann höchstens noch um die Utriculi handeln. Bei Normalstellung des Kopfes ist der Labyrintheinfluß auf die beiden Obliqui am geringsten. Damit würde stimmen, daß dann die Utriculusotolithen horizontal stehen und drücken. Bei der um 180° verschiedenen Rückenlage des Kopfes stehen aber ebenfalls die Augen in Mittelstellung, und daß die Obliqui sup. und inf. dann nicht beide maximal kontrahiert sind, ergibt sich daraus, daß bei dieser Kopfstellung die Augen nicht nasalwärts abgelenkt sind und ferner mit aller Sicherheit aus den Versuchen an Tieren mit Durchschneidung eines Obliquus sup. oder inf. Trotzdem aber hängen bei dieser Kopfstellung die Utriculusotolithen. Das Maximum der Erregung für die Obliqui ist bei Kopfstellungen, bei denen die Utriculusotolithen nahezu vertikal stehen. Dabei müßte dann bei „Schnauze oben“ (Abb. 9) der vertikal stehende Utriculusotolith auf die Obliqui sup., bei „Schnauze unten“ (Abb. 10) auf die Obliqui inf. wirken. Auch in diesem Falle würde man annehmen müssen, daß die Otolithen bei den Raddrehungen einen ganz anderen Wirkungsmechanismus haben, als bei den anderen tonischen Labyrinthreflexen. — Von entscheidendem Gewicht ist das Verhalten der Raddrehungen bei „Drehung II“ (s. o. S. 30). Hierbei treten fast keine Raddrehungen auf, während die Utriculi hierbei ihre Maximum- und Minimumstellung passieren. Es erscheint hiernach wohl als ausgeschlossen, daß die Raddrehungen von den Utriculi ausgelöst werden. Dann bliebe nur noch die Möglichkeit, daß Utriculi und Sacculusecken zusammenwirken, wie sie denn auch beide durch die Rami utriculares innerviert werden. Aber auch hierdurch ergibt sich, wie ein Blick auf unsere Abbildungen lehrt, keine Vereinfachung.

Wir halten daher unsere Hypothese immer noch für die einfachste, werden aber jede andere Lösung, die die Tatsachen einfacher erklärt, begrüßen.

Schlußfolgerungen über die Funktion der Otolithen.

In der vorliegenden Arbeit ist zunächst ausschließlich untersucht, welche Lage die Otolithen im Kaninchenschädel und im Raume einnehmen, wenn die verschiedenen tonischen Labyrinthreflexe ihr Maximum und ihr Minimum haben. Daher kann auch an dieser Stelle nur erörtert werden, zu welchen Schlußfolgerungen und Vermutungen diese Betrachtungsweise führt.

Danach sind wir zu folgender Vorstellung gekommen: Die tonischen Labyrinthreflexe auf die Körpermuskulatur (Extremitäten, Hals und Rumpf) werden ausgelöst von den Utriculi. Die asymmetrischen Labyrinthstellreflexe jedenfalls von den Sacculi, wobei es noch unsicher bleibt, ob die symmetrischen Labyrinthstellreflexe von den Sacculi oder den Utriculi ausgehen. Von den kompensatorischen Augenstellungen sind die Vertikalabweichungen jedenfalls abhängig von dem Hauptteil der Sacculusotolithen, die Raddrehungen wahrscheinlich von der eine eigene Innervation besitzenden Sacculusecke.

Berücksichtigt man die in unseren früheren Arbeiten gemachten Feststellungen über die Beteiligung der verschiedenen Muskelgruppen an den tonischen Labyrinthreflexen, und über die Lage der Zentren für diese Reflexe im Hirnstamm¹⁾, so muß man folgende zentralen Verbindungen der einzelnen Otolithenmaculae postulieren, wobei zu bemerken ist, daß es sich dabei um Minimalforderungen handelt, und daß in Wirklichkeit die Verbindungen viel komplizierter sein können:

1. Tonische Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln. Von jedem Utriculus gehen Verbindungen durch den Ramus utricularis zu den beiderseitigen Zentren für die Extremitätenmuskeln. Die Bahnen reichen nicht weiter nach vorne, als eine dicht vor dem Octavuseintritt durch die Oblongata gelegte Frontalebene.

2. Tonische Labyrinthreflexe auf die Hals- (und Rumpf-) Muskeln. Von jedem Utriculus gehen Verbindungen durch den Ramus utricularis zu den Hals- (und Rumpf-)Muskeln einer Körperseite. Letzterer Begriff ist funktionell zu verstehen; es ist möglich, daß die „Halsmuskeln einer Körperseite“ anatomisch auf beiden Körperseiten liegen. Die Bahnen reichen nicht weiter nach vorne, als eine dicht vor dem Octavuseintritt durch die Oblongata gelegte Frontalebene.

3. Labyrinthstellreflexe: Von jedem Sacculushauptstück gehen Verbindungen durch den Ramus saccularis zu den Stellzentren im Mittelhirn. Ob auch von den Utriculi derartige Verbindungen ausgehen, ist noch unsicher.

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **178**, 124. 1920.

4. Kompensatorische Augenstellungen: Vertikalabweichungen. Von jedem Sacculushauptstück gehen Verbindungen durch den Ramus saccularis zu bestimmten Teilen der Oculomotoriuskerne, und zwar zum Kern des Rectus superior der gleichen und dem Kerne des Rectus inferior der gekreuzten Seite.

5. Kompensatorische Augenstellungen: Raddrehungen. Von den Otolithen jedes Labyrinthes, vielleicht von jeder Sacculusecke durch den Ramus utricularis, gehen Verbindungen zu den beiderseitigen, im Oculomotoriuskern gelegenen Zentren für die Obliqui inferiores und zu den beiderseitigen Trochleariskernen.

Über die Funktionsweise der Otolithenapparate läßt sich vorläufig nur folgendes sagen:

Von den Maculae gehen Dauererregungen aus, welche je nach der Stellung der Otolithen im Raume von verschiedener Intensität sind und solange ihre Stärke nicht ändern, als der Otolith die gleiche Lage zur Horizontalebene beibehält. Bei den Labyrinthstellreflexen und den Vertikalabweichungen der Augen läßt sich für die Sacculi beweisen, daß das Maximum der Erregung dann vorhanden ist, wenn der Otolith horizontal steht und an der Macula hängt. Bei den tonischen Labyrinthreflexen auf die Glieder- und Halsmuskeln ließ sich das gleiche für die Utriculi wahrscheinlich machen.

Andererseits ließ sich bei den Labyrinthstellreflexen und den Vertikalabweichungen der Augen für die Sacculi beweisen, daß das Minimum der Erregung von der Macula ausgeht, wenn der Otolith horizontal steht und auf die Macula drückt. Bei den tonischen Labyrinthreflexen auf die Hals- und Gliedermuskeln ließ sich das gleiche für die Utriculi wahrscheinlich machen. Dabei läßt sich bisher nicht mit Sicherheit entscheiden, ob in der Minimumstellung von den Maculae überhaupt Erregungen ausgehen, welche nur geringer sind, als in der Maximumstellung und den intermediären Stellungen, oder ob das Organ in der Minimumstellung zur Ruhe kommt und keine Erregungen ausgehen läßt. Die Beobachtungen über Vertikalabweichungen der Augen nach einseitiger Labyrinthexstirpation sprechen für die letztere Möglichkeit (Sacculushauptstücke). Dagegen machen es die Feststellungen über tonische Reflexe auf die Halsmuskeln nach einseitiger Labyrinthexstirpation wahrscheinlich, daß von den Utriculi auch in der Minimumstellung Erregungen ausgehen; denn die Kopfdrehung bleibt auch in der Minimumstellung bestehen.

Wenn wir daher die tonischen Labyrinthreflexe auf die Körpermuskeln, Labyrinthstellreflexe und die vertikalen Augenabweichungen allein betrachten, kommen wir zu folgender Auffassung der Otolithentätigkeit: Die Maculae sind Sinnesorgane, welche auf Zug reagieren, und zwar gehen von ihnen nervöse Erregungen aus, welche solange von

unveränderter Stärke sind, als der Otolith seine Lage zum Horizonte nicht ändert. Das Maximum der Erregung erfolgt, wenn der Otolith an der Macula hängt. Bei den anderen Lagen im Raume sind diese Erregungen um so geringer, je mehr sich der Otolith aus der „hängenden“ Lage entfernt und sich der „drückenden“ nähert. Wenn der Otolith drückt, hat die Erregung ihr Minimum oder wird selbst Null.

Während diese Anschauung über die Otolithentätigkeit die übrigen tonischen Labyrinthreflexe in befriedigender Weise erklärt, haben sich bei den kompensatorischen Raddrehungen Schwierigkeiten ergeben. Wir haben die Annahme gemacht, daß dieselben von den Sacculusecken ausgelöst werden. Ist dieses richtig, so gilt für die tonischen Reflexe von den Sacculusecken auf die *Obliqui superiores* dasselbe Gesetz, d. h. sie sind maximal verkürzt, wenn die Sacculusecke hängt, und haben die größte Länge, wenn die Ecke drückt. Die Reflexe auf die *Obliqui inferiores* haben aber ihr Maximum, wenn die Sacculusecke drückt, und ihr Minimum, wenn sie hängt. Hier liegt also der Fall vor, daß bei hängendem Otolith die *Obl. sup.*, bei drückendem die *Obl. inf.* maximal verkürzt werden, und daß bei Fortfall der Labyrinthinflüsse das Auge in Mittelstellung zur Ruhe kommt. Diese Ansicht über die Funktion der Sacculusecke würde entweder voraussetzen, daß hier außer Apparaten, welche auf Zug ansprechen, auch druckempfindliche Apparate liegen, oder daß Besonderheiten in den zentralen Verbindungen vorliegen.

Nach dieser Hypothese über die Funktion der Sacculusecken könnte man sich die Frage vorlegen, ob auch für die übrigen Otolithenabschnitte eine derartige antagonistische Doppelfunktion angenommen werden kann. Für die tonischen Utriculusreflexe auf die Gliedermuskeln wäre etwas Derartiges nicht völlig ausgeschlossen, da bei drückendem Utriculus die Beuger das (allerdings absolut geringe) Maximum ihres Tonus haben. Für die Labyrinthstellreflexe sowohl wie die Vertikalabweichungen der Augen ließ sich dagegen zeigen, daß bei drückendem Sacculushauptstück wirklich das Minimum bzw. der Nullpunkt der Erregung erreicht wird.

Die oben gezogenen Schlußfolgerungen über die Verteilung der Funktionen auf die *Utriculi* und *Sacculi*, und über die zentralen Verbindungen dieser Sinnesapparate gelten vorläufig allein für das Kaninchen. Es ist zu untersuchen, ob bei den übrigen Säugetieren die gleichen Verhältnisse obwalten¹⁾. Dagegen ist es selbstverständlich, daß bei den übrigen Wirbeltierklassen, bei welchen jederseits 3 Otolithen vorhanden sind, eine andere Verteilung der Funktion vorhanden sein muß, falls

¹⁾ Schon a priori läßt sich sagen, daß hier große Unterschiede sein müssen, da dieselbe Kopfbewegung, welche beim Kaninchen Vertikalabweichung des Auges hervorruft, bei der Katze und dem Affen mit frontalstehenden Augen Raddrehungen veranlaßt.

man nicht annehmen will, daß vom Lagenotolithen Reflexe ausgehen, welche den Säugetieren fehlen. Schlüsse über Otolithenfunktion von anderen Wirbeltierklassen auf Säugetiere und umgekehrt sind daher vorläufig nicht erlaubt. Versuche, die Funktion der einzelnen Otolithen bei Fischen aufzuklären, sind bisher von Kubo¹⁾ und von Benjamins²⁾ unternommen worden. Dieselben haben noch nicht zu einer völlig ausgearbeiteten Theorie der Otolithentätigkeit geführt. Eine Besprechung muß daher vorläufig unterbleiben. Doch stehen die Ergebnisse von Benjamins in der Hauptsache mit unseren Anschauungen im Einklang³⁾.

Eine sehr wichtige Eigenschaft der Otolithenapparate und der mit ihnen verbundenen nervösen Zentren ist ihre außerordentliche Unermüdbarkeit. Wenn man bedenkt, daß die Halsdrehung nach einseitiger Labyrinthexstirpation (Grunddrehung, Utriculusreflex) monate- und jahrelang bestehen bleibt, um sofort nach Exstirpation des zweiten Labyrinthes zurückzugehen, so kommt man zu der Anschauung, daß wirklich ununterbrochene Dauererregungen von den Maculae ausgehen, welche solange unverändert andauern, als der Otolith seine Lage im Raume nicht ändert. Nun haben wir allerdings gerade in den letzten Jahren eine Reihe von Beispielen kennengelernt, welche zeigen, daß auch andere Dauerreflexe praktisch uner müdbar sind. Das sind z. B. die tonischen Halsreflexe nach einseitiger Labyrinthexstirpation, infolge deren dauernde Tonusunterschiede der Extremitäten als sekundäre Folge der Kopfdrehung auftreten⁴⁾, und der Brondgeestsche (proprioceptive) Tonus der Skelettmuskulatur, dessen dauernde Anwesenheit sich sehr deutlich demonstrieren läßt, wenn man die proprioceptiven Erregungen vorübergehend durch Novocaineinspritzung in den betreffenden Muskel ohne Beeinträchtigung seiner motorischen Innervation ausschaltet⁵⁾. Die Unermüdbarkeit der Otolithenapparate stellt also keine Ausnahme dar; es handelt sich um eine gemeinsame Eigenschaft der zur Auslösung tonischer Reflexe bestimmten Sinnesorgane.

Schließlich sei noch erwähnt, daß wir die verschiedenen Maximum- und Minimumstellungen für die einzelnen Labyrinthreflexe nicht nur mit unserem Otolithenmodell geprüft haben, sondern daß wir dieselbe Untersuchung auch mit dem Bogengangmodell ausgeführt haben, ohne daß es uns jedoch gelungen ist, irgendeinen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen den Maximum- und Minimumstellungen der tonischen Labyrinthreflexe und der Lage der Bogengänge bzw. ihrer Ampullen und Cristae aufzufinden. Für eine Beteiligung der Bogengangsapparate an diesen Reflexen haben sich uns demnach keine Anhaltspunkte ergeben.

¹⁾ J. Kubo, Arch. f. d. ges. Physiol. **115**, 457. 1906.

²⁾ C. E. Benjamins, Ned. Tydschr. v. Geneesk. 1918, I. S. 1036.

³⁾ Verhandl. d. deutschen physiol. Gesellsch. 1920.

⁴⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **154**, 178. 1913.

⁵⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **176**, 168. 1917.

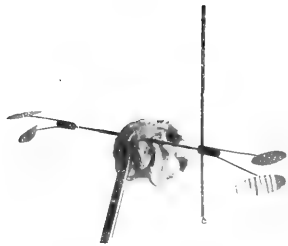


Abb. 1.



Abb. 3.



Abb. 4.



Abb. 5.

Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen.

Von

A. de Kleijn und R. Magnus.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 15. Juli 1920.)

Während über die anderen von den Labyrinthen ausgelösten Reaktionen und Empfindungen eine außerordentlich große Literatur vorhanden ist und ein kaum zu übersehendes Tatsachenmaterial beigebracht wurde, sind unsere Kenntnisse über die von den Labyrinthen ausgehenden Reaktionen auf Progressivbewegungen noch immer recht beschränkt. Da die ältere Literatur in den Zusammenfassungen von Nagel¹⁾, Kreidl²⁾ und Bárány³⁾ dargestellt worden ist, braucht hier nur an das Wichtigste erinnert zu werden.

Nach Mach⁴⁾, Breuer⁵⁾ u. a. werden mit den Labyrinthen nur Geschwindigkeitsänderungen bei Progressivbewegungen wahrgenommen. Da die Bogengänge zur Wahrnehmung von Winkelbeschleunigungen dienen, und da wegen ihres Baues aus physikalischen Gründen bei Progressivbewegungen keine Flüssigkeitsströme oder Druckdifferenzen in ihnen auftreten sollen, so wurden die Otolithen als die Auslösungsorte der Empfindungen bei Progressivbewegungen angesehen. Breuer hat dieses in seiner letzten großen Arbeit 1891 noch in aller Schärfe ausgesprochen⁶⁾ und alle anderen Untersucher sind ihm hierin gefolgt.

¹⁾ W. A. Nagel, Die Lage-, Bewegungs- und Widerstandsempfindungen. Nagels Hdbch. d. Physiol. III, S. 798. 1905.

²⁾ A. Kreidl, Die Funktion des Vestibularapparates. Erg. d. Physiol. 5. 572. 1906.

³⁾ R. Bárány und K. Wittmaack, Funktionelle Prüfung des Vestibularapparates. Verh. Deutsch. Otol. Gesellschaft, 20. 1911.

⁴⁾ E. Mach, Physikalische Versuche über den Gleichgewichtssinn des Menschen. Wien. akad. Sitzungsber. III, S. 68, 124. 1873. — Grundlinien der Lehre von der Bewegungsempfindung. 1875. — Beitrag zur Analyse der Empfindungen. Jena 1886.

⁵⁾ I. Breuer, Beitrag zur Lehre von dem statischen Sinn. Wien. med. Jahrb. 1874, S. 72 und 1875, S. 87.

⁶⁾ I. Breuer, Über die Funktion der Otolithenapparate. Dieses Arch. 48, 195. 1891.

Sehr spärlich sind die Angaben über objektive Reaktionsbewegungen, welche bei Versuchstieren durch Progressivbewegungen ausgelöst werden. N. Ach¹⁾ gibt (aus dem Ewaldschen Laboratorium) an, daß Frösche, welche auf einer Glasplatte sitzend schnell aufwärts oder abwärts bewegt werden, danach Retraktion des Bulbus und Lidschluß zeigen. Die Reaktion erfolgt auch bei Bewegung nach vorne und hinten, nach rechts und links, und zwar in diesen Fällen nach dem Aufhören der Bewegung. Sie fehlt nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation. Wurden beiderseits die Otolithen entfernt, „während der übrige Teil des häutigen Labyrinthes erhalten blieb“, indem der Sacculus mit einer Uhrmacherpinzette eröffnet und die Otolithenmasse vollständig entfernt wurde, wenn nötig unter Zuhilfenahme eines feinen Wasserstrahles, so waren nach 1—2 Wochen die Drehreaktionen wieder ganz oder nahezu normal, während der Lidreflex verschwunden war, oder eine sehr bedeutende Abschwächung (!) erfuhr. Ach schloß hieraus, daß der Lidschluß nach Progressivbewegungen von den Otolithen ausgelöst wird, und sah in seinen Versuchen eine experimentelle Bestätigung der Breuerschen Theorie. — Leider fehlt die anatomische Kontrolle, so daß einerseits die Vollständigkeit der Otolithenentfernung nicht feststeht, andererseits eine eventuelle Regeneration derselben (nach 1—2 Wochen) nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Wiederholung dieser Versuche mit nachfolgender mikroskopischer Untersuchung erscheint dringend erwünscht.

W. Mulder²⁾ hat dann im Laboratorium von Zwaardemaker folgende Beobachtung gemacht: Setzt man ein Meerschweinchen in einen Kasten, und läßt den Kopf des Tieres durch eine Öffnung nach außen heraussehen, so sieht man auf vertikale Abwärtsbewegung Kopfheben, auf Aufwärtsbewegung Kopfsenken eintreten. Die Latenzzeit dieses Reflexes wurde gemessen. Doch wurde nicht durch Labyrinthentfernung der Beweis geliefert, daß es sich hierbei um einen Labyrinthreflex handelt. (Es wird weiter unten gezeigt werden, daß dieses tatsächlich der Fall ist.)

Schließlich hat Graham Brown auf dem Groninger Physiologenkongreß einigen Teilnehmern demonstriert, daß, wenn man ein Meerschweinchen vertikal in der Luft hält und das Tier schnell horizontal nach rechts oder links bewegt, die Hinterbeine asymmetrische Reaktionsbewegungen ausführen. Es ist uns nicht bekannt, ob eine ausführliche Veröffentlichung erfolgt ist, und ob der Nachweis geführt wurde, daß es sich um Labyrinthreflexe handelt. Die Reaktion tritt nur inkonstant ein.

¹⁾ N. Ach, Über die Otolithenfunktion und den Labyrinthtonus. Dieses Arch. 86, 122. 1901.

²⁾ W. Mulder, Quantitatieve betrekking tusschen prikkel en effect by het statisch orgaan. Diss. Utrecht 1908.

Dieses sind, soweit wir haben feststellen können, die einzigen objektiven Beobachtungen über Reflexe, welche (von den Labyrinthenausgehend?) bei Tieren auf Progressivbewegungen eintreten. Will man über Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen an Tieren experimentieren, so ist es daher zunächst erforderlich, Reaktionen zu finden, welche sich leicht auslösen lassen, konstant eintreten und nachweislich von den Labyrinthenausgehen.

I. Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen.

A. Meerschweinchen.

a) *Liftreaktion.*

Das Tier sitzt in Normalstellung auf einem horizontal gehaltenen Brett. Wird letzteres nun vertikal nach oben bewegt, so gehen im Anfang der Bewegung die Vorderbeine in stärkere Beugstellung über und der Kopf nähert sich der Unterlage. Nach Aufhören der Liftbewegung nach oben werden dagegen die Vorderbeine stark tonisch gestreckt, manchmal mit deutlichem Muskelzittern, der Vorderkörper wird gehoben, manchmal auch der Kopf dorsalwärts gebeugt. Wenn die Reaktion voll entwickelt ist, beteiligen sich auch die Hinterbeine daran und das Tier steht schließlich auf den tonisch gestreckten vier Extremitäten, um nach einiger Zeit wieder in die Ruhelage zurückzusinken.

Die umgekehrte Reaktion erfolgt bei Liftbewegung nach unten. Beim Beginn der Bewegung werden die Extremitäten, vor allem die Vorderbeine, gestreckt, der Vorderkörper gehoben. Nach dem Aufhören der Bewegung gehen die Vorderbeine in Beugstellung, und Kopf und Vorderkörper werden auf den Boden gelegt. Nach einiger Zeit stellt sich wieder die normale Haltung des Tieres her.

Die Liftreaktion ist bei verschiedenen Meerschweinchen sehr verschieden stark ausgeprägt, bei manchen Exemplaren kommt es zu stärkster tonischer Beugung und Streckung der vier Extremitäten, bei anderen dagegen ist die Reaktion auf die Vorderbeine beschränkt, Hinterbeine und Kopf machen nicht mit. Vollständig fehlt die Liftreaktion bei normalen Tieren aber niemals. Manchmal genügt zum Auslösen eine ganz langsame Bewegung des Brettes nach oben und unten, in anderen Fällen muß dagegen die Bewegung schneller ausgeführt werden. Sie fehlt dagegen nach doppelseitiger Labyrinthextirpation völlig. Allerdings kann man bei derartigen Tieren durch sehr schnelle Bewegung des Brettes die Tiere gewissermaßen in die Höhe schleudern oder bei sehr schneller Bewegung nach unten nach plötzlichem Aufhören der Bewegung den Kopf passiv gegen die Unterlage anprallen lassen. Setzt man aber ein normales Meerschwein-

chen und ein solches mit exstirpierten Labyrinthnen nebeneinander auf das Brett und führt danach die Liftbewegung aus, so erkennt man ohne weiteres, daß bei dem einen Tier die beschriebene aktive Liftreaktion eintritt, bei dem anderen dagegen nicht. Schon die einfache Beobachtung lehrt, daß die Reaktion nicht erfolgt auf Bewegung, sondern auf Änderung der Bewegung. Sie tritt im Beginn und nach dem Aufhören der Liftbewegung nach oben oder unten ein.

Die Tonusänderungen der Extremitäten bei der Liftreaktion sind nicht abhängig von den dabei auftretenden Kopfbewegungen. Das folgt erstens daraus, daß die Reaktion der Extremitäten stets sehr viel stärker ist als die des Halses, und daß sie auch eintritt, wenn jede Reaktion des Kopfes fehlt. Zweitens erfolgt stets eine sehr deutliche Reaktion der Extremitäten, wenn der Kopf mit der Hand festgehalten, und dadurch jede Stellungsänderung des Kopfes gegen den Körper verhindert wird. Ferner ist das Eintreten der Liftreaktion unabhängig von optischen Erregungen, sie erfolgt unverändert, wenn die Augen des Tieres geschlossen werden.

Die Reaktion ist abhängig von der Bewegung des Kopfes in dorso-ventraler Richtung. Sie tritt auch bei anderen Lagen des Tieres im Raume ein, wenn der Kopf in dorsoventraler Richtung mit einer gewissen Geschwindigkeit verschoben wird.

Bringt man z. B. das Tier in Hängelage mit dem Kopf nach oben und richtet die Schnauze vertikal nach oben (Kopfstellung $+90^\circ$), so wird nun die Reaktion ausgelöst durch Bewegen des Tieres in einer horizontalen Ebene, nach seiner Ventral- oder Dorsalseite hin. Bei Ventralbewegung erfolgt Streckung im Beginn und Beugung der Extremitäten nach Aufhören der Bewegung, bei Dorsalverschiebung dagegen erfolgt die Beugung im Beginn und die Streckung der Extremitäten nach Aufhören der Bewegung.

Wird das Tier in Rückenlage gebracht, so tritt auf Bewegung nach der Dorsalseite (also nach abwärts) die Beugung in Beginn und die Streckung nach Aufhören der Bewegung ein, bei Verschieben des Tieres ventralwärts (also nach oben) die Streckung im Beginn und die Beugung nach Aufhören der Bewegung. Auch hieraus ergibt sich, daß es sich um Labyrinthreaktionen handeln muß, und nicht etwa um passive Schleuderungen, die der Experimentator mit dem Tiere ausführt.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Reaktion am stärksten ist, wenn das Tier in normaler Weise auf einem horizontalen Brette sitzt, daß sie dagegen schwächer ausfällt bei Hängelage mit Kopf nach oben und bei Rückenlage, vermutlich weil dieses für das Tier unbequeme Stellungen sind, in welchen der Reflex mehr oder weniger gehemmt wird. Daher wird es wohl auch kommen, daß sich die Reaktion nur sehr schwer auslösen läßt, wenn sich das Tier in Seitenlage befindet.

Eine sehr viel schwächere Reaktion erhält man, wenn man den Kopf nicht in ventro-dorsaler Richtung, sondern in occipito-nasaler Richtung im Raume verschiebt. Hält man z. B. das Tier in Hängelage mit dem Kopf nach oben und bringt seinen Kopf in Normalstellung (180°),

so erfolgt auf Ventro-dorsal-Verschiebung des Tieres (also in horizontaler Ebene) nur eine inkonstante Reaktion, und zwar so, daß im Beginn der Dorsalverschiebung eine Streckung der Extremitäten eintritt; doch ist der Reflex jedenfalls sehr viel schwächer als bei Verschiebung des Kopfes in dorsoventraler Richtung.

b) *Muskelschwirren.*

Das Tier befindet sich in Hängelage mit dem Kopf nach oben. Die linke Hand umfaßt mit dem Daumen und dem kleinen Finger den Bauch, beide Vorderpfoten des Tieres ruhen auf den Spitzen des zweiten und dritten Fingers. Die Hinterbeine werden durch den linken Handteller gestützt, um passive Schleuderungen der Beckengegend des Tieres zu vermeiden. Der Kopf befindet sich in Normalstellung. Daumen und Zeigefinger der rechten Hand liegen auf dem Nacken und den Schultern des Tieres von der Rückenseite auf. Man wartet nunmehr solange, bis das Tier völlig zur Ruhe gekommen ist, und man mit den Fingern der rechten Hand kein Muskelschwirren in den Schulter- und Halsmuskeln des Tieres mehr fühlt. Wird nun das Tier vertikal (nach oben und unten) oder horizontal (ventralwärts, dorsalwärts oder nach rechts und links) bewegt, so fühlt man bei diesen Progressivbewegungen deutliches Muskelschwirren mit der rechten Hand. Bei labyrinthlosen Tieren fehlt diese Reaktion, wenn das Tier vorher gut zur Ruhe gekommen ist, und man bei der Ausführung des Versuches darauf achtet, daß der Hinterkörper des Tieres nicht zu stark hin und her geschleudert wird.

Die genauere Analyse ergibt, daß auch in diesem Falle die Reaktion geknüpft ist an den Beginn oder das Aufhören der Progressivbewegung. Bei sehr empfindlichen Tieren tritt bei ein und derselben Bewegung Muskelschwirren sowohl im Beginn als nach dem Aufhören der Bewegung auf. Bei weniger empfindlichen Exemplaren kann man aber feststellen, daß bei einer bestimmten Bewegung entweder der Beginn oder das Aufhören den wirksameren Reiz darstellt. Bei den meisten Tieren tritt das Muskelschwirren überhaupt nur entweder im Beginn oder nach dem Ende der Bewegung auf. Dabei läßt sich nun feststellen, daß die Reaktion unabhängig ist von der Bewegung, die der Körper des Tieres ausführt, und nur abhängt von der Bewegung des Kopfes. Ganz einerlei, ob der Kopf in der Achse der Wirbelsäule oder ventralwärts oder dorsalwärts um 90° gegen dieselbe gebeugt steht, ganz einerlei auch, ob der Körper des Tieres sich in Hängelage, in Normalstellung, in Rückenlage oder Seitenlage befindet: stets ergibt sich, daß bei Verschiebung des Kopfes im Raume in dorsoventraler Richtung bei Ventralbewegung des Kopfes die Reaktion hauptsächlich im Beginn, bei Dorsalbewegung des Kopfes dagegen nach dem Aufhören der Bewegung erfolgt. Wird dagegen der Kopf im Raume in occipito-nasaler Richtung ver-

schoben, so erfolgt das Schwirren bei Bewegungen in occipitaler Richtung im Beginn, bei Bewegung in nasaler Richtung meistens nach dem Ende der Bewegung. Wird dagegen der Kopf seitwärts verschoben, also bei Normalstellung des Kopfes nach rechts oder links, so erfolgt die Reaktion sowohl am Beginn als nach dem Aufhören der Verschiebung.

Ein Vergleich mit den bei der Liftreaktion auseinandergesetzten Gesetzmäßigkeiten lehrt, daß es sich hier grundsätzlich um dieselbe Reaktionsweise handelt, und daß man mit dem Daumen und Zeigefinger der rechten Hand einfach die Reaktion der Schultermuskulatur bei diesen Reaktionen fühlt. Die Liftreaktion ist die beste Manier, um den Reflex einem Kreise von Zuschauern zu zeigen, während das Muskelschwirren die beste Methode darstellt, um subjektiv die Reflexe auf Progressivbewegungen zu fühlen. Letzteres Verfahren ist zweifellos das empfindlichere.

Das beschriebene Muskelschwirren tritt auch bei fixiertem Kopf und geschlossenen Augen auf.

c) *Zehenspreizen.*

Das Meerschweinchen wird mit der rechten Hand vom Rücken her unter den Achseln gefaßt, so daß es in Hängelage mit Kopf oben frei hängt. Der Kopf befindet sich dann in Normalstellung. Die Zehen beider Hinterpfoten werden durch sanftes Streichen aneinandergelegt. Macht man nunmehr eine ganz leichte Bewegung nach unten, so fahren die Zehen sofort auseinander. Die Reaktion ist nicht bei allen Tieren vorhanden, läßt sich aber doch bei den meisten nachweisen. Gewöhnlich ist eine ganz geringe Bewegung ausreichend, um die Reaktion hervorzurufen.

Das Zehenspreizen tritt bei Beginn der Bewegung ein. Bewegt man das Tier in derselben Lage vertikal nach oben, so erfolgt ebenfalls Spreizen der Zehen. Dasselbe tritt, je nach der Empfindlichkeit des Tieres entweder schon im Beginn der Bewegung oder erst nach Aufhören derselben ein.

Nach Exstirpation beider Labyrinth fehlt das Zehenspreizen. Bewegt man solche labyrinthlosen Tiere sehr brüsk nach unten, so kann bei empfindlichen Tieren am Ende der Bewegung ein Beugereflex der Hinterbeine eintreten, welcher also nicht von den Labyrinth abhängig ist, sondern irgendwie von dem plötzlichen Stoß hervorgerufen werden muß, vielleicht von den Bauchorganen aus.

Das geschilderte Zehenspreizen tritt auch bei fixiertem Kopf ein, also unter Ausschluß von Halsbewegungen.

d) *Sprungbereitschaft.*

Hält man das Tier am Becken in Hängelage mit dem Kopf nach unten, so wird der Kopf infolge des Labyrinthstellreflexes dorsalwärts

gebeugt, so daß er mit der Mundspalte halb schräg nach unten steht. Wird nunmehr das Tier vertikal nach unten bewegt, so gehen die Vorderbeine im Schultergelenk nach vorne, und die vorderen Extremitäten werden als Ganzes gestreckt, manchmal tritt auch Spreizen der Zehen auf. Diese Reaktion muß dazu führen, daß das Tier imstande ist, beim Sprung nach unten das Gewicht des Körpers mit den Vorderbeinen aufzufangen, daher der Name: Sprungbereitschaft. Dieser Reflex ist außerordentlich empfindlich und tritt schon bei sehr geringen Abwärtsbewegungen deutlich auf. Er fehlt nach Exstirpation beider Labyrinth. Wenn daher ein labyrinthloses Tier von einem Stuhl oder Schrank nach unten springt, und dabei laut hörbar auf den Boden aufschlägt, und nicht wie ein normales Tier den Sprung elastisch mit den Vorderbeinen auffängt, so beruht das nicht auf einem allgemeinen Tonusverlust der Muskulatur, wie frühere Untersucher annahmen, sondern auf dem Fehlen dieses Reflexes, welcher auf Progressivbewegung nach unten eintritt.

Die Reaktion erfolgt auch, wenn der Kopf fixiert und dadurch Halsbewegungen ausgeschlossen werden, und wenn die Augen geschlossen sind.

Die umgekehrte Bewegung der Vorderbeine erfolgt, wenn das Tier in derselben Stellung vertikal nach oben bewegt wird, dann gehen die Vorderbeine im Schultergelenk nach hinten und die vorderen Extremitäten werden mehr oder weniger gebeugt.

Deutlich läßt sich feststellen, daß die Sprungbereitschaft bei Vertikalbewegung nach unten bereits im Beginn der Bewegung eintritt.

e) *Sonstige Reflexe auf Progressivbewegungen.*

Auch sonst lassen sich bei empfindlichen Meerschweinchen noch verschiedene Reaktionen auf Progressivbewegungen in verschiedenen Richtungen nachweisen. Dieselben sind aber entweder nicht deutlich genug, um sich zu genauerer Untersuchung zu eignen, oder sie sind nicht konstant, oder es läßt sich im Einzelfalle nicht mit Sicherheit entscheiden, ob sie von den Labyrinth oder von anderen Rezeptionsorganen ausgelöst werden.

Aus diesem Grunde haben wir auch die von Graham Brown demonstrierte Reaktion für unsere Zwecke nicht verwendet. Hält man ein Tier unter den Achseln in Hängelage mit dem Kopf nach oben und bewegt es dann horizontal nach rechts oder links, so erfolgt eine asymmetrische Reaktion der Hinterbeine. Meistens wird das vorangehende Hinterbein gestreckt, das zurückbleibende gebeugt. Diese Reaktion ist aber keineswegs konstant, und außerdem wird sie stark gehemmt, wenn man dabei das Becken fixiert und dadurch Schleuderbewegungen des Hinterkörpers verhindert, welche ihrerseits Reflexe

auslösen können; doch zweifeln wir nicht daran, daß auch diese Reaktion von den Labyrinthhen ausgelöst wird.

Augenbewegungen haben wir bei Progressivbewegungen des Tieres nicht nachweisen können.

B. Kaninchen.

Sehr deutlich ist die Liftreaktion beim Kaninchen. Setzt man das Tier in Normalstellung auf ein Brett, so tritt bei Bewegung nach oben Beugung der vier Extremitäten im Beginn, und sehr starke tonische Streckung mit Muskelschwirren nach dem Ende der Bewegung auf. Das Tier wird dabei häufig hoch von der Unterlage abgehoben und steht eine Zeitlang auf stark gestreckten Extremitäten, bis es schließlich wieder zusammensinkt. Bei Liftbewegung nach unten erfolgt die tonische Streckung im Beginn, Beugung am Ende der Progressivbewegung. Man kann die Reaktion auch an den Vorderbeinen nachweisen, wenn man das Tier freischwebend in der Luft hält, wobei es am Bauche unterstützt wird. Dann erfolgt im Beginn der Progressivbewegung nach unten Streckung der Vorderbeine, im Beginn der Progressivbewegung nach oben Beugung der Vorderbeine.

Wird das Kaninchen am Becken frei in der Luft mit dem Kopfe nach unten gehalten, so erfolgt bei Vertikalbewegung nach unten eine eigenartige Reaktion der Hinterbeine. Dieselben werden im Anfang der Bewegung im Hüftgelenk nach hinten (caudalwärts) gestreckt, so daß ein Sprungreflex zustande kommt. Bei Vertikalbewegung nach oben tritt dagegen dieser Sprungreflex erst nach dem Aufhören der Bewegung ein.

Alle diese Reflexe fehlen bei Kaninchen nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation vollständig. Sie treten auch ein, wenn der Kopf gegen den Körper fixiert wird, so daß Halsbewegungen ausgeschlossen sind, und wenn die Augen geschlossen werden.

Zur Demonstration der Liftreaktion eignet sich das Kaninchen am besten.

Reflexe auf die Augen ließen sich bei Progressivbewegungen auch an Kaninchen nicht nachweisen.

C. Katzen.

Zur Untersuchung eignen sich zahme Katzen, denen die Augen mit einer Kopfkappe geschlossen sind. Sehr deutlich erfolgt bei diesen Tieren die Liftreaktion, und zwar genau in der gleichen Weise wie es bei Meerschweinchen und Kaninchen geschildert worden ist. Stets beteiligen sich alle vier Extremitäten an der Reaktion. Diese tritt auch ein, wenn der Kopf fixiert und Halsbewegungen dadurch ausgeschlossen werden.

Wird das Tier (eventuell mit fixiertem Kopfe) am Becken in Hängelage mit dem Kopf nach unten gehalten, so erfolgt auf Vertikalbewegung nach unten ein sehr starker Reflex der Sprungbereitschaft. Die Zehen werden gespreizt, die vorderen Extremitäten im Schultergelenk nach vorn bewegt und gleichzeitig die Ellbogen in Beugestand gebracht, so daß die Arme bereit sind, das Gewicht des Körpers beim Sprunge nach unten aufzufangen. Die Reaktion erfolgt im Beginn der Bewegung.

Wird das Tier in Hängelage mit dem Kopf nach oben oder in Normalstellung in der Luft gehalten, so tritt auf Vertikalbewegung nach unten Spreizen der Zehen an den vier Extremitäten ein.

D. Hunde.

Beim Hunde treten außer den bisher geschilderten Reaktionen an den Extremitäten auch deutliche Bewegungen des Kopfes ein. Es ist jedoch zu betonen, daß die Reaktionen, welche beim Hunde an den Extremitäten auftreten, ebenfalls direkte Folgen von Labyrinth-erregungen sind. Denn sie lassen sich unverändert beobachten, wenn der Kopf gegen den Rumpf fixiert ist, und dadurch Halsbewegungen ausgeschlossen werden. Alle Reaktionen auf Progressivbewegungen erfolgen beim Hunde auch nach Verschluß der Augen mit der Kopfkappe. Sie fehlen nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation vollständig.

Liftreaktion: Wird der Hund in Normalstellung auf ein Brett gesetzt und die Liftbewegung nach oben ausgeführt, so werden im Beginn der Bewegung die Pfoten gebeugt und der Kopf ventralwärts bewegt, am Ende der Bewegung erfolgt Streckung der Pfoten und Dorsalbewegung des Kopfes. Wird die Liftbewegung nach unten ausgeführt, so tritt im Beginn der Bewegung Streckung der Pfoten und Dorsalbeugung des Kopfes, am Ende der Bewegung Beugung der Pfoten und Ventralbewegung des Kopfes auf. Stets ist die Reaktion an den Vorderbeinen stärker als an den Hinterbeinen.

Wird der Hund in Hängelage mit dem Kopf nach oben frei in der Luft gehalten, so erfolgt auf Vertikalbewegung nach oben im Beginn der Bewegung Ventralbeugung des Kopfes, am Ende der Bewegung Dorsalbeugung des Kopfes. Die Extremitäten werden im Beginn der Bewegung gebeugt, die Hinterbeine außerdem adduziert. Wird der Hund vertikal nach unten bewegt, so erfolgt im Beginn Dorsalbeugung des Kopfes, am Ende der Bewegung Ventralbeugung des Kopfes. Die Extremitäten werden im Beginn der Bewegung gestreckt, die Zehen gespreizt, die Hinterbeine außerdem abduziert. Wird bei Hängelage mit dem Kopf nach oben der Hund seitlich verschoben, so erfolgt Kopfwenden in der Bewegungsrichtung, welche vor allem nach Aufhören der Bewegung deutlich wird. Wird der Hund bei Hängelage

mit dem Kopf nach oben in der Richtung nach vorne (ventralwärts) bewegt, so wird im Beginn der Kopf nach vorne gestoßen, am Ende der Bewegung nach hinten gebeugt.

Aus dieser Übersicht ergibt sich, daß bei den vier untersuchten Tierarten sehr deutliche Reaktionen auf Progressivbewegungen auftreten, welche nachweislich von den Labyrinth ausgelöst werden und sich sehr gut zur weiteren Analyse eignen.

II. Reaktionen auf Progressivbewegungen nach Eingriffen am Nervensystem.

A. Ausschalten der Muskelsensibilität.

In einer früheren Arbeit von Liljestrand und Magnus¹⁾ wurde ein Versuch an einer kleinen Katze beschrieben, welcher am 21. I. 1919 auf der rechten Seite die Hinterwurzeln von C₇, C₈, Th₁ und Th₂ durchtrennt waren. Die Vorderwurzeln waren intakt gelassen. Bei diesem Tier wurde in der Zeit vom 24. I. bis 8. II. wiederholt die Reaktion auf Progressivbewegungen geprüft, und dabei ergab sich, daß in dem desensibilisierten Vorderbein die Reaktionen auf Progressivbewegungen nicht nur sehr deutlich auftraten, sondern in ihrem Ausmaße sogar viel größer waren als auf der Normalseite. Es äußerte sich auf diese Weise die bekannte Ataxie, welche nach Ausschaltung der Sensibilität einzutreten pflegt.

Da der Biceps hauptsächlich von C₈, der Triceps hauptsächlich von Th₁ innerviert wird, so sind die Beobachtungen über Bewegungen des Ellbogens bei Progressivbewegungen besonders beweisend. Bei Liftbewegung nach unten erfolgte der Reflex der Sprungbereitschaft am rechten Vorderbeine mit exzessiver Beugung des Ellbogens. Beim Auslösen der Liftreaktion trat eine sehr kräftige Streckung des rechten Ellbogens ein.

In einem anderen bisher nicht veröffentlichten Experiment derselben Versuchsreihe wurden am 27. I. 1919 auf der einen Seite die Hinterwurzeln von C₆ bis Th₂ vollständig durchschnitten, während die Vorderwurzeln intakt blieben. Es trat danach stärkste Ataxie ein. Am 1. II. ließ sich bei guter aktiver Beweglichkeit dieses Beines bei der Liftbewegung nach unten deutliche Streckung, bei der Liftbewegung nach oben deutliche Beugung des Vorderbeines nachweisen.

In einem weiteren Versuche wurde am 20. I. 1919 bei einer normalen Katze der rechte Gastrocnemius durch intramuskuläre Einspritzung von 2 ccm 1% Novocain desensibilisiert bei erhaltener aktiver Beweglichkeit. Es trat danach der in der Arbeit von Liljestrand und Magnus geschilderte Symptomenkomplex

¹⁾ G. Liljestrand und R. Magnus, Über die Wirkung des Novocains auf den normalen und den tetanusstarren Skelettmuskel usw. Dieses Arch. **176**, 197. 1919.

ein. 8 Minuten nach der Einspritzung ließ sich bei Liftbewegung nach unten starke aktive Streckung der Fußgelenke an beiden Hinterbeinen nachweisen.

Am 27. I. wurde bei einer Katze von 3,4 kg der linke Triceps durch Einspritzen von 5 ccm 1% Novocain um 3 Uhr 44 Min. desensibilisiert. 6 Minuten später war der Tonus im linken Ellbogen vollständig verschwunden, bei der Liftreaktion trat sehr kräftige aktive Streckung des Ellbogens auf.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß nach Ausschaltung der Muskelsensibilität durch Novocaineinspritzung oder Hinterwurzel-durchschneidung in dem desensibilisierten Muskel die Reaktionen auf Progressivbewegungen in unverminderter Weise eintreten, ja, daß dieselbe ihrem Ausmaße nach vergrößert sind, wie das der bekannten Ataxie der Muskeln unter diesen Umständen entspricht.

B. Progressivreaktionen nach Ausschaltung des Großhirns.

In einer früheren Arbeit von Dusser de Barenne und Magnus¹⁾ wurde über Beobachtungen an einem Hunde berichtet, welchem Barenne am 29. IV. 1919 die rechte und am 13. VI. 1919 die linke Großhirnhemisphäre entfernt hatte. Photographien des übriggebliebenen Hirnrestes sowie eine vorläufige makroskopische Beschreibung ist in der genannten Arbeit gegeben. Inzwischen ist die mikroskopische Untersuchung erfolgt, über deren Ergebnis unten berichtet werden soll. Bei diesem Tiere wurde nun zu wiederholten Malen das Verhalten der Progressivbewegungen geprüft mit dem Ergebnis, daß die Reaktionen auf Progressivbewegungen bei diesem Tier nach Großhirnentfernung erhalten waren.

Am 18. VII. bei Liftbewegung nach oben Kopfstrecken, bei Liftbewegung nach unten Kopfbeugen. Während das Tier bei Normalstellung in der Luft starke Laufbewegungen zeigt, werden diese durch Liftbewegung nach unten deutlich gehemmt.

25. VII.: bei der Liftreaktion nach unten deutliche Reaktion der Vorderbeine, 18. VII.: Untersuchung mit Kopfkappe, Liftreaktion auf die Vorderbeine außerordentlich stark. 2. IX.: Liftreaktion auf die Vorderbeine deutlich. 3. IX.: Untersuchung mit Kopfkappe, Liftreaktion bei Ausschluß von Kopfbewegungen; bei Liftbewegung nach oben Beugung des Ellbogens, bei Liftbewegung nach unten Spreizen der Zehen.

Ebenso wie die übrigen bisher untersuchten Labyrinthreflexe bleiben also die Reaktionen auf Progressivbewegungen nach Entfernung des Großhirns erhalten.

Zur Vervollständigung der in der früheren Arbeit von Barenne und Magnus an diesem Tiere geschilderten Beobachtungen und der hier wiedergegebenen Experimente sei das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung des Gehirnes angeführt, welche Herr Dr. Brouwer im Hirnanatomischen Institut in Amsterdam freundlicherweise für uns ausgeführt hat.

¹⁾ J. G. Dusser de Barenne und R. Magnus, Beiträge zum Problem der Körperstellung. III. Mitt. Dieses Arch. **180**, 75. 1920.

Makroskopisch (vgl. die Abbildungen, Dieses Arch. **180**, 78 und 79. 1920). Der größte Teil des Großhirns ist weggenommen. An der Basis sieht man ein normales Chiasma. Bulbus olfactorius fehlt. An beiden Seiten steht noch ein Stück des Lobus olfactorius. Dieser Rest ist rechts größer als links. An der Dorsal-seite sieht man nichts von Rinde. Der Thalamus opticus scheint beschädigt. Das Bild ist übrigens nicht deutlich, da große Teile des Großhirnrestes erweicht sind.

Mikroskopisch. Untersuchung in Serienschnitten vom Frontalpol des Hirnrestes an bis an das caudale Ende der Medulla oblongata. Färbung abwechselnd nach Weigert-Pal und nach van Gieson.

Zustand des Großhirns.

a) Das Neopallium ist fast vollständig entfernt. Es steht nur ein kleines Stück des Gyrus fornicatus (Area postsplenialis) an beiden Seiten, links mehr als rechts. Dieses hängt jedoch nicht mit dem Rest des Großhirns oder mit dem Zwischenhirn zusammen und kann also keine Erregungen geleitet haben.

b) Das Archipallium ist zum größten Teile entfernt. Beiderseits sind noch Stückchen der Ammonshörner mit Fimbria vorhanden, aber diese hängen nicht mit dem Großhirnrest oder mit dem Zwischenhirn zusammen, können also keine Erregung geleitet haben.

c) Das Palaeopallium ist beschädigt. Der Lobus olfactorius anterior ist noch größtenteils vorhanden. Vom Lobus olfactorius posterior steht an der linken Seite noch ein kleines Stück, an der rechten Seite ist dieses viel größer. Hier steht vor allem noch ein Teil des Lobus piriformis mit dem Tractus olfactorius. Die orale Hälfte dieses Restes am rechten Lobus piriformis hängt mit dem übrigen Teil des Rhinencephalon zusammen. Der Bulbus olfactorius fehlt beiderseits. Ein kleines Stück des Septums ist vorhanden.

d) Nucleus caudatus. An der linken Seite steht ein ziemlich großes Stück der oralen Hälfte. An der rechten Seite ist dieses Stück beträchtlich mehr beschädigt. Die caudale Hälfte des Nucleus caudatus ist beiderseits entfernt.

e) Das Putamen fehlt links vollständig. Rechts dagegen ist die caudale Hälfte größtenteils vorhanden.

f) Der Globus pallidus ist links größtenteils vorhanden, aber teilweise beschädigt. Rechts ist der Globus pallidus normal vorhanden.

Zustand des Zwischenhirns.

Dieses ist an der linken Seite durch die Operation nicht primär beschädigt. An der rechten Seite sind der Nucleus anterior, Nucleus lateralis und Nucleus ventralis thalami im lateralen Teil durch die Operation beschädigt.

In den Zellen verschiedener Thalamuskern findet sich sekundäre Degeneration.

Zustand des Mittelhirns, des Cerebellums und der Medulla oblongata.

Keine primäre Läsion.

Sekundäre Degeneration der Pyramidenbahnen und der cerebro-pontinen Bahnen, besonders rechts.

Der dritte Ventrikel, das Infundibulum, der Aquaeductus Sylvii, der vierte Ventrikel und Zentralkanal sind erweitert.

Blutungen und Entzündungsherde fehlen vollständig.

Hieraus folgt, daß das Tier praktisch als großhirnlos bezeichnet werden kann.

C. Entfernung des Kleinhirns.

Am 4. XII. 1918 wurde von Dusser de Barenne bei einem Hunde eine nicht ganz vollständige Kleinhirnexstirpation ausgeführt. Das

Tier wurde bis zum 27. V. 1919 im Laboratorium beobachtet und wiederholt auf Labyrinthreflexe bei Progressivbewegungen untersucht.

Am 2. I. 1919: Hängelage Kopf-oben. Auf seitliche horizontale Progressivbewegung erfolgt Kopfwenden nach der Seite der Bewegung.

29. I.: Augen mit der Kopfkappe verschlossen, Liftbewegung nach unten in Hängelage mit Kopf-oben: Kurze Beugebewegung der Vorderbeine. Hängelage Kopf-oben, Progressivbewegung nach der Seite: Kopfwenden in der Bewegungsrichtung, kein deutlicher Kopfnystagmus.

Hängelage Kopf-oben, Liftbewegung nach unten: Kopf wird deutlich dorsal gebeugt (gehoben).

3. III. Liftreaktion mit geschlossenen Augen: Bei Bewegung nach oben Kopfhoben, bei Bewegung nach unten Kopfsenken.

Normalstellung in der Luft, Liftbewegung nach unten: Vorwärtsfahren der Vorderbeine, besonders rechts.

Am 20. III. wird das rechte, am 14. IV. das linke Labyrinth durch die Kleijn exstirpiert. Wiederholte Untersuchung am 2. und 26. V. ergibt, daß sich nunmehr keine Reaktionen auf Progressivbewegungen mehr auslösen lassen.

Die anatomische Untersuchung des Gehirns dieses Tieres durch Dr. Brouwer in Amsterdam ergab folgendes:

Makroskopisch. Der größte Teil des Cerebellum ist entfernt. An der rechten Seite steht noch Gewebe, das so aussieht wie *Formatio vermicularis*. Ferner stehen noch einige Lamellen des Lobus anterior direkt oberhalb der hinteren Vierhügel. An der Brücke und den übrigen Hirnteilen ist nichts Besonderes zu sehen.

Mikroskopisch. Nach Einbetten in Paraffin werden Serienschnitte durch das verlängerte Mark und den Cerebellumrest angefertigt. Färbung mit Thionin. Die Serie reicht vom Halsmark bis in das Gebiet der Trochleariskerne. Es ergibt sich, daß vom Cerebellum folgende Teile stehengeblieben sind:

- a) Ein großes Stück des rechten Flocculus und Paraflocculus.
- b) Einige Teile des rechten Lobus ansiformis (Lamellen der Hemisphäre, Neocerebellum).
- c) Im Wurm verschiedene Lamellen des Nodus.
- d) Im Wurm verschiedene Lamellen des Lobus anterior, Lobus simplex und noch einige Lamellen des Lobus medius.
- e) Ein ganz kleines Stück des linken Flocculus.
- f) Ein Teil des rechten Nucleus globosus.
- g) Ein ganz kleines Stückchen des linken Nucleus globosus.
- h) An beiden Seiten Stücke des tiefen Markes des Cerebellum.

In diesen Lamellen ist der normale Bau überall gut zu erkennen; die *Lamina molecularis*, die *Lamina granulosa* und die Lage der Purkinjezellen ist erhalten.

An beiden Seiten hängen die Cerebellumreste mit der *Medulla oblongata* zusammen, so daß ohne Zweifel Erregungen von der *Medulla oblongata* nach dem Cerebellumrest geleitet werden konnten.

In der *Medulla oblongata* findet sich eine beträchtliche, aber nicht vollständige Zelldegeneration im Komplex der unteren Oliven, den Kerngruppen der Varolsbrücke und der *Nuclei laterales*.

Die Gebiete der Octavuskern zeigen keine deutliche Zelldegeneration.

Es finden sich keine Blutextravasate oder Entzündungsherde in der ganzen Serie.

Dieser Versuch zeigt, daß nach Entfernung des größten Teiles vom Kleinhirn die Reaktionen auf Progressivbewegungen noch vorhanden sind. Da jedoch nicht unbeträchtliche Cerebellumreste stehengeblieben sind, so kann dieser Versuch nicht als ein vollständiger Beweis dafür angesehen werden, daß die Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen ohne Vermittlung des Kleinhirns zustande kommen.

Besser ist das anatomische Ergebnis bei einem zweiten Hunde, welchem am 25. II. 1919 von Dusser de Barenne das Kleinhirn entfernt worden ist. Am 28. II. fiel die Untersuchung auf Progressivreaktion negativ aus.

3. III. 1919. Reaktion bei geschlossenen Augen: Bei Bewegung nach oben Kopfheben, bei Bewegung nach unten Kopfsenken.

22. III. 1919. Bei Liftbewegung nach oben Kopfstrecken, bei Bewegung nach hinten ebenfalls Kopfstrecken. Dasselbe Ergebnis bei geschlossenen Augen (Untersuchung mit der Kopfkappe).

27. III. 1919. Bei Liftbewegung nach oben Beugen der Vorderbeine, bei Liftbewegung nach unten Strecken der Vorderbeine.

Bei Liftbewegung nach oben erfolgt nach Aufhören der Bewegung Kopfstrecken, am Ende der Liftbewegung nach unten erfolgt Kopfbeugen.

15. IV. Liftreaktion des Kopfes deutlich.

25. VI. Sehr guter Zustand des Tieres, typisches Bild des kleinhirnlosen Hundes. Bei Liftreaktion nach oben und unten erfolgt typische Bewegung des Kopfes, ebenso der Vorderbeine.

2. IX. 1919. Sehr guter Zustand. Bei Liftbewegung nach unten Ausfahren, Strecken und Spreizen der Zehen an den Vorderbeinen. Bei Liftbewegung nach oben Beugung der Vorderbeine im Ellbogen. Alles dieses tritt auch ein, wenn der Versuch bei fixiertem Kopfe ausgeführt wird. Bei Untersuchung mit der Kopfkappe ist die Liftreaktion der Vorderbeine außerordentlich deutlich wie oben (auch bei fixiertem Kopf).

Am 6. XI. 1919 linksseitige Labyrinthexstirpation durch de Kleijn, am 15. XI. 1919 Untersuchung mit Kopfkappe, Liftreaktion deutlich an den Vorderbeinen und dem Halse.

17. XI. 1919. Beim Versuch das rechte Labyrinth zu extirpieren, erfolgt der Tod des Tieres.

Zur Vervollständigung unserer früheren Mitteilung sei bemerkt, daß diese beiden Hunde auch sämtliche übrigen Labyrinthreflexe, wie sie im Arch. f. d. ges. Physiol. 178, 124. 1920 beschrieben worden sind, unverändert gezeigt haben. Die anatomische Untersuchung durch Prof. Winkler in Utrecht hatte folgendes Ergebnis¹⁾:

¹⁾ Die ausführliche Veröffentlichung dieses Falles findet sich in der Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1920. Bd. II. S. 958.

Das Nervensystem des Hundes, bei welchem Dr. Dusser de Barenne das Kleinhirn entfernt hat, wurde von mir (Winkler) in Serien an Thioninpräparaten untersucht.

Es findet sich eine ziemlich beträchtliche Erweiterung des Zentralkanal im Rückenmark. Im dritten und vierten Segment des Halsmarks ist infolgedessen eine ziemlich große Höhle zustande gekommen. Außerdem findet sich ein beträchtlicher Hydrocephalus internus.

Bei makroskopischer Betrachtung ist anscheinend auf der linken Seite auch die laterale und die basale Abteilung des Kleinhirns vollständig weggenommen. Rechts dagegen sieht man mit bloßem Auge, daß ein ziemlich beträchtliches Stück des lateralen und basalen Kleinhirnteiles stehengeblieben ist.

Bei der Durchsicht der Serienschnitte kann nun festgestellt werden, daß tatsächlich das ganze Cerebellum entfernt ist, mit Ausnahme eines Teiles rechts basal und lateral. Links ist dagegen das Messer auf ideale Weise zwischen dem Tuberculum acusticum und Nucleus ventralis N. VIII einerseits und Flocculus andererseits durchgegangen, ohne die zwei erstgenannten Kerne zu verletzen.

Ferner ist in der Medulla oblongata und der Brücke nichts von akzidentellen Blutungen zu sehen.

Rechts dagegen ist ein Stück Kleinhirn stehengeblieben, das in Zusammenhang mit Pons und Medulla oblongata steht.

Das erste daranhängende Stück des Flocculus wird angetroffen da, wo das Tuberculum acusticum erscheint. Mit dem Pedunculus flocculi liegt es oben auf dem Tuberculum acusticum und dem Nucleus ventralis N. VIII, seitlich an dem darüber abgeschnittenen Corpus restiforme. Die anhängenden Octavuswurzeln (N. cochlearis und N. vestibularis) sind vollständig unverletzt ohne Zeichen von Degeneration oder Atrophie und strahlen auf normale Weise aus. Dasselbe ist natürlich auch links der Fall.

Das Tuberculum acusticum ist beiderseits vollständig unverändert.

Der Nucleus ventralis ist an seinem distalen und ventralen Ende normal. Es entspringt aus ihm ein kräftiges Corpus trapezoides, in welchem die Kerngruppen der oberen Olivkerne ganz normal sind. Auch der laterale Lemniscus und die darin gelegenen Kerne sind normal (auch links ist dieses natürlich der Fall).

Im proximalen und dorsalen Teile des Nucleus ventralis N. VIII sind dagegen in einem scharf umschriebenen Stück die Zellen verschwunden (Kleinhirnanteil des ventralen Kerns). Links ist dieses etwas stärker.

Der Nucleus triangularis ist klein. Daraus sind, im Zusammenhang mit der beinahe vollständigen Atrophie der Längsfasern in den S.A.K. (Monakow) viele große Zellen weggefallen (links noch mehr als rechts). Die sekundären Fasern (Fibrae perforantes) aus dem Nucleus triangularis nach den Kleinhirnkernen sind mit ihren Ursprungszellen in diesem Kerne zugrunde gegangen.

Der Nucleus Deiters ist beiderseits vollständig gut entwickelt. Die großen Zellen in demselben sind in keiner Weise verändert.

Das an der Medulla oblongata hängende Stück des rechten Flocculus cerebelli wird schnell größer in dem Niveau, wo der N. facialis und der Nucleus N. VI gefunden werden, und es erreicht seinen größten Umfang gegenüber dem distalen Ende des motorischen Nucleus N. V.

Dort ist außer Flocculus und Paraflocculus auch der basale Teil des Lobulus ansatus stehengeblieben. Außerdem vereinigt ein ziemlich kräftiger Verbindungsstreifen das anhängende Kleinhirnstück sowohl mit dem inneren Stiel des Corpus restiforme als mit dem Brückenarm.

Mehr proximalwärts nimmt das anhängende Kleinhirnstück schnell in Umfang ab.

Zusammenfassung. Vom Kleinhirn ist nichts übriggeblieben als auf der rechten Seite der Flocculus, Paraflocculus und die basalen Lamellen des Lobulus ansatus, die ihre Verbindungen mit dem Hirnstamm behalten haben. Die primären Octavuswurzeln sind unverletzt. Die primären Octavuskern sind nur insoweit verändert, daß die darin gelegenen Ursprungszellen für sekundäre Kleinhirnsysteme verschwunden sind. Aber die sekundären Octavussysteme nach dem Mittelhirn sind ebenso wie die Deitersschen Kerne ganz unverändert.

Wie man sieht, ist auch diese Kleinhirnexstirpation nicht ideal ausgefallen. An der rechten Seite ist ein Stück Flocculus und Paraflocculus stehengeblieben. Wir können also strenggenommen aus diesen beiden Versuchen nur folgern, daß die Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen nach Entfernung des größten Teils des Kleinhirns einschließlich der Kleinhirnkern erhalten sind. Da wir jedoch in einer früheren Arbeit¹⁾ gezeigt haben, daß sämtliche übrigen Labyrinthreflexe auch nach völliger Exstirpation des Kleinhirns unverändert erhalten sind, so dürfen wir mit großer Sicherheit schließen, daß auch die Labyrinthreflexe nach Progressivbewegungen nicht über das Kleinhirn verlaufen und nach Entfernung des Kleinhirns unverändert erhalten sind. Wir hoffen baldigst Gelegenheit zu haben, die Richtigkeit dieser These in einem Falle mit vollständiger kontrollierter Entfernung des Kleinhirns sicherstellen zu können.

Nimmt man die Unabhängigkeit der Reflexe auf Progressivbewegungen vom Kleinhirn als erwiesen an, so ergibt sich hieraus im Zusammenhang mit den Beobachtungen am großhirnlosen Hund, daß die Zentren für die Reflexe auf Progressivbewegungen (ebenso wie die Zentren für sämtliche übrigen von uns untersuchten Labyrinthreflexe) im Hirnstamm liegen. Ihre genauere Lage ist noch festzustellen.

III. Die Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen nach Ausschaltung der Otolithen.

In der in diesem Hefte abgedruckten zweiten Mitteilung über die Funktion der Otolithen wird gezeigt, daß bei Meerschweinchen nach kräftigem Zentrifugieren die Drehreaktionen auf den Kopf und die Augen unverändert erhalten bleiben, während direkt nach dem Eingriff sämtliche tonischen Labyrinthreflexe verschwunden sind: die tonischen Labyrinthreflexe auf die Extremitäten, die Labyrinthstellreflexe und die kompensatorischen Augenstellungen.

In einigen Fällen, in denen auch nach mehreren Tagen die tonischen Labyrinthreflexe dauernd fortgeblieben waren, während die Drehreaktionen unverändert auftraten, ergab die mikroskopische Untersuchung

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **178**, 124. 1920.

der Labyrinth, daß die Otolithen entweder abgeschleudert oder durch Blutungen außer Funktion gestellt waren. Hieraus wurde der Schluß gezogen, daß die Drehreaktionen in Übereinstimmung mit der allgemein gültigen Auffassung Bogengangreflexe sind, während die tonischen Labyrinthreflexe von den Otolithen ausgelöst werden.

Die bei diesen Tieren vorgenommene Untersuchung der Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen hat nun ergeben, daß diese Reflexe sich geradeso verhalten wie die Drehreaktionen und nicht so wie die tonischen Labyrinthreflexe. Hieraus muß der Schluß gezogen werden, daß die Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen Bogengangsreaktionen sind und auch nach Ausschaltung der Otolithenfunktion zustande kommen.

Zunächst sind direkt nach dem Zentrifugieren die Reflexe auf Progressivbewegungen geradeso erhalten wie die Drehreaktionen. Wir verfügen über genaue Beobachtungen an 9 Meerschweinchen, welche übereinstimmend gezeigt haben, daß direkt nach dem Zentrifugieren die tonischen Labyrinthreflexe vollständig fehlten, während sowohl die Drehreaktionen wie auch die Reaktionen auf Progressivbewegungen erhalten blieben. Als Beispiel mögen folgende zwei Versuchsprotokolle dienen.

Meerschweinchen Nr. 38. 6. V. 1920. 10 Uhr 0 Minuten. Vor dem Zentrifugieren sämtliche Labyrinthreflexe normal: sowohl die Drehreaktionen wie auch die Reflexe auf Progressivbewegungen (Liftreaktion, Muskelschwirren, Zehenspreizen und Sprungbereitschaft), ebenso die tonischen Reflexe auf die Extremitäten, die Labyrinthstellreflexe und die kompensatorischen Augenstellungen.

10 Uhr 30 Minuten. Zentrifugieren $1\frac{1}{2}$ Minute lang mit einer Geschwindigkeit von 990 Meter in der Minute.

11 Uhr. Sämtliche tonischen Labyrinthreflexe sind verschwunden: die tonischen Labyrinthreflexe auf die Extremitäten, die Labyrinthstellreflexe und die kompensatorischen Augenstellungen. Dagegen sind die Drehreaktionen auf Kopf und Augen erhalten und ebenso läßt sich durch Progressivbewegungen das Muskelschwirren bei Bewegungen in verschiedener Richtung, das Zehenspreizen bei Vertikalbewegung nach unten und der Reflex der Sprungbereitschaft mit großer Deutlichkeit nachweisen.

Die Untersuchung wird 11 Uhr 30 Minuten mit demselben Ergebnis wiederholt. Jetzt ist auch die Liftreaktion deutlich positiv, und zwar auch, wenn der Kopf fixiert wird und die Augen geschlossen gehalten werden. Darauf wird das Tier decerebriert und gezeigt, daß die tonischen Labyrinthreflexe auf die Extremitäten vollständig fehlen.

Ergebnis: Nach dem Zentrifugieren sind die tonischen Labyrinthreflexe sämtlich verschwunden, die Drehreaktionen und die Reaktionen auf Progressivbewegungen dagegen unverändert erhalten.

Meerschweinchen 41. Untersuchung am 7. V. ergibt, daß sämtliche Labyrinthreflexe nachweisbar sind. 8. V., 9 Uhr 30 Minuten. Zentrifugieren. 12 Uhr. Die Drehreaktionen auf den Kopf und die Augen sind vorhanden, Liftreaktion, Muskelschwirren und Spreizen der Zehen bei Liftbewegung nach unten

sind deutlich nachweisbar, der Reflex der Sprungbereitschaft fehlt, sämtliche tonischen Labyrinthreflexe fehlen, die Hörreaktion ist positiv. Nach dem Dezerebrieren ergibt sich, daß die tonischen Labyrinthreflexe auf die Extremitäten fehlen.

Ergebnis: Nach dem Decerebrieren sind die Drehreaktionen und die Reflexe auf Progressivbewegungen erhalten, die tonischen Labyrinthreflexe fehlen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß nach dem Zentrifugieren die Reflexe auf Progressivbewegungen sich geradeso verhalten wie die Drehreaktionen, und nicht so wie die tonischen Labyrinthreflexe.

Wie in der zweiten Mitteilung über die Funktion der Otolithen gezeigt wird, stellen sich bei einer Reihe von Tieren nach einigen Tagen die tonischen Labyrinthreflexe wieder ein. Die mikroskopische Untersuchung der Labyrinth ergibt dann, daß die Otolithen sich an ihrem Platze befinden und die Maculae also nach dem Zentrifugieren nur vorübergehend durch die Erschütterung des spezifisch schwereren Otolithen ausgeschaltet worden sind. Bei anderen Tieren dagegen bleiben die tonischen Labyrinthreflexe dauernd weg. In denjenigen Fällen, in welchen bisher die mikroskopische Untersuchung der Labyrinth durchgeführt wurde, hat sich ergeben, daß die Otolithen entweder abgeschleudert worden sind oder wenigstens zerrissen wurden, oder daß Blutungen an den Stellen vorhanden sind, daß also auch anatomisch die Tätigkeit der Otolithen aufgehoben sein mußte.

In denjenigen Fällen, in denen nun anatomisch nachgewiesen werden konnte, daß die Otolithen beseitigt waren, ergab sich, daß die Reaktionen auf Progressivbewegungen erhalten blieben. Als Beispiel möge Meerschweinchen 8 dienen, bei dem das Ergebnis besonders deutlich ist. Für die Einzelheiten sei nach der genannten Arbeit verwiesen.

Meerschweinchen 8 zeigt vor dem Zentrifugieren am 10. II. 1919 alle Labyrinthreflexe positiv. Nach dem Zentrifugieren an demselben Tage waren die Drehreaktionen auf Kopf und Augen positiv, die Reflexe auf Progressivbewegungen (nämlich Liftreaktion, Muskelschwirren und Zehenspreizen) deutlich positiv (der Reflex der Sprungbereitschaft wurde damals noch nicht mituntersucht), dagegen waren sämtliche tonischen Reflexe verschwunden. Am folgenden Tage (11. II.) ist die Reaktion auf Drehen sowohl am Kopf wie an den Augen positiv, die Reflexe auf Progressivbewegungen sind schwach, die tonischen Labyrinthreflexe fehlen vollständig. Am 12. II. sind die Drehreaktionen positiv, die Reaktionen auf Progressivbewegungen (nämlich Liftbewegung, Muskelschwirren und Zehenspreizen) sehr stark positiv, die tonischen Reflexe fehlen. Auch nach dem Decerebrieren läßt sich das Fehlen der tonischen Labyrinthreflexe auf die Extremitäten nachweisen.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß sämtliche Otolithen abgeschleudert sind, und daß der Bogengangapparat beiderseits intakt ist (siehe die Abbildungen in der genannten Abhandlung).

Ergebnis: Nach dem Zentrifugieren sind die Otolithen nachweislich entfernt, die Bogengänge intakt. Die Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen sind bei diesem Tier erhalten.

Auch der Versuch am Meerschweinchen Nr. 35 lehrt das gleiche. Nach dem Zentrifugieren sind die Drehreaktionen erhalten, es lassen sich aber Bogengangsstörungen diagnostizieren. Die Reflexe auf Progressivbewegungen sind positiv, die tonischen Reflexe fehlen. Zwei Tage nach dem Zentrifugieren sind die Reaktionen auf Progressivbewegungen vorhanden, nur die Liftreaktion ist negativ, die tonischen Reflexe fehlen, auch nach dem Decerebrieren lassen sich keine tonischen Labyrinthreflexe auf die Extremitäten nachweisen.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß die Otolithen rechts fehlen, daß sie links teils fehlen, teils zerrissen und durch Blutungen ausgeschaltet sind.

Ergebnis: Nach Zerstörung der Otolithen lassen sich noch Reflexe auf Progressivbewegungen nachweisen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich mit aller Deutlichkeit, daß die Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen, und zwar sowohl die Liftreaktion wie das Muskelschwirren wie der Reflex der Sprungbereitschaft und das Zehenspreizen beim Meerschweinchen Bogengangsreflexe sind und sich nach Entfernung der Otolithen nachweisen lassen. Im vorhergehenden wurde gezeigt, daß diese Reflexe nach Labyrinthexstirpation fehlen. Es ergibt sich also als sicherer Schluß, daß es sich hier um Bogengangsreaktionen handeln muß.

Eine andere Frage ist, ob nicht auch von den Otolithen Erregungen bei den Progressivbewegungen ausgehen, welche diese Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen unterstützen. Wir finden auch sonst die Erscheinung, daß bei einer bestimmten Bewegung sowohl Bogengangs- wie Otolithenreflexe zu dem gleichen Endziel zusammenarbeiten. Legt man z. B. ein Tier aus der Normalstellung in Seitenlage, so wird durch diese Bewegung zunächst eine Bogengangsreaktion ausgelöst, durch welche die Augen in dieselbe Stellung kommen, in welcher sie nachher durch die tonischen kompensatorischen Augenstellungen von den Otolithen aus festgehalten werden. Etwas Ähnliches ist natürlich bei den Progressivbewegungen denkbar.

Befindet sich z. B. der Kopf in Normalstellung, so stehen die Utriculusotolithen horizontal und drücken auf die Macula. Wird nun eine Liftbewegung nach unten ausgeführt, so müssen die Otolithen zunächst im Anfang der Bewegung einen leichten Zug an der Macula ausüben und dadurch zu einer Streckung der vorderen Extremitäten führen. Am Ende der Bewegung werden die Otolithen dagegen auf die Macula stärker drücken und dadurch zu einem Nachlaß der Strecktonus der vorderen Extremitäten führen. Genau das Umgekehrte erfolgt bei Liftbewegung nach oben.

Hieraus ergibt sich, daß es sehr wohl möglich ist, daß bei den Progressivbewegungen ebenfalls die Otolithen in der einen oder anderen Weise mitwirken können. Aber daran ist kein Zweifel, daß nach völliger Ausschaltung der Otolithentätigkeit die von uns beim Meerschweinchen beschriebenen Reaktionen auf Progressivbewegungen unverändert erhalten sind, daß es sich also im wesentlichen um Bogengangsreaktionen handeln muß.

IV. Kann der Bogengangsapparat durch Progressivbewegungen erregt werden?

Bekanntlich ist die allgemein herrschende Auffassung, welche auf Mach und Breuer zurückgeht, daß es physikalisch unmöglich ist, den Bogengangsapparat durch Progressivbewegungen zu erregen.

Wenn man einen zirkelförmigen Hohlraum, der mit Flüssigkeit gefüllt ist, gradlinig im Raume verschiebt, so können tatsächlich keine Flüssigkeitsströmungen zustande kommen. Man hat bei den bisherigen Überlegungen immer angenommen, daß die Labyrinth bzw. die Bogengangssysteme tatsächlich diesem einfachen Modell entsprechen. Dieses ist aber keineswegs der Fall, der Bogengangssysteme stellt ein verwickeltes System von mit Flüssigkeit gefüllten Röhren dar, in welchem das häutige Labyrinth sich befindet, das innen mit Flüssigkeit gefüllt und außen in Flüssigkeit gelagert ist. Der häutige Bogengangssysteme ist an der starren Wand des knöchernen Labyrinthes durch ein sehr verwickeltes System von Fäden und Membranen aufgehängt, und der perilymphatische Raum desselben durch eine Grenzmembran vom perilymphatischen Raum der Schnecke und des Sacculus geschieden [de Burlet¹⁾]. Das für unsere Zwecke Wichtigste scheint zu sein, daß weder der perilymphatische noch der endolymphatische Raum von der Außenwelt starr abgeschlossen ist. Der perilymphatische Raum steht mit dem Mittelohr erstens durch die Grenzmembran und zweitens durch die Fenestra ovalis und rotunda in Verbindung, elastische Fenster, welche mehr oder weniger nachgeben können. Der endolymphatische Raum aber ist durch den Ductus endolymphaticus mit dem Saccus endolymphaticus in der Schädelhöhle in Verbindung, welcher ein mehr oder weniger elastisches Reservoir bildet, das mit dem Innenraum der Bogengänge und des übrigen Labyrinthes kommuniziert. Wir haben also einen mit Flüssigkeit gefüllten Raum mit starren Wänden, bei dem die Perilymphe durch die elastischen Fenster, die Endolymphen durch den Saccus endolymphaticus mit der Außenwelt in Verbindung stehen.

Wir haben dieses Problem mit Herrn Prof. Ornstein in Utrecht besprochen.

Derselbe war so freundlich, Herrn Dr. Burger in seinem Laboratorium zu veranlassen, Untersuchungen über diese Frage anzustellen

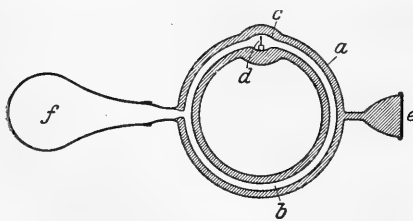


Abb. 1.

und ein Modell (Abb. 1) zu bauen. Über dieses Modell wird von den genannten Herren selbst berichtet werden. Das Ergebnis war folgendes: Macht man sich ein Modell eines knöchernen Bogenganges (a) aus Glasrohr, hängt in demselben das Modell des häutigen Bogenganges (b) aus Gummi auf, in welchem man eine Ampulle (c) aus Glas angebracht hat, worin sich eine elastische Cupula (d) befindet; bringt man den perilymphe-

¹⁾ H. M. de Burlet. Der perilymphatische Raum des Meerschweinchenohres. *Anatom. Anz.* 53, 302. 1920.

tischen Raum dieses Modelles durch ein mit einer elastischen Gummimembran geschlossenes Fenster (*e*) mit der Außenwelt in Verbindung, während man den Innenraum des (häutigen) Labyrinthes mit einem außerhalb des Glasrohres angebrachten Gummisack (*f*) kommunizieren läßt, so reagiert dieses Modell außerordentlich deutlich auf Progressivbewegungen mit Ausschlägen der Cupula, welche sowohl im Beginn wie auch am Ende der Bewegung auftreten. Außerdem sieht man, daß bei diesen Progressivbewegungen das ganze häutige Labyrinth sich im knöchernen Bogengang verschiebt. Derartige Verschiebungen werden natürlich bei dem wirklichen Bogengangapparat durch die Aufhängung des häutigen Labyrinthes an den erwähnten Fäden und Membranen verhindert und dabei unter Umständen die Ausschläge der Cupula noch stärker ausfallen müssen.

Die genaue Ausarbeitung dieses Modelles, das vorläufig nur sehr angenähert die Verhältnisse des Labyrinthes wiedergibt, die genauere Nachbildung der tatsächlichen Formen des Vestibularapparates, und die physikalische Diskussion der hierin auftretenden Bewegungen und Kräfte wird im Laboratorium von Prof. Ornstein vorgenommen werden. Uns kommt es hier nur darauf an zu zeigen, daß, wenn man die Voraussetzung macht, daß der perilymphatische Raum durch die Grenzmembran und die elastischen Fenster mit dem Mittelohr und der endolymphatische Raum durch den Saccus endolymphaticus mit der Schädelhöhle in Verbindung steht, dann sehr wohl die physikalischen Vorbedingungen gegeben sind, welche die Reaktion des Bogengangapparates auf Progressivbewegungen möglich machen.

Wir sprechen Herrn Prof. Ornstein und Herrn Dr. Burger unseren besten Dank aus für die Hilfe, welche sie uns bisher in dieser Frage geleistet haben und welche sie uns auch weiter zu leisten versprochen.

V. Zusammenfassung.

1. Es werden bei Meerschweinchen, Katzen, Kaninchen und Hunden verschiedene Reflexe auf Progressivbewegungen in den verschiedenen Richtungen des Raumes beschrieben, welche sich mit großer Sicherheit bei diesen Tieren hervorrufen lassen, und welche nach Entfernung beider Labyrinth fehlen.

2. Diese Reflexe treten auch ein, wenn die bei ihnen mitwirkenden Muskeln ihrer afferenten Nerven beraubt sind. Sie sind nach vollständiger Entfernung des Großhirns (beim Hunde) unverändert nachweisbar und sind auch nach Entfernung des größten Teiles des Kleinhirns erhalten. Da wir in einer früheren Arbeit zeigen konnten, daß die übrigen Labyrinthreflexe nach völliger Kleinhirnexstirpation unverändert erhalten bleiben, nehmen wir dieses auch für die Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen als sehr wahrscheinlich an und ziehen daher

den Schluß, daß auch die Zentren für die Progressivbewegungen ebenso wie die für die übrigen Labyrinthreflexe im Hirnstamm liegen. Ihre nähere Lage muß noch weiter untersucht werden.

3. Wird die Tätigkeit der Otolithen bei Meerschweinchen durch Zentrifugieren temporär oder dauernd ausgeschaltet, so bleiben die Reaktionen auf Progressivbewegungen unverändert erhalten. Dieselben sind daher Bogengangreaktionen.

Die Vollständigkeit der Otolithenentfernung wurde in einigen Versuchen auch histologisch sichergestellt.

4. An einem einfachen Modell wird gezeigt, daß eine Reaktion des Bogengangsapparates auf Progressivbewegungen tatsächlich möglich ist (Versuche von Prof. Ornstein und Dr. Burger).

5. Das Ergebnis dieser Versuche steht in guter Übereinstimmung zu der Einteilung der Labyrinthreflexe, die in früheren Arbeiten von uns gegeben wurde. Man kann unterscheiden:

Reflexe auf Bewegungen, und zwar sowohl auf Winkelbeschleunigungen als auch auf Beschleunigungen in geradliniger Richtung (Progressivreaktionen). Diese werden durch den Bogengangsapparat ausgelöst.

Im Gegensatz hierzu stehen die Reflexe der Lage, welche Dauerreaktionen darstellen und solange unverändert bleiben, als die Labyrinth ihre Lage zum Horizonte nicht ändern. Ihre Auslösungsstätte sind die Maculae der Otolithen. (Hierdurch wird natürlich nicht ausgeschlossen, daß der Otolithenapparat auch durch Bewegungen [Zentrifugalkraft, geradlinige Verschiebungen] mit erregt werden kann. Dadurch wird aber das Grundprinzip der Funktionsteilung zwischen Bogengangs- und Otolithenapparat nicht beeinträchtigt.)

Über die Funktion der Otolithen.

II. Mitteilung.

Isolierte Otolithenausschaltung bei Meerschweinchen.

Von

A. de Kleijn und **R. Magnus.**

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Juli 1920.)

Wie in früheren Mitteilungen begründet wurde, kann man die verschiedenen Labyrinthreflexe folgendermaßen einteilen:

A. Reflexe auf Bewegung.

1. Drehreaktionen und -nachreaktionen (auf den Kopf und die Augen).
2. Reaktionen auf Progressivbewegungen.

B. Lagereflexe.

1. Tonische Reflexe auf die Körpermuskeln.
2. Labyrinthstellreflexe.
3. Kompensatorische Augenstellungen.

Von den Reflexen auf Bewegung werden die Drehreaktionen und -nachreaktionen wohl durch alle Untersucher als Bogengangsreflexe gedeutet.

Die Reflexe auf Progressivbewegungen waren bisher am wenigsten eingehend untersucht. Wie aus der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ sich ergibt, konnten jedoch für die verschiedenen gebräuchlichen Versuchstiere bestimmte typische von den Labyrinthen abhängige Reflexe gefunden werden. Auf Grund von theoretischen Überlegungen meinten Mach²⁾ und Breuer³⁾ bei den Progressivreaktionen mit Otolithenreflexen zu tun zu haben, da es ihnen aus physikalischen Gründen ausgeschlossen zu sein schien, daß hierbei die Bogengänge als Auslösungsstätten eine Rolle spielen. Wie jedoch in der vorstehenden Mitteilung

¹⁾ A. de Kleijn und R. Magnus, Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen. Dieses Arch. **186**, 39. 1921.

²⁾ E. Mach, Grundlinien der Lehre von den Bewegungsempfindungen. 1875.

³⁾ J. Breuer, Über die Funktion der Otolithenapparate. Dieses Arch. **48**, 495. 1891.

gezeigt werden konnte, beruht diese letztere Meinung auf der falschen Voraussetzung, daß die Bogengänge ein geschlossenes System mit festen Wänden bilden, in denen bei Progressivbewegungen denn auch wirklich keine Endolymphströmungen zu erwarten sind. Berücksichtigt man aber, daß die Endolympe der Bogengänge durch den Ductus endolymphaticus mit dem Saccus endolymphaticus kommuniziert, und daß auch die Perilymphe nicht durch eine feste Wand abgeschlossen ist, sondern daß sich in dieser Wand elastische Membranen befinden, dann ergibt sich (wie sich an dem Modell von Ornstein und Burger, das in der vorigen Mitteilung beschrieben wurde, feststellen läßt), daß bei Progressivbewegungen die Endolympe in den Bogengängen auf Progressivbewegungen reagieren kann.

Ob die Reflexe auf Progressivbewegungen demnach Otolithen- oder Bogengangsreflexe sind, blieb bisher eine offene Frage.

Bei den verschiedenen tonischen von der Lage abhängigen Labyrinthreflexen spricht nichts für Bogengangsreflexe, während, wie aus der ersten Mitteilung hervorgeht, bei der Annahme, daß wir hierbei mit Otolithenreflexen zu tun haben, eine Erklärung für alle tonischen Reflexe ohne Schwierigkeiten möglich ist.

Bei den bisher verwandten Methoden, um zu entscheiden, ob bestimmte Labyrinthreflexe von Bogengängen oder Otolithen abhängig sind, kommt man jedoch niemals weiter als zu mehr oder weniger wahrscheinlichen Hypothesen. Es ist daher wünschenswert, daß diese Frage experimentell untersucht wird.

Dieses könnte a priori auf verschiedene Weise geschehen:

Entweder man könnte die Bogengänge isoliert exstirpieren und die Otolithen intakt lassen. Darauf müssen dann die Bogengangsreflexe verschwinden, und die noch vorhandenen Labyrinthreflexe müssen allein von den Otolithen abhängig sein.

Oder man könnte umgekehrt die Otolithen exstirpieren und die Bogengänge intakt lassen; die dann noch vorhandenen Labyrinthreflexe müssen allein von den Bogengängen ausgelöst werden.

Aus den Versuchen von Kubo¹⁾ und Benjamins²⁾ folgt, daß sich diese Methode bei Fischen ausführen läßt, wenn auch die bisher veröffentlichten Ergebnisse noch nicht zu einem endgültigen Resultat geführt haben.

Aber selbst, wenn dieses bei Fischen vollständig durchgeführt sein sollte, würden die Ergebnisse sicher nicht ohne weiteres auf Säugetiere mit ihrer ganz verschiedenen anatomischen Anordnung des Vestibular-

¹⁾ J. Kubo, Über die vom N. acusticus ausgelösten Augenbewegungen II. Dieses Arch. **115**, 457. 1906.

²⁾ C. E. Benjamins, Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1918, I. S. 1036 und Verh. Dtsch. physiol. Gesellsch. 1920.

apparates übertragen werden können. Übrigens sind auch die oben beschriebenen Reflexe bisher nur bei Säugetieren genauer untersucht worden, und bei Fischen (mit Ausnahme der kompensatorischen Augenstellungen [Benjamins¹⁾]) bisher kaum in groben Zügen bekannt. Bei Säugetieren ist es jedoch aus anatomischen Gründen unmöglich, Bogengänge oder Otolithen wirklich isoliert zu extirpieren. Es muß also nach einer anderen Methode gesucht werden, um bei höheren Tieren die Bogengänge oder Otolithen isoliert auszuschalten.

Eine hierfür brauchbare Methode hat Wittmaack²⁾ 1909 kurz mitgeteilt. Durch wiederholtes kurzdauerndes sehr schnelles Zentrifugieren (etwa 2000 Umdrehungen pro Minute $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Minute lang) glückte es ihm, bei Meerschweinchen die Otolithen abzuschleudern, während die Bogengangscristae vollständig intakt blieben. Eine ausführliche physiologische Untersuchung der Versuchstiere wurde jedoch nicht vorgenommen. Wittmaack gibt nur an, daß bei der kalorischen Untersuchung seiner Versuchstiere an Stelle des schnellen rhythmischen Nystagmus nur ein Nystagmus mit groben und unregelmäßigen Ausschlägen auftrat, während die zugehörige Augendeviation normal oder verstärkt war. Außer diesen wenig charakteristischen Ausfallserscheinungen ließen die behandelten Tiere keinerlei Störungen im Orientierungsvermögen und den Lageempfindungen erkennen. Die Erklärung, welche Wittmaack für diesen unerwarteten Befund gibt, braucht nicht besprochen zu werden, da sich weiter unten herausstellen wird, daß sich bei genauerer Untersuchung solcher Tiere ganz andere Störungen nachweisen lassen.

Wir haben nun zur isolierten Ausschaltung der Otolithen diese Versuche beim Meerschweinchen wiederholt.

Wenn die in der ersten Mitteilung über die Otolithenfunktion³⁾ entwickelte Auffassung richtig ist, dann darf in denjenigen Versuchen, in welchen bei der histologischen Untersuchung die Otolithen abgeschleudert gefunden werden, klinisch nichts von einer Otolithenfunktion nachweisbar sein. Umgekehrt ist es dagegen natürlich sehr gut möglich, daß klinisch keine Otolithenfunktion mehr gefunden wird, während die histologische Untersuchung zeigt, daß die Otolithenmembranen nicht oder nicht vollständig abgeschleudert worden sind. Die histologische Intaktheit der Otolithenmembranen schließt keineswegs aus, daß diese funktionell durch das Zentrifugieren schwer beschädigt sind.

¹⁾ C. E. Benjamins. Contrib. à la connaissance des réflexes toniques des muscles de l'œil. Arch. nécl. de physiol. **2**, 536. 1918.

²⁾ K. Wittmaack, Über Veränderungen im inneren Ohre nach Rotationen. Verh. Dtsch. Otol.-Ges. **18**, 150. 1909.

³⁾ A. de Kleijn und R. Magnus, Über die Funktion der Otolithen I. Dieses Arch. **186**, 6. 1921.

Die Untersuchung wurde nun folgendermaßen ausgeführt: Normale Meerschweinchen wurden nach einem festen Schema auf alle bisher bekannten Labyrinthreflexe sorgfältig untersucht. Dieses Schema war das folgende:

Meerschweinchen Nr. Gezeichnet	Schema.	Datum
Untersuchung vor — nach —	Zentrifugieren	Dauer — — —
Zentrifugieren mit Kopf		Geschwindigkeit des Zentrifugierens
Zentrifugieren mit Bauch		

Untersuchung¹⁾.

A. Reflexe auf Bewegung

1. Drehreaktionen

a) Auf den Kopf

Drehen nach rechts

Nystagmus

Drehen nach links

„

Nachreaktion nach Drehen nach rechts

„

Nachreaktion nach Drehen nach links

„

b) Auf die Augen

Drehen nach rechts

Nystagmus

Drehen nach links

„

Nachreaktion nach Drehen nach rechts

„

Nachreaktion nach Drehen nach links

„

2. Progressivbewegungen:

a) Liftreaktion nach oben

Liftreaktion nach unten

b) Muskelschwirren bei Hängelage mit Kopf oben

nach oben

unten

nach vorn

hinten

nach rechts

links

c) Zehenspreizen bei Liftbewegung nach unten

d) Sprungbereitschaft

B. Lagereflexe:

1. Tonische Reflexe auf die Extremitäten²⁾

Umlegen aus Bauch- in Rückenlage

Kopfdrehen in Seitenlage

2. Labyrinthstellreflexe

Rechte Seitenlage in der Luft

Linke Seitenlage in der Luft

Hängelage Kopf oben

Hängelage Kopf unten

Rückenlage

¹⁾ Das Untersuchungsverfahren selbst ist für Kaninchen und Katzen früher von uns genau geschildert (Pflügers Arch. 178, 128 ff. 1920). Beim Meerschweinchen hat sich dieselbe Prüfungsweise bewährt. Für die Progressiv-Reaktionen vgl. die vorstehende Mitteilung S. 41.

²⁾ Mit Sicherheit nur an dezerebrierten Meerschweinchen prüfbar.

3. Kompensatorische Augenstellungen (das Abklingen der Drehreaktionen abwarten!)

- a) Vertikal
 - rechte Seitenlage
 - linke Seitenlage
- b) Raddrehung
 - Kopf mit Schnauze nach oben
 - Kopf mit Schnauze nach unten

C. Eventuell zu untersuchen

1. Augenabweichung (mit Nystagmus . . .) vertikal
Maximal, wenn der intakte Sacculus sich unten befindet.
Ist dabei Raddrehung vorhanden?
2. Kopfdrehung (mit vorübergehender Wendung?) nach der Seite des beschädigten Labyrinthes.
Dabei „Grunddrehung“ vom Utriculus abhängig (bei Hängelage mit Kopf unten)?
Einseitige Labyrinthstellreflexe (Vergleich beider Seitenlagen)?
3. Rumpfdrehung fehlt bei Geradesetzen des Kopfes?
4. Einseitiger Tonusverlust der Extremitäten (nur einige Tage lang)?

Hörreaktion.

Darauf wurden die Tiere in Äthernarkose zentrifugiert. Narkose wurde aus verschiedenen Gründen verwendet. Erstens aus humanitären Gründen, um die Tiere zu schonen; zweitens, weil sich herausstellte, daß hierbei die Versuche wahrscheinlich mit geringeren Störungen verliefen als ohne Äthernarkose. Im Beginn des Zentrifugierens hat die Zentrifuge nur eine geringe Geschwindigkeit, und die Tiere werden sich dann ohne Narkose gegen die Bewegung zu sträuben versuchen; hierdurch könnten sie sich dann leicht unnötig verwunden.

Als Zentrifuge diente eine große Fabrikzentrifuge, in welcher in genau gleichem Abstände vom Mittelpunkt einander gegenüber zwei Kästchen fest angebracht waren. In diese wurden die zu untersuchenden Tiere in tiefer Äthernarkose in Watte eingewickelt gebracht. Durch Veränderung des Abstandes der Kästchen vom Mittelpunkt konnte jede gewünschte Geschwindigkeit des Zentrifugierens erreicht werden.

Im Laufe der Untersuchung stellte sich heraus, daß eine Umfangsgeschwindigkeit von ungefähr 960—1000 m pro Minute $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ Minuten lang das erwartete Resultat lieferte. Im Gegensatz zu Wittmaack wurde in den meisten Fällen nur einmal zentrifugiert.

Nach dem Zentrifugieren war es meistens nötig, kurze Zeit künstliche Atmung auszuführen. Nur in sehr wenigen Fällen waren die Tiere nach dem Zentrifugieren tot oder zeigten Blutungen, wodurch sie dann für die weiteren Versuche unbrauchbar wurden.

Direkt nach dem Zentrifugieren wurden die Tiere nun wieder sorgfältig auf alle Labyrinthreflexe genau nach dem oben angeführten

Schema untersucht, und diese Prüfung an den folgenden Tagen wiederholt. Man bekommt auf diese Weise gewissermaßen eine fortlaufende Krankengeschichte der Versuchstiere.

Indem wir von der schon lange bekannten klinischen Diagnostik der Bogengänge ausgingen und außerdem annahmen, daß die Funktion der verschiedenen Otolithen so ist, wie sie in der ersten Mitteilung begründet wurde, ließ sich nun eine klinische Diagnose über den Zustand der Bogengänge, der Utriculi und Sacculi an der rechten und linken Seite machen.

Darauf wurden die Tiere in Äthernarkose dezerebriert, um die tonischen Reflexe auf die Extremitäten genau zu untersuchen. Diese sind bei nicht dezerebrierten Meerschweinchen nicht immer mit Sicherheit zu beurteilen, während sich herausgestellt hat, daß bei dezerebrierten Meerschweinchen in allen Fällen außerordentlich kräftige tonische Labyrinthreflexe auf die Extremitäten vorhanden sind, so daß deren Fortfall nach Otolithenbeschädigung sich mit Sicherheit experimentell feststellen läßt. Darauf wurden die Tiere getötet.

Das Labyrinth wurde nun sofort nach der Methode von Wittmaack¹⁾ fixiert. Eine genaue pathologisch-anatomische Kontrolle der in vollständige Serien geschnittenen Labyrinth vollendete die Untersuchung.

Diese histologische Prüfung wurde im Anatomischen Institut in Utrecht (Direktor Prof. v. d. Broek) ausgeführt, wobei stets auf die freundliche Hilfe und die ausgedehnte Erfahrung von Dr. de Burlet gerechnet werden konnte.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen war folgendes:

1. Direkt nach dem Zentrifugieren findet man in den meisten Fällen ein sehr typisches Bild, nämlich daß alle tonischen Reflexe der Lage verschwunden sind, während die Bewegungsreflexe (Drehreaktionen und -nachreaktionen und die Reaktionen auf Progressivbewegungen) noch vorhanden, ja meistens sogar verstärkt sind. Dieses Bild fand sich in 9 besonders sorgfältig untersuchten Fällen übereinstimmend.

2. An den folgenden Tagen kann man sehr verschiedene Zustände finden:

A. Bei manchen Tieren stellt sich allmählich die Funktion der Labyrinth wieder vollständig her, so daß man schließlich keine Unterschiede gegenüber normalen Tieren mehr findet.

B. Bei anderen Tieren kehren die Lagereflexe dagegen nicht zurück. Man findet dann stets wieder das Bild, wie es soeben als typisch für die Untersuchung direkt nach dem Zentrifugieren beschrieben wurde. Es sind dann also alle Lagereflexe verschwunden und die Bewegungsreflexe unverändert erhalten.

¹⁾ K. Wittmaack, Zeitschr. f. Ohrenheilk. 51, 148.

C. Bei anderen Tieren findet man nur eine teilweise Rückkehr der Funktion. Man sieht dann sehr komplizierte Bilder auftreten, wobei die klinische Diagnose auf das Funktionieren oder Nichtfunktionieren der einzelnen Otolithen gestellt werden mußte.

In dieser Arbeit sollen allein die Fälle A und B näher besprochen werden. In einer späteren Mitteilung wollen wir die komplizierten Fälle besonders analysieren. Hier sei nur mitgeteilt, daß in dem einen bisher vollständig anatomisch untersuchten Falle die klinischen Feststellungen vollständig mit den pathologisch-anatomisch gefundenen Abweichungen in Übereinstimmung waren.

A. Tiere, welche nach dem Zentrifugieren normale Labyrinthreflexe behielten oder sie wiederbekamen.

Von dieser Gruppe ist bisher nur ein Fall genau pathologisch-anatomisch untersucht. Mit Ausnahme einer teilweisen Beschädigung des einen Utriculus, worauf wir weiter unten zurückkommen, wurden sowohl die Bogengänge als die Otolithen anatomisch normal gefunden.

Meerschweinchen 2.

3. II. 1919. Direkt vor dem Zentrifugieren: Alle Labyrinthreflexe sind normal, nur wird bei Hängen mit dem Kopfe nach unten eine Grunddrehung von 30° nach links festgestellt.

Klinische Diagnose: Bogengänge normal; Otolithen normal, nur ein Überwiegen des rechten Utriculus gegenüber dem linken.

3. II. 4 Uhr. Zentrifugieren mit einer Geschwindigkeit von 900 m pro Minute, Dauer des Zentrifugierens $1\frac{1}{2}$ Minuten, Kopf horizontal, Bauch nach innen.

Direkt nach dem Zentrifugieren sitzt das Tier ruhig, Kopf gerade, kein Koppendeln, kein spontaner Nystagmus.

Kopf- und Augendrehreaktionen und -nachreaktionen normal.

Reaktionen auf Progressivbewegungen alle deutlich.

Tonische Reflexe auf die Extremitäten nicht deutlich.

Labyrinthstellreflexe fehlen. Bei Hängelage mit dem Kopf nach unten steht der Kopf 45° bis 90° nach links gedreht, später dagegen nach rechts gewendet, manchmal auch gerade.

Kompensatorische Augenstellungen: Vertikalabweichungen fehlen, Raddrehungen ungefähr 60° .

4. II. 10 Uhr. Alle Labyrinthreflexe vollkommen normal. Beim Sitzen und bei Hängelage mit Kopf nach unten steht der Kopf vollständig symmetrisch.

Klinische Diagnose: Bogengänge intakt, Sacculi intakt. — Da vor dem Zentrifugieren eine Grunddrehung nach links vorhanden war, aus welchem Grunde auf ein Überwiegen der Funktion des rechten Utriculus geschlossen werden mußte, und da nach dem Zentrifugieren die Grunddrehung verschwunden war, so daß die Utriculusfunktionen nunmehr gleich sein mußten, wurde eine teilweise Beschädigung des rechten Utriculus für wahrscheinlich erachtet.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Bogengangssystem intakt.

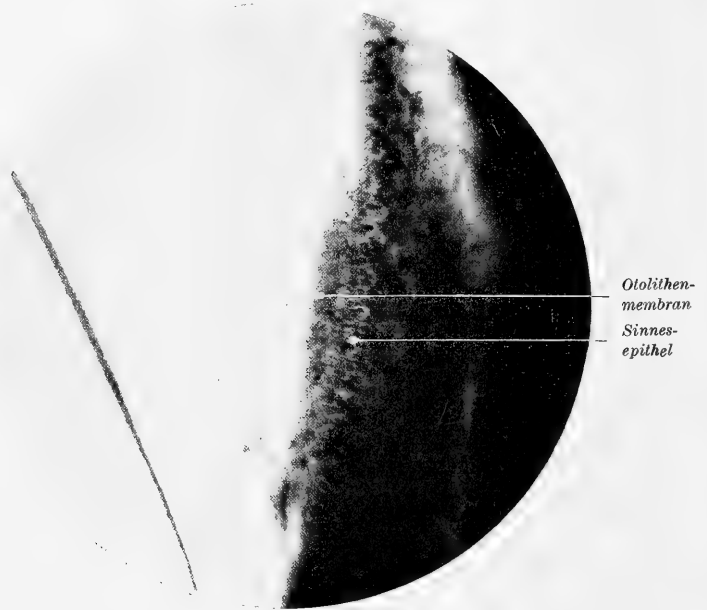


Abb. 1 a. Meerschwein 2. Rechter Sacculus.



Abb. 1 b. Meerschwein 2. Linker Sacculus.



Abb. 1 c. Meerschwein 2. Rechter Utriculus.



Abb. 1 d. Meerschwein 2. Linker Utriculus.

Beide Sacculi intakt. Abb. 1a zeigt den rechten Sacculus bei starker Vergrößerung, man sieht das Sinnesepithel und darauf die intakte Otolithenmembran.

Abb. 1b zeigt die ebenfalls intakte Otolithenmembran des linken Sacculus bei schwächerer Vergrößerung.

Rechter Utriculus: Dieser erweist sich tatsächlich als teilweise beschädigt. Auf einigen Schnitten findet man die Otolithenmembran nahezu normal, auf anderen Schnitten dagegen mehr oder weniger beschädigt; der Teil der Membran, der den Bogengängen zugekehrt ist, liegt normal auf dem Sinnesepithel, das andere Stück ist von der Unterlage abgeschleudert. Abb. 1c gibt das Bild eines Schnittes im Gebiete der stärksten Beschädigung.

Linker Utriculus: Vollkommen normal. Abb. 1d zeigt den linken Utriculus bei stärkerer Vergrößerung; das Sinnesepithel ist durch eine normale Otolithenmembran bedeckt.

In diesem Falle decken sich also die klinische und die anatomische Diagnose vollkommen.

B. Tiere, bei welchen nach dem Zentrifugieren die Lage-reflexe verschwanden und dauernd verschwunden blieben, während Bewegungsreflexe (Drehreaktionen und -nachreaktionen und Progressivreaktionen) vorhanden waren.

Bisher wurden die Präparate von drei Tieren dieser Gruppe in Serien untersucht. Eines dieser Tiere (Meerschweinchen I) wurde zentrifugiert, als uns die Reflexe auf Progressivbewegungen noch nicht bekannt waren.

Meerschweinchen I.

23. V. 1918. Untersuchung vor dem Zentrifugieren: Alle Labyrinth-reflexe normal (Progressivreaktionen nicht untersucht).

23. V. 3 $\frac{1}{2}$ Uhr: Zentrifugieren mit einer Geschwindigkeit von 660 m pro Minute 1 $\frac{1}{2}$ Minuten lang, darauf sofort noch einmal Zentrifugieren mit einer Geschwindigkeit von 900 m 1 $\frac{1}{2}$ Minuten lang.

Direkt nach dem Zentrifugieren horizontales Kopfpendeln.

4 $\frac{1}{2}$ Uhr: Der Kopf wird beim Sitzen ruhig und gerade gehalten, kein spontaner Augennystagmus.

Drehreaktionen und -nachreaktionen auf Kopf und Augen vorhanden, nur die Kopfdrehnachreaktionen nicht sehr deutlich.

Tonische Labyrinthreflexe auf die Extremitäten: keine tonischen Labyrinthreflexe (dagegen Halsreflexe).

Labyrinthstellreflexe: fehlen vollkommen.

Kompensatorische Augenstellungen: fehlen vollkommen.

24. V. 11 $\frac{1}{2}$ Uhr: Das Tier sitzt vollkommen symmetrisch, kein spontaner Nystagmus. Nach Herumlaufen einige Male horizontales Kopfpendeln.

Status genau wie am 24. V. 4 $\frac{1}{2}$ Uhr.

2 Uhr. Photographiert, um das Fehlen der Labyrinthstellreflexe in Seitenlage zu zeigen. Siehe Abb. 2.

4 Uhr. Drehreaktionen und -nachreaktionen auf Kopf und Augen schwach.

25. V. 9 $\frac{3}{4}$ Uhr. Drehreaktionen und -nachreaktionen auf Kopf und Augen deutlich.

Tonische Labyrinthreflexe auf die Extremitäten fehlen, Labyrinthstellreflexe fehlen, kompensatorische Augenstellungen fehlen.

10 $\frac{3}{4}$ Uhr. Äthernarkose, Tracheotomie, Carotiden abgebunden, Vagi durchtrennt, Dezerebrieren, gute Enthirnungsstarre.

Beim Umlegen von Bauch- in Rückenlage: keine Spur von tonischen Labyrinthreflexen auf die Extremitäten.

11 $\frac{1}{4}$ Uhr. Enthirnungsstarre mittleren Grades. Kopfdrehen in Seitenlage; keine tonischen Labyrinthreflexe (dagegen deutlich tonische Halsreflexe).

Kopfdrehen in Rückenlage: deutliche Halsreflexe.



Abb. 2. Links normales Meerschwein. Rechts Meerschwein I.

Klinische Diagnose: Auf Grund des Vorhandenseins der Bewegungsreflexe und des Fehlens der Lagereflexe wird diagnostiziert: Bogengänge intakt, Otolithen sämtlich ausgeschaltet.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Bogengänge und Cristae intakt.



Abb. 3a. Meerschwein I. Rechtes Labyrinth.

Rechter Sacculus: Otolithenmembran pathologisch verändert und teilweise schlecht gefärbt, aber nicht abgeschleudert, siehe Abb. 3a.

Linker Sacculus: Otolithenmembran vollständig abgeschleudert, die Membran findet sich in einem Winkel des Sacculus, siehe Abb. 3b.]

Rechter Utriculus: Otolithenmembran vollständig abgeschleudert, die Membran liegt bei der Ampulle des horizontalen Bogenganges, siehe Abb. 3a.

Linker Utriculus: Otolithenmembran vollständig abgeschleudert, die Membran liegt in einer Ecke des Utriculus, siehe Abb. 3b.

In diesem Falle ergab die anatomische Untersuchung Veränderungen, wie sie nach der klinischen Untersuchung zu erwarten waren. Nur war aus der klinischen Untersuchung zu schließen, daß auch die rechte Sacculusmembran abgeschleudert sei, während in Wirklichkeit diese Membran allerdings nicht normal war, aber doch auf ihrem Platz gefunden wurde. Es ist nun natürlich möglich, daß das Tier zu früh



Abb. 3 b. Meerschwein 1. Linkes Labyrinth.

getötet wurde, und die Funktion des rechten Sacculus sich in den folgenden Tagen mehr oder weniger wiederhergestellt hätte. Wie oben bereits gesagt, findet man direkt nach dem Zentrifugieren eine vorübergehende Ausschaltung der Lagereflexe, während diese sich später in einer Reihe von Fällen wiederherstellen.

Auch ist es möglich, daß durch das Zentrifugieren die Membran bleibend geschädigt wurde, ohne daß sich dieses histologisch nachweisen ließ.

Meerschweinchen 35.

31. III. 1919. Untersuchung vor dem Zentrifugieren: Alle Labyrinthreflexe normal vorhanden.

4 Uhr. Zentrifugieren mit einer Geschwindigkeit von 960 m pro Minute $2\frac{1}{2}$ Minuten lang. Kopf horizontal, Bauch nach innen.

1. IV. 11 Uhr. Drehreaktionen und -nachreaktionen auf Kopf und Augen sämtlich deutlich vorhanden. Progressivreflexe sämtlich deutlich vorhanden.

Tonische Labyrinthreflexe auf die Extremitäten fehlen.

Labyrinthstellreflexe: fehlen, Grunddrehung nach links.

Kompensatorische Augenstellungen: fehlen höchstwahrscheinlich vollständig, höchstens eine Spur vorhanden.

Bei dem ruhig sitzenden Tiere ist das linke Auge nach unten, das rechte Auge nach oben abgelenkt.

2. IV. 11 Uhr. Drehreaktionen und -nachreaktionen vorhanden.

Progressivreflexe vorhanden.

Tonische Labyrinthreflexe auf die Extremitäten fehlen, dagegen sind deutliche tonische Halsreflexe vorhanden.

Labyrinthstellreflexe fehlen vollständig; geringe Grunddrehung nach links.

Kompensatorische Augenstellungen fehlen vollständig.

Augenabweichung beim sitzenden Tier wie gestern.

4. IV. 11 Uhr. Drehreaktionen und -nachreaktionen auf Kopf und Augen vorhanden, es besteht jedoch ein deutlicher Unterschied beim Drehen nach rechts und links. Das Bild stimmt überein mit dem, was man bei Tieren nach linksseitiger Labyrinthexstirpation findet.

Progressivreflexe sehr deutlich, nur die Liftreaktion ist nicht auszulösen.

Tonische Labyrinthreflexe auf die Extremitäten fehlen.

Labyrinthstellreflexe fehlen vollständig, Grunddrehung ist verschwunden.

Kompensatorische Augenstellungen fehlen vollkommen.

Beim sitzenden Tier ist das linke Auge noch etwas nach unten, das rechte noch etwas nach oben abgelenkt.

Darauf Äthernarkose, Tracheotomie, Carotiden abgebunden, Vagi durchschnitten, Decerebrieren, danach gute Enthirnungsstarre.

Umlegen aus Bauch- in Rückenlage: keine Spur von tonischen Labyrinthreflexen auf die Extremitäten. — Kopfdrehen in Seitenlage: keine Spur von tonischen Labyrinthreflexen, dagegen deutliche Halsreflexe.

Klinische Diagnose: Bogengänge. Infolge des Unterschiedes in den Reaktionen auf Drehen nach rechts und links, wobei ein Bild gefunden wird wie nach linksseitiger Labyrinthexstirpation, wird eine wahrscheinliche Beschädigung des linken Bogengangsystems angenommen.

Sacculi und Utriculi: Auf Grund des Fehlens aller tonischen Labyrinthreflexe muß eine Ausschaltung sämtlicher Otolithen angenommen werden. Die vorübergehende Grunddrehung nach links und die Augenabweichung wie nach linksseitiger Labyrinthexstirpation machen es wahrscheinlich, daß der linke Sacculus und Utriculus gar keinen Einfluß mehr ausüben, während die rechten Otolithenmembranen allerdings nicht mehr funktionieren, aber doch leicht gereizt sind.

Pathologisch - anatomische Diagnose:

Bogengänge rechts geringere Blutungen, links ausgedehnte Blutungen in den perilymphatischen Raum und in die Bogengänge selbst.

Rechter Sacculus: Otolithenmembran abgeschleudert (siehe Abb. 4a). Die Otolithenmembran befindet sich in der äußersten Ecke des Sacculus (siehe Abb. 4b).

Linker Sacculus: Ausgedehnte Blutung in den Sacculus, Otolithenmembran abgeschleudert, befindet sich in dem Winkel des Sacculus (siehe Abb. 4c).

Rechter Utriculus: Otolithenmembran abgeschleudert (siehe Abb. 4a). Die Membran findet sich im hinteren vertikalen Bogengang (Photographie ist nicht geeignet zur Reproduktion).

Linker Utriculus: Starke Blutungen im Utriculus und in seiner Umgebung, Otolithenmembran vollständig zerrissen, aber nicht ganz abgeschleudert (siehe Abb. 4c).



Abb. 4 a. Meerschwein 35. Rechtes Labyrinth.

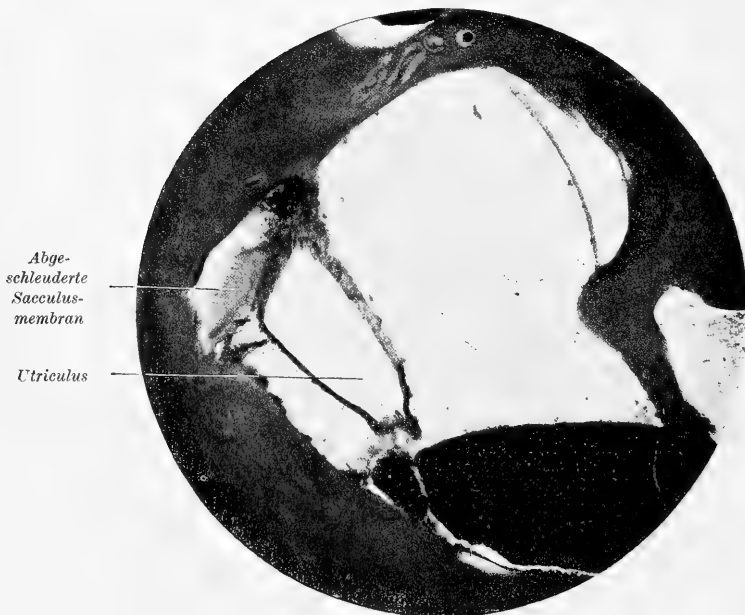


Abb. 4 b. Meerschwein 35. Rechtes Labyrinth.

Auch hier findet sich also eine gute Übereinstimmung des klinischen und des anatomischen Bildes. Abgesehen von der Zerstörung der Otolithenmembranen sind die ausgedehnten Blutungen schon genügend, um zu erklären, daß das ganze linke Labyrinth ausgeschaltet war und klinisch keine Funktion der Bogengänge und der Otolithen der linken

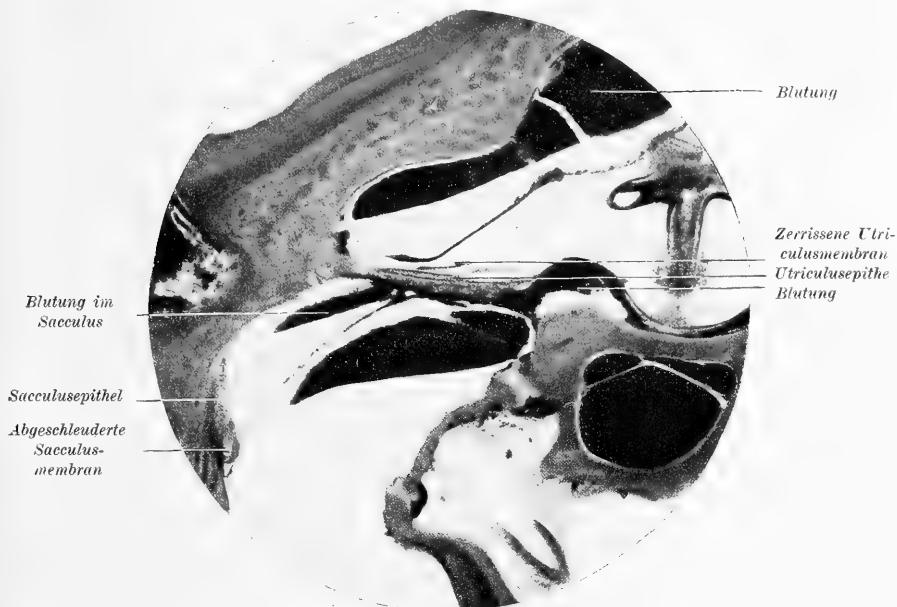


Abb. 4 c. Meerschwein 35. Linkes Labyrinth.

Seite gefunden werden konnte. Rechts waren die Otolithenmembranen abgeschleudert, die intakten Bogengänge erklären die klinisch gefundenen Bewegungsreflexe.

Meerschweinchen 8.

10. II. 1919. Untersuchung vor dem Zentrifugieren: alle Labyrinthreflexe normal vorhanden.

4 Uhr. Zentrifugieren mit einer Geschwindigkeit von 900 m pro Minute 2 Minuten lang. Kopf horizontal, Bauch nach innen.

Direkt nach dem Zentrifugieren: Drehreaktionen und -nachreaktionen auf Kopf und Augen deutlich vorhanden.

Progressivreflexe deutlich vorhanden.

Tonische Labyrinthreflexe auf die Extremitäten fehlen vollständig (tonische Halsreflexe sind vorhanden).

Labyrinthstellreflexe fehlen.

Kompensatorische Augenstellungen fehlen.

Das Tier sitzt vollständig symmetrisch, kein spontaner Nystagmus.

11. II. 10 Uhr. Status genau wie gestern, nur die Progressivreaktionen schwach.

12. II. 10 Uhr. Status idem, heute sind jedoch die Progressivreaktionen sehr stark.

11 Uhr. Äthernarkose, Tracheotomie, Karotiden abgebunden, Vagi durchtrennt. Decerebrieren, sehr gute Enthirnungsstarre.

Umlegen von Bauch- in Rückenlage: keine Spur von tonischen Labyrinthreflexen auf die Extremitäten.

Kopfdrehen in Seitenlage: keine Spur von tonischen Labyrinthreflexen, dagegen starke Halsreflexe.

Klinische Diagnose: Bogengänge intakt.

Sacculus- und Utriculus-Otolithen ausgeschaltet.

Pathologisch - anatomische Diagnose: Bogengänge und Cristae intakt.

Rechter Sacculus: Otolithenmembran abgeschleudert. Die Membran liegt in der Ecke des Sacculus (siehe Abb. 5a).

Linker Sacculus: Otolithenmembran abgeschleudert. Die Membran liegt in der Ecke des Sacculus. Abb. 5b zeigt den linken Sacculus. Man sieht das Sinnes-

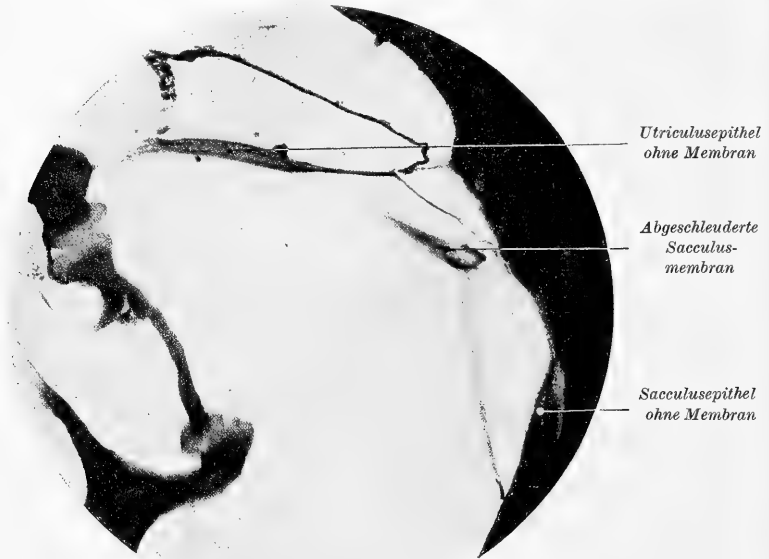


Abb. 5a. Meerschwein 8. Rechtes Labyrinth.

epithel, die Otolithenmembran fehlt vollständig, man findet nur einzelne Körnchen als Reste der Membran (vgl. Abb. 1a, welche eine normale Membran zeigt). Abb. 5c zeigt den linken Sacculus bei schwächerer Vergrößerung. Man sieht die abgeschleuderte Membran in der Sacculusecke.

Rechter Utriculus: Otolithenmembran abgeschleudert. Die Membran findet sich im hinteren vertikalen Bogengang.

Abb. 5d zeigt das Sinnesepithel; darauf liegen einzelne Körnchen, von einer normalen Membran ist jedoch nichts zu sehen (vgl. die normale Abb. 1d). Die abgeschleuderte Membran findet sich im hinteren vertikalen Bogengang (siehe Abb. 5e).

Linker Utriculus: Otolithenmembran abgeschleudert, die Membran findet sich im hinteren vertikalen Bogengang.

Abb. 5f zeigt bei schwacher Vergrößerung das Bild des linken Utriculus: von der Membran sind nur kleine Reste vorhanden.

Abb. 5g zeigt die abgeschleuderte Membran im hinteren vertikalen Bogengang.



Abb. 5 b. Meerschwein 8. Linker Sacculus.

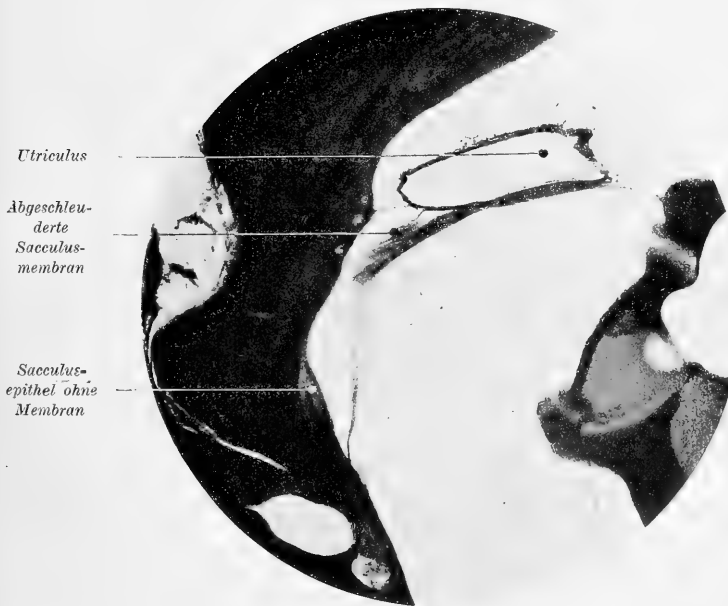


Abb. 5 c. Meerschwein 8. Linkes Labyrinth.

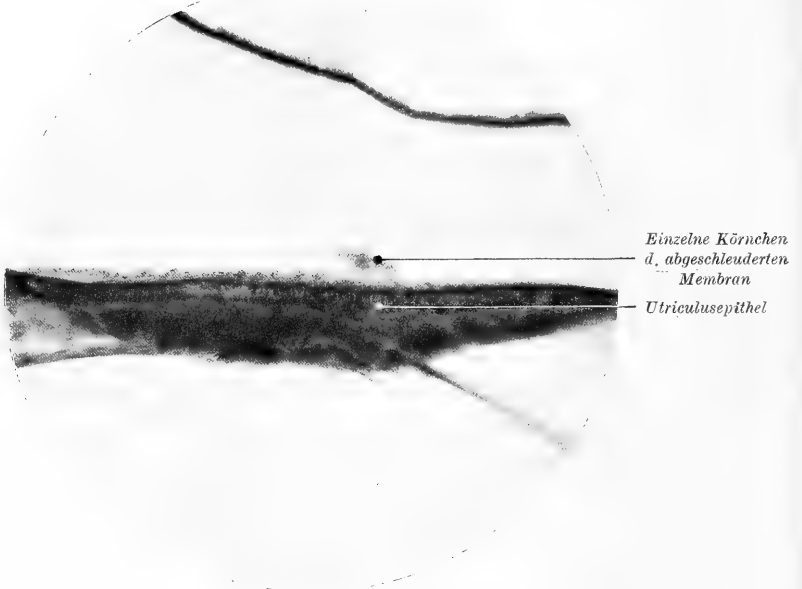


Abb. 5 d. Meerschwein 8. Rechter Utriculus.

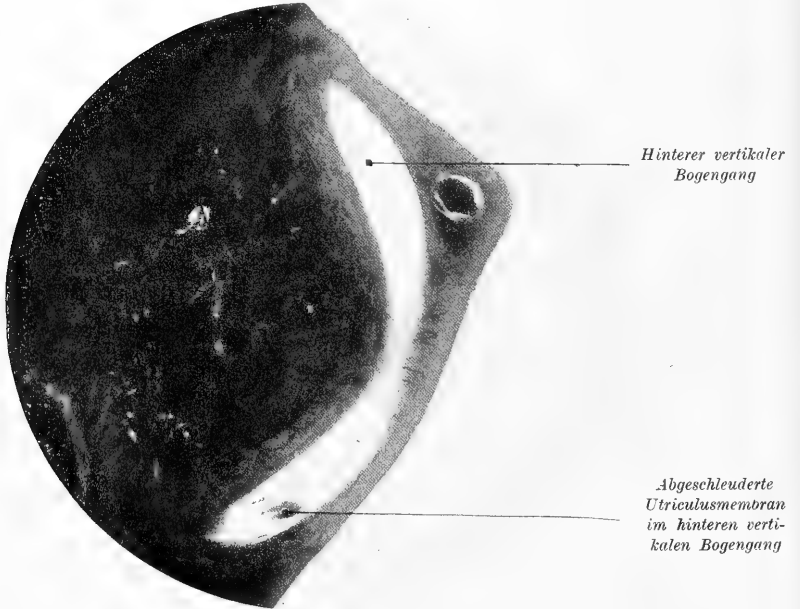


Abb. 5 e. Meerschwein 8. Rechter hinterer vertikaler Bogengang.



Abb. 5 f. Meerschwein 8. Linkes Labyrinth.



Abb. 5 g. Meerschwein 8. Bogengänge links.

In diesem ganz unkomplizierten Falle findet sich eine vollständige Übereinstimmung zwischen der klinischen und anatomischen Diagnose, wie sie besser nicht gedacht werden kann.

Zusammenfassung.

1. Durch Zentrifugieren nach der Methode von Wittmaack glückte es in vielen Fällen, bei Meerschweinchen einen Zustand hervorzurufen, in welchem die Labyrinthreflexe auf Bewegung (Drehreaktionen und -nachreaktionen auf den Kopf und die Augen und die Reaktionen auf Progressivbewegungen) normal sind, während die Labyrinthreflexe der Lage fehlen.

2. Läßt man die Tiere einige Tage am Leben und untersucht sie täglich auf ihre Labyrinthreflexe, so ergibt sich, daß bei einer Reihe von Tieren dieser Zustand unverändert bestehen bleibt, während bei anderen die tonischen Lagereflexe teilweise, manchmal sogar vollständig zurückkehren.

3. Die histologische Untersuchung des Labyrinthes von einem Tiere, bei dem die Labyrinthfunktion wieder vollständig normal geworden war, ergab, daß alle Otolithen auf ihrem Platze waren, mit Ausnahme eines Utriculusotolithen, welcher beschädigt war; dieser Befund war vollkommen in Übereinstimmung mit den klinischen Erscheinungen. Der Bogengangsapparat war ebenfalls intakt.

4. Bei einem Meerschweinchen, welches nach zwei Tagen intakte Labyrinthreflexe auf Bewegung (Drehreaktionen und Progressivreaktionen), dagegen gar keine Labyrinthreflexe der Lage zeigte, wurde bei der histologischen Untersuchung gefunden, daß alle 4 Otolithenmembranen abgeschleudert waren und an anderer Stelle des Labyrinthes wiedergefunden werden konnten, während die Cristae der Bogengänge sich als intakt erwiesen.

5. In zwei anderen Fällen, in denen die Labyrinthreflexe der Lage nach dem Zentrifugieren fortblieben, wurden ebenfalls die Otolithenmembranen teils abgeschleudert gefunden, teils zerrissen und durch Blutungen außer Wirkung gestellt. Nur ein Sacculusotolith war auf seinem Platz, zeigte jedoch histologische Abweichungen. Der Bogengangsapparat war bei dem einen Tiere intakt, bei dem anderen an einer Seite durch Blutung stark beschädigt, was mit den klinischen Erscheinungen in Übereinstimmung war.

Aus diesen Tatsachen folgt:

6. Die Drehreaktionen und -nachreaktionen auf Kopf und Augen sind Bogengangsreflexe und können beim Fehlen der Otolithenmembran normal zustande kommen.

7. Dasselbe gilt für die Reaktionen auf Progressivbewegungen.

8. Dagegen sind die Labyrinthreflexe der Lage (tonische Labyrinthreflexe auf die Körpermuskeln, Labyrinthstellreflexe und kompensatorische Augenstellungen) Otolithenreflexe, welche nach Vernichtung der Otolithenmembranen nicht mehr auszulösen sind.

9. Direkt nach den Zentrifugieren wird in vielen Fällen der Otolithenapparat durch die starke mechanische Einwirkung auf die spezifisch schwereren Otolithenmembranen vorübergehend ausgeschaltet, auch wenn die Membranen auf ihrem Platz liegen bleiben. Die Funktion stellt sich dann nach verschieden langer Zeit wieder her.

10. Aus dieser und den vorigen Mitteilungen ergibt sich demnach, daß durch den Bogengangapparat die Reflexe auf Bewegung (Drehreaktionen und -nachreaktionen auf Kopf und Augen und Progressivreaktionen) ausgelöst werden, während der Otolithenapparat für die Reflexe der Lage verantwortlich gemacht werden muß (tonische Labyrinthreflexe auf die Körpermuskeln, Stellreflexe und kompensatorische Augenstellungen).

11. Hierdurch wird natürlich nicht ausgeschlossen, daß auch der Otolithenapparat durch bestimmte Bewegungsformen (Zentrifugalkraft, Trägheit bei schnellen Progressivbewegungen) erregt werden kann.

Tonische Labyrinth- und Halsreflexe auf die Augen.

Von
A. de Kleijn.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. September 1920.)

Untersuchungen, welche im Laufe der letzten Jahre in diesem Institut ausgeführt worden sind, haben ergeben, daß bei verschiedenen Tiergattungen der Tonuszustand der Körpermuskulatur gesetzmäßig abhängig ist von der Stellung des Kopfes und daß die Reflexe, die hierbei eine Rolle spielen, in zwei Gruppen verteilt werden können, nämlich in tonische Labyrinthreflexe, welche auftreten, wenn man die Stellung des Kopfes im Raume, und in tonische Halsreflexe, welche auftreten, wenn man die Stellung des Kopfes zum Rumpfe ändert. In der vorliegenden Mitteilung soll untersucht werden, inwiefern diese tonischen Labyrinth- und Halsreflexe auch in bezug auf die Augen nachgewiesen werden können.

I. Tonische Labyrinthreflexe auf die Augenmuskeln.

Tonische Labyrinthreflexe auf die Augenmuskeln sind schon wiederholt sowohl bei Menschen als bei verschiedenen Tieren genauer untersucht worden (kompensatorische Augenstellungen).

Eine ausführliche und auch quantitative Untersuchung wurde vor einigen Jahren in Pflügers Archiv¹⁾ veröffentlicht. Für genauere Einzelheiten möge auf diese Mitteilungen verwiesen werden und hier bloß die folgenden wichtigsten Endergebnisse wiederholt werden:

a) Jeder Stellung des Kopfes im Raume entspricht auch eine bestimmte Stellung der Augen in der Orbita.

b) Wenn der Kopf von einer Stellung in eine andere gebracht wird, so erfolgt die dementsprechende Stellungsänderung der Augen in der Orbita entweder mittels Raddrehungen oder mittels vertikaler Bewegungen oder durch eine Kombination von diesen beiden. Für die Seitwärtsbewegungen in der Richtung der Lidspalte konnte keine Gesetzmäßigkeit nachgewiesen werden.

¹⁾ J. v. d. Hoeve und A. de Kleijn, Tonische Labyrinthreflexe auf die Augen. Dieses Archiv **169**, 241. 1917. A. de Kleijn und R. Magnus, Tonische Labyrinthreflexen auf die Augenmuskeln. Dieses Archiv **178**, 179. 1920.

Dies letztere gelang auch Benjamins¹⁾ nicht bei seinen Versuchen mit Fischen.

c) Im allgemeinen kann gesagt werden, daß, wenn der Kopf von einer Stellung in eine andere gebracht wird, das Auge seine neue Stellung in der Orbita durch eine Bewegung in einer solchen Richtung zu erreichen trachtet, daß seine Stellung im Raume möglichst unverändert bleibt. Daß dies nicht vollständig gelingt, geht aus den Kurven der genannten Mitteilung hervor. Später möge dies noch ausführlicher besprochen werden.

Ausdrücklich sei nochmals darauf hingewiesen, daß diese tonischen Reflexe nicht verwechselt werden dürfen mit den vorübergehenden Augenbewegungen, welche während oder unmittelbar nach der Stellungsänderung des Kopfes auftreten. In der Literatur sieht man noch häufig, daß dieser Unterschied nicht genügend beachtet wird. Die kompensatorischen Augenstellungen sind das Resultat rein tonischer Reflexe und sind ausschließlich von der Stellung des Kopfes im Raume abhängig. Das Auge verbleibt ebenso lange in seiner bestimmten Stellung in der Orbita, als der Kopf seine entsprechende Stellung im Raume behält.

Bei allen Versuchen über kompensatorische Augenstellungen muß übrigens genau darauf geachtet werden, daß während des Versuchs die Stellung des Kopfes zum Rumpfe unverändert bleibt.

Daß es sich bei den obengenannten Versuchen tatsächlich um Labyrinthreflexe handelte, konnte leicht bewiesen werden: nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation waren die Reflexe vollkommen verschwunden.

II. Tonische Halsreflexe auf die Augenmuskeln.

Über tonische Halsreflexe auf die Augenmuskeln ist in der Literatur sehr wenig zu finden. Nur Bárány²⁾ hat 1907 eine Untersuchung veröffentlicht, in welcher auf das Vorhandensein von derartigen Reflexen hingewiesen wird. Er teilte mit, daß, wenn man den Kopf von Kaninchen fixiert und dann den Rumpf um verschiedene Achsen in bezug auf den Kopf bewegt, Augenbewegungen auftreten. Die Endergebnisse waren jedoch wechselnd, und es stellte sich auch heraus, daß die reflektorischen Augenbewegungen von der Stellung des Kopfes im Raume abhängig waren. Die Vermutung, daß es sich hier um Halsreflexe handelt, konnte wegen technischer Schwierigkeiten nicht experimentell bewiesen werden.

¹⁾ C. E. Benjamins, Contribution à la connaissance des réflexes toniques des muscles de l'œil. Archives Néerlandaises Tome II. 4^e livraison, p. 536. 1918.

²⁾ R. Bárány, Augenbewegungen durch Thoraxbewegungen ausgelöst. Zentralbl. f. Physiol. 20, 298. 1907.

Nun ist es a priori sehr unwahrscheinlich, daß reine Halsreflexe je nach der Stellung des Kopfes im Raume prinzipiell wechseln sollten. Es tritt darum von selbst die Frage in den Vordergrund, ob es sich bei diesen Reflexen von Bárány nicht um eine Superposition von Hals- und Labyrinthreflexen gehandelt hat. Augenbewegungen, ausgelöst von genau denselben Halsreflexen können ganz gut verschieden sein, wenn diese Reflexe einwirken auf Augen, die infolge von tonischen Labyrinthreflexen schon (je nach der Stellung des Kopfes im Raume) eine andere als ihre ursprüngliche Stellung in der Orbita eingenommen haben.

A. Tonische Halsreflexe auf die Augen bei labyrinthlosen Kaninchen.

Bei 6 Kaninchen wurde nach der schon früher in diesem Archiv¹⁾ angegebenen Methode doppelseitige Labyrinthexstirpation ausgeführt, und nachdem die ersten Schockerscheinungen nach der Operation geschwunden waren, der Kopf fixiert und mit dem Rumpf Bewegungen um verschiedene Achsen ausgeführt, wobei die auftretenden Augenbewegungen genau beobachtet wurden. Diese Untersuchung wurde bei verschiedenen Stellungen des Kopfes im Raume vorgenommen und ergab folgendes Resultat:

a) Nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation übt die Stellung des Kopfes im Raume auf den Verlauf der tonischen Halsreflexe keinerlei Einfluß mehr aus; bei verschiedenen Stellungen wurden stets dieselben Reflexe gefunden. (Untersucht wurde: Kopf mit Unterkiefer nach unten, mit Unterkiefer nach oben, Schnauze nach unten, Schnauze nach oben und in beiden Seitenlagen).

b) Jeder bestimmten Stellung des Kopfes zum Rumpfe entspricht auch eine bestimmte Stellung der Augen in der Orbita.

c) Bei Drehung des Rumpfes um verschiedene Achsen begeben sich die Augen mittels verschiedener Bewegungen in ihre neue Stellung in der Orbita, und zwar:

1. Bei Drehung des Rumpfes um seine dorso-ventrale Achse durch Bewegungen in der Richtung der Lidspalte. Das Auge, nach dessen Seite der Rumpf bewegt wird, geht nach der Richtung der Nase, das andere Auge nach der Richtung des Ohres.

2. Bei Drehung des Rumpfes um seine frontale Achse durch Rollungen. Wird der Rumpf nach dem Scheitel gedreht, rollen beide Augen mit dem obersten Pol in der Richtung der Nase, wird er nach dem Unterkiefer gedreht, rollen sie mit dem obersten Pol in der Richtung des Ohres.

¹⁾ Dieses Archiv 145, 549. 1912.

3. Bei Drehung des Rumpfes um seine Längsachse durch Vertikalbewegungen. Das Auge, nach dessen Seite der Rücken des Tieres gedreht wird, geht nach unten, das andere Auge nach oben.

Wie zu erwarten war, stellte sich heraus, daß auch dann tonische Halsreflexe auftreten, wenn man nicht die Stellung des Rumpfes in bezug auf den Kopf, sondern umgekehrt die Stellung des Kopfes in bezug auf den Rumpf ändert. Bárányi ist in einer seiner späteren Mitteilungen zu einem verkehrten Schluß gekommen, weil er mit dieser Tatsache nicht gerechnet hat. Dies möge später noch ausführlicher besprochen werden.

d) Verändert man nun die Stellung des Kopfes in bezug auf den Rumpf, so findet man genau dasselbe, was schon früher bei den tonischen Labyrinthreflexen beschrieben wurde, nämlich:

Im allgemeinen kann gesagt werden, daß, wenn man den Kopf von einer bestimmten Stellung in eine andere bringt, das Auge auch bei labyrinthlosen Tieren seine neue Stellung in der Orbita mittels derartiger Bewegungen zu erreichen trachtet, daß es sozusagen dabei immer bestrebt ist, seine ursprüngliche Stellung im Raume beizubehalten.

Diese Halsreflexe sind jedoch viel schwächer, als die früher beschriebenen Labyrinthreflexe. Nur bei dem Zustandekommen der kompensatorischen Augenbewegungen in der Richtung der Lidspalte scheinen ausschließlich die Halsreflexe maßgebend zu sein. Weder in meinen Untersuchungen mit v. d. Hoeve noch in denen von Benjamins konnte ein Einfluß von tonischen Labyrinthreflexen auf Horizontalabweichungen der Augen nachgewiesen werden.

Bei Bewegungen des Kopfes in der Horizontalebene ist also das Kaninchen für kompensatorische Augenstellungen wahrscheinlich ausschließlich auf tonische Halsreflexe angewiesen.

B. Tonische Halsreflexe bei normalen Tieren.

Weiter oben wurde schon die Vermutung geäußert, daß die Halsreflexe, die Bárányi an seinen Versuchstieren bei verschiedenen Stellungen des Kopfes im Raume beobachtet hat, durch eine Superposition von tonischen Hals- und tonischen Labyrinthreflexen erklärt werden könnten. Eine genauere Untersuchung ergab, daß dies tatsächlich der Fall ist.

Bárányi fand bei fixiertem Kopf und Drehung um die dorso-ventrale Achse folgendes: Untersucht man das Tier in Normalstellung mit horizontaler Lidspalte und dem Unterkiefer nach unten, so bewegt sich bei Drehung des Rumpfes in der Richtung des linken Auges dieses Auge in der Ebene der Lidspalte nach der Nase zu und das rechte Auge

nach dem Ohr zu. Bei Drehung des Rumpfes in der Richtung des rechten Auges bewegt sich dieses Auge nach der Nase und das linke Auge nach dem Ohr. Führt man nun jedoch dieselben Bewegungen aus, während sich der Kopf in der Lage: Schnauze nach unten befindet, so geht bei Drehung des Rumpfes in der Richtung des linken Auges dieses Auge in bezug auf die Orbita nach oben, also in einer Richtung senkrecht zur Lidspalte, und das rechte Auge in bezug auf die Orbita nach unten. Die einfache Erklärung dieses Befundes ist in nachstehender Abb. 1 schematisch und in Abb. 2 an der Hand von photographischen Aufnahmen gegeben.

Abb. 1a. gibt die Stellung des linken Auges wieder, während das Tier sich in Bauchlage befindet mit horizontaler Mundspalte und symmetrischer Kopfstellung in bezug auf den Rumpf. Wird nun der Rumpf um seine dorso-ventrale Achse in der Richtung des linken Auges gedreht, so geht das linke Auge in der Richtung der Lidspalte nach der

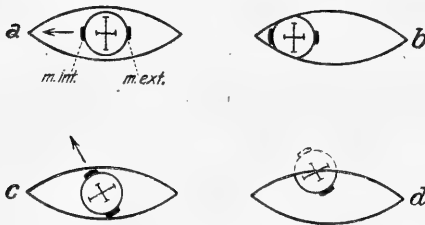


Abb. 1 a—d.

Nase zu, eine Kontraktion des *M. internus* tritt ein und wie weiter oben nachgewiesen werden soll, damit gleichzeitig eine Erschlaffung des *M. externus*. Demzufolge erreicht das Auge durch eine Bewegung in der Richtung des Pfeils seine in Abb. 1b dargestellte neue Stellung. Nun wird die Stellung des Kopfes derartig

verändert, daß die Schnauze sich senkrecht nach unten befindet. Bei symmetrischem Stand des Rumpfes in bezug auf den Kopf findet man nun eine vollkommen andere Stellung des Auges in der Orbita. Infolge der tonischen Labyrinthreflexe macht das Auge eine starke Raddrehung mit seinem obersten Pol in der Richtung des Ohres (Abb. 1c). Hierdurch haben sich jedoch die Insertionen der *Mm. internus* und *externus* in der Orbita auch verschoben. Führt man nun mit dem Rumpf genau dieselbe Bewegung aus wie vordem, so tritt wieder eine Kontraktion des *M. internus* und eine Erschlaffung des *M. externus* ein, das Resultat der Augenbewegung in bezug auf die Orbita ist jedoch ein vollständig anderes. Das Auge bewegt sich jetzt nicht in der Richtung der Lidspalte, sondern nahezu senkrecht zu ihr (Abb. 1d); das linke Auge erreicht seine neue Stellung durch eine Bewegung nach vorn-oben, das rechte durch eine Bewegung nach hinten-unten.

Abb. 2a—e gibt photographische Aufnahmen von den oben beschriebenen verschiedenen Augenstellungen bei einem normalen Kaninchen wieder.

Abb. 2a. Tier in Bauchlage, Mundspalte horizontal, Rumpf symmetrisch in bezug auf den Kopf. Linkes Auge photographiert, auf der Cornea ein Kreuz.

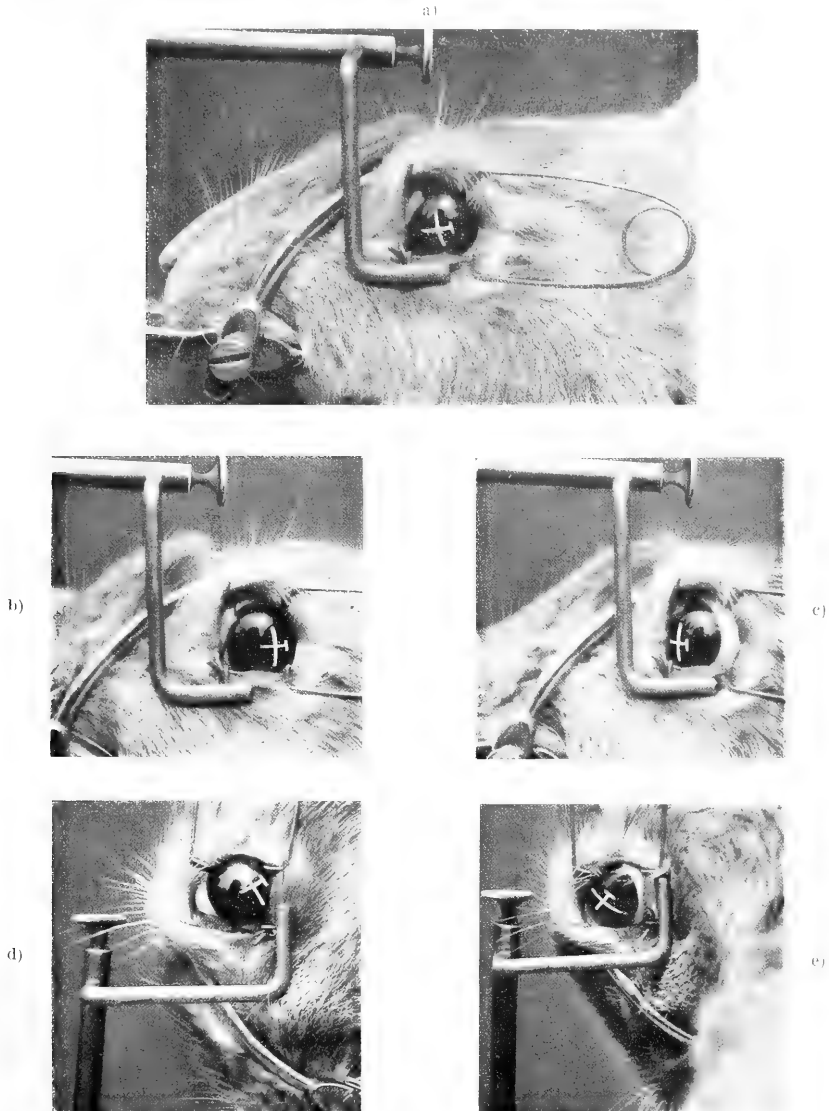


Abb. 2 a—e.

Abb. 2b. Dieselbe Kopfstellung, Rumpf soweit wie möglich um seine dorso-ventrale Achse in der Richtung des rechten Auges gedreht. Linkes Auge nach rückwärts in der Richtung der Lidspalte (Bewegung

in der Richtung des kurzen Armes von dem auf der Cornea angebrachten Kreuz).

Abb. 2c. Dieselbe Kopfstellung, Rumpf soweit wie möglich um seine dorso-ventrale Achse in der Richtung des linken Auges gedreht, linkes Auge nach vorn in der Richtung der Lidspalte (Bewegung ebenfalls in der Richtung des kurzen Armes von dem angebrachten Kreuz).

Abb. 2d. Kopf mit Schnauze vertikal nach unten. Rumpf soweit wie möglich um seine dorso-ventrale Achse in der Richtung des rechten Auges gedreht. Die Bewegung des Auges erfolgt nun wieder in der Richtung des kurzen Armes von dem Kreuz auf der Cornea, jedoch diesmal nicht nach rückwärts in der Richtung der Lidspalte, sondern infolge der durch die tonischen Labyrinthreflexe verursachten Rad-drehung nach rückwärts unten.

Abb. 2e. Kopf mit Schnauze vertikal nach unten. Rumpf soweit wie möglich um seine dorso-ventrale Achse in der Richtung des linken Auges gedreht. Die Bewegung des Auges erfolgt wieder in der Richtung des kurzen Armes von dem Kreuz auf der Cornea, jedoch nun nicht nach vorn in der Richtung der Lidspalte, sondern nach vorn-oben.

In seiner oben zitierten Mitteilung beschreibt Bárány noch die folgenden Versuche:

„Versuch 4. Bringt man den Kopf des Kaninchens in eine Mittelstellung zwischen den Versuch 1 und 3 beschriebenen, so erfolgen die Augenbewegungen bei Rechtsdrehung des Körpers am rechten Auge in bezug auf den Kopf von hinten unten nach vorn oben, am linken umgekehrt.“

Die Erklärung dieses Befundes ergibt sich ohne weiteres aus dem bei Abb. 2 Gesagten und besteht in einer Superposition von tonischen Hals- und Labyrinthreflexen.

„Versuch 5. Neigt man den Kopf des Kaninchens um 90° nach rückwärts, so erfolgen nur selten Augenbewegungen bei Drehung des Körpers in der Horizontalebene, doch sah ich einige Male bei Drehung des Körpers nach rechts das rechte Auge nach vorn gehen, d. i. in bezug auf den Kopf nach unten, also umgekehrt wie in Versuch 3.“ (Versuch 3 von Bárány: Neigung des Kopfes 90° nach vorn.)

Auch hier handelt es sich wieder um eine Superposition von tonischen Hals- und Labyrinthreflexen.

Es sei noch bemerkt, daß bei den im hiesigen Institut ausgeführten Versuchen die Reflexe, die Bárány nur einige Male fand, ganz konstant auftraten. Um dies zu erreichen, muß man jedoch die Drehung des Körpers nicht in der Horizontalebene, sondern genau um die dorso-ventrale Achse ausführen.

„Versuch 6. Erheben und Senken des Körpers, also Drehungen desselben um eine frontale Achse machen öfters ebenfalls Augenbewegungen; doch sah ich niemals Rollungen der Augen, die bei Bewegungen des Kopfes um seine frontale Achse auftreten, sondern nur seitliche Bewegungen.“

Hierzu sei nur bemerkt, daß, wie später beschrieben werden soll (siehe S. 94, Abb. 4), bei unseren Versuchen immer nur Rollungen, wiewohl in geringem Grade, auftraten. Will man diese Rollungen beobachten, so muß man vorher ein Kreuz auf der Cornea anbringen.

„Versuch 7 und 8. Ich habe ferner Rotationen des Körpers um seine Längsachse ausgeführt. Bei horizontal gestellter Lidspalte und Rotation des Körpers

nach rechts (die rechte Seite des Tieres geht nach unten) sah ich einmal eine Bewegung des rechten Auges nach vorn und links, bei einem anderen Tier bei derselben Körperbewegung die umgekehrte Augenbewegung.

Bei vertikal gestellter Lidspalte sah ich bei Drehung des Körpers nach rechts das rechte Auge nach vorn (oben in bezug auf den Kopf), das linke nach hinten (unten in bezug auf den Kopf) gehen.“

„Alle diese Augenbewegungen sind weniger ausgiebig, wie die sub 1, 3 und 4 beschriebenen. Sie sind nicht bei jedem Tier und bei ein und demselben Tier nicht stets vorhanden. Sie variieren bei verschiedenen Tieren in der Richtung.“

Diese Befunde stimmen nicht überein mit unseren Beobachtungen. Besonders wenn man labyrinthlose Kaninchen untersucht, findet man, wie schon oben bemerkt, ganz konstant, daß bei Drehung des Rumpfes um seine Längsachse Vertikalbewegungen auftreten. Das Auge, nach dessen Seite der Rücken des Tieres gedreht wird, geht nach unten, das andere Auge nach oben.

Da die tonischen Labyrinthreflexe manchmal in demselben und manchmal in entgegengesetztem Sinne wirken, wie die tonischen Halsreflexe, gegebenenfalls auch in einer anderen Richtung wirken als letztere, steht man einem scheinbar ganz unregelmäßigen Komplex von Reflexen gegenüber, den es auf den ersten Blick sehr schwierig ist zu entwirren. Doch ließen sich alle Beobachtungen in der oben angegebenen Weise vollständig durch das Zusammenwirken der tonischen Hals- und Labyrinthreflexe erklären.

C. Einfluß der Durchschneidung der sensiblen Wurzeln von den Nn. cervicales 1 und 2 auf die tonischen Halsreflexe.

Wie schon oben bemerkt, hat Bárány wohl vermutet, daß die von ihm beobachteten Reflexe Halsreflexe seien. Technische Schwierigkeiten haben ihn jedoch daran gehindert, den Beweis für diese Vermutung zu erbringen. Diese Schwierigkeiten waren auch im hiesigen Institut bekannt. In schon früher veröffentlichten Versuchen von Magnus und Storm van Leeuwen¹⁾ wurden bei Katzen und Kaninchen die tonischen Halsreflexe auf die Skelettmuskeln durch Durchschneidung der sensiblen Wurzeln von den Nn. cervicales 1, 2 und 3 ausgeschaltet. Während dieser Eingriff bei Katzen leicht auszuführen war, ging er bei Kaninchen mit großen Schwierigkeiten gepaart. Die sensiblen Wurzeln des Cervicalis 1 können durch Spaltung der Membrana atlantooccipitalis ziemlich einfach freigelegt werden. Bei guter fokaler Beleuchtung sieht man die sensiblen Fasern frei verlaufen und kann dieselben mit einem Häkchen durchreißen. Es kommt manchmal vor, daß aus einer in der Nähe der Fasern verlaufenden Vene eine Blutung eintritt, dann ist es besser, mit der Operation nicht fortzufahren, da man nicht feststellen kann, ob die Durchschneidung voll-

¹⁾ R. Magnus und W. Storm v. Leeuwen, Die akuten und die dauernden Folgen des Ausfalles der tonischen Hals- und Labyrinthreflexe. Dieses Archiv **159**, 157. 1914.

kommen gelungen ist. Zu den sensiblen Wurzeln von Cervicalis 2 kann man außerhalb des Wirbelkanals gelangen, und die Durchschneidung geht dann ebenfalls ziemlich einfach. Die Schwierigkeit beginnt erst, wenn man versucht, die Wurzeln von Cervicalis 3 zu durchschneiden. Dies muß im Wirbelkanal gemacht werden, und die Blutung ist dabei zumeist so heftig, daß das Tier schon während der Operation eingeht. In den Versuchen von Magnus und Storm van Leeuwen ist es auch nur zweimal gelungen, die Tiere nach diesem Eingriff am Leben zu erhalten.

Nach diesen Erfahrungen war es nicht gerade wünschenswert, wieder eine große Anzahl Tiere zu opfern, deshalb wurde erst untersucht, wie sich die Halsreflexe nach Durchschneidung von Cervicalis 1 und 2 verhielten. Die Versuche wurden folgenderweise ausgeführt: Erst wurden beide Labyrinth exstirpiert, um dadurch die tonischen Labyrinthreflexe vollkommen auszuschalten. Nach einigen Tagen wurden die tonischen Halsreflexe der Tiere genau untersucht. Nur bei solchen Tieren, die sehr deutliche tonische Halsreflexe auf die Augen aufwiesen, wurden dann die sensiblen Wurzeln von C. 1 und 2 durchschnitten. Das Resultat war folgendes:

Bei einem Tier waren nach Durchschneidung der sensiblen Wurzeln der Nn. cervicales 1 und 2 die tonischen Halsreflexe vollkommen verschwunden¹⁾.

Bei 2 Tieren waren dieselben noch auszulösen, jedoch sehr geschwächt.

Das vollständige Gelingen der Operation wurde durch Sektion der Tiere kontrolliert.

Hieraus kann also geschlossen werden, daß der Reflexbogen für die tonischen Halsreflexe hauptsächlich durch die sensiblen Wurzeln der Nn. cervicales 1 und 2 verläuft, daß jedoch bei manchen Kaninchen auch der N. cervicalis 3 noch zentripetale Fasern für diese Reflexe enthält.

D. Die reziproke Innervation der Augenmuskeln bei den tonischen Halsreflexen.

Dank den Untersuchungen von Sherrington²⁾ wissen wir, daß bei Blickbewegungen Kontraktionen von bestimmten Augenmuskeln Hand in Hand gehen mit der Erschlaffung ihrer Antagonisten. Dasselbe konnte Bartels³⁾ bei den verschiedenen Nystagmusformen nachweisen.

Die tonischen Augenreflexe schienen uns sehr geeignet dafür, um zu untersuchen, ob der Befund von Sherrington auch in bezug auf diese Reflexe bestätigt und registriert werden konnte.

¹⁾ Bei einem anderen Tier konnten die tonischen Reflexe noch minimal ausgelöst werden. Bei der Sektion stellte sich heraus, daß an beiden Seiten ein Fäserchen des N. cervicalis 1 intakt geblieben war.

²⁾ Sherrington, Proceedings Royal Society. 53, 407.

³⁾ Bartels, Graefes Archiv, Mitteilung I—IV, 76, 77, 78 und 80.

Die Registrierung der tonischen Labyrinthreflexe ist mit großen Schwierigkeiten verbunden, da der Kopf immer wieder in eine andere Stellung im Raume gebracht werden muß. Anders verhält sich dies bei den tonischen Halsreflexen, wobei der Kopf in einer Stellung fixiert wird und mit dem Rumpf Bewegungen ausgeführt werden.

Die Versuche wurden auf die folgende Weise ausgeführt: Zuerst wurde in Äthernarkose Tracheotomie gemacht, die Carotiden unterbunden und die Vagi durchschnitten. Dann wurden die *Mm. rectus internus* und *externus* von einem Auge präpariert und an diese Muskeln bei ihrer Insertion am *Bulbus* je ein Faden befestigt, und dann diese Muskeln vom *Bulbus* losgeschnitten. Nun wurde der *Bulbus* und die übrigen Augenmuskeln exstirpiert und die Fäden, welche an den beiden Muskeln befestigt waren, über eine Rolle mit je einem Hebel verbunden, welcher die Kontraktionen der Augenmuskeln auf dem Kymographion registrierte. Das Ganze entsprach der Aufstellung, die Bartels bei seinen Versuchen beschrieben hat. Während des Versuchs wurde fortwährend Äthernarkose gegeben, oder, was noch vorteilhafter war, mit der Äthernarkose ausgesetzt, nachdem die beiden Großhirnhemisphären entfernt waren (Thalamustier nach Magnus).

Die graphische Wiedergabe eines derartigen Versuchs an einem Thalamustier ist in Abb. 3 ersichtlich. Oben sind die Kontraktionen des

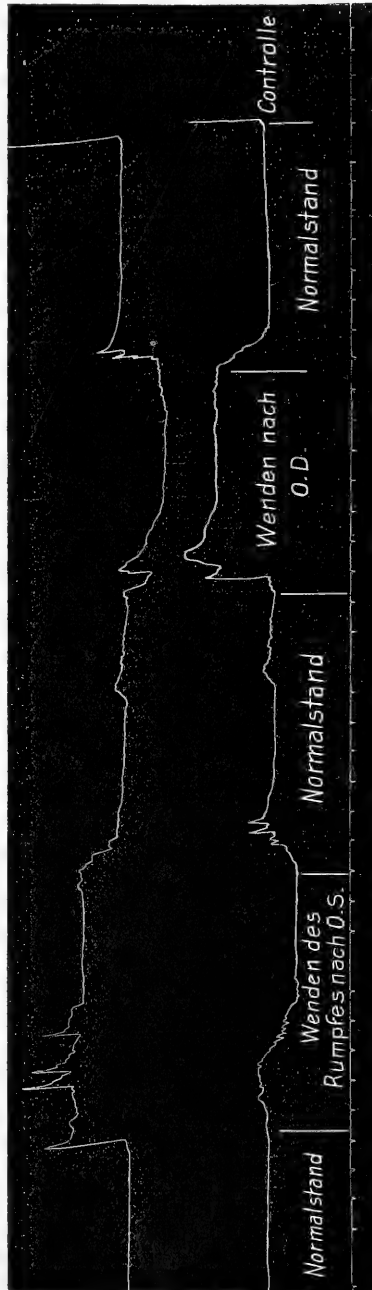


Abb. 3.

M. rectus internus, unter diejenigen des M. rectus externus vom linken Auge aufgezeichnet.

1. Die Ausgangsstellung war: Tier in Bauchlage, Mundspalte horizontal, Rumpf symmetrisch in bezug auf den Kopf (Normalstellung auf der Kurve).

2. Danach wurde der Rumpf um seine dorso-ventrale Achse so weit wie möglich nach dem linken Auge zu gedreht (Wenden des Rumpfes nach O.S.). Hierbei tritt eine deutliche Kontraktion des M. internus und eine deutliche Erschlaffung des M. externus auf. Diese neue Kontraktion und Erschlaffung bleibt so lange bestehen, als der Rumpf in seiner neuen Stellung bleibt.

3. Der Rumpf wird wieder zurückgebracht in die Normalstellung, wobei eine Erschlaffung des M. internus und Kontraktion des M. externus auftritt.

4. Der Rumpf wird um seine dorso-ventrale Achse so weit wie möglich nach dem rechten Auge zu gedreht (Wenden des Rumpfes nach O.D.). Dabei tritt eine weitere Erschlaffung des M. internus und Kontraktion des M. externus auf, deren tonischer Charakter deutlich hervortritt.

5. Rumpf wieder in Normalstellung. Kontraktion des M. internus und Erschlaffung des M. externus, so daß die Muskeln sich wieder in demselben Zustand befinden wie zu Beginn des Versuchs.

Fünf derartige Versuche wurden ausgeführt und stets dasselbe Bild gefunden. Manchmal war die Kontraktion, dann wieder die Erschlaffung deutlicher zu beobachten, manchmal waren, wie in dem oben beschriebenen Versuche beide Erscheinungen gleich ausgeprägt, in einem Versuch kam nur die Erschlaffung der beiden Muskeln deutlich zur Beobachtung. Dies verschiedene Verhalten der Muskeln findet seine natürliche Erklärung in dem Maße von Tonus, in welchem die Muskeln sich bei Beginn des Versuchs befinden.

Hieraus folgt also nicht nur, daß, wie zu erwarten war, sich auch in bezug auf die tonischen Halsreflexe eine reziproke Innervation der Augenmuskeln nachweisen läßt, sondern auch, daß bei Registrierung der Kontraktionszustände von antagonistischen Augenmuskeln der tonische Charakter der oben beschriebenen Halsreflexe deutlich zutage tritt.

Die Kombination von tonischen Labyrinth- und Halsreflexen.

Bringt man den Kopf eines Tieres von einer bestimmten Stellung in eine andere, so führen die Augen verschiedene Bewegungen aus, mittels derer sie bestrebt sind, ihre ursprüngliche Stellung im Raume beizubehalten. Daß dieses weder durch die tonischen Hals- noch durch die tonischen Labyrinthreflexe allein, und durch die ersteren in viel geringerem Grade als durch die letzteren zuwege gebracht wird, geht aus der obigen Beschreibung der beiden Reflexarten hervor.

Nun ist die Frage, was die Kombination von Labyrinth- und Halsreflexen zustande bringen kann.

Für eine quantitative Untersuchung eignen sich in dieser Beziehung am besten diejenigen Augenstellungen, welche auftreten, wenn man den Kopf in bezug auf den Rumpf in einer vertikalen Ebene in verschiedene Stellungen bringt (also Heben und Senken des Kopfes).

Wie schon oben bemerkt, kann man die tonischen Labyrinthreflexe gesondert untersuchen, indem man sowohl den Kopf als den Rumpf des Tieres fixiert und dann das ganze Tier (also auch den Kopf) in verschiedene Stellungen im Raume bringt, wobei das Auftreten von tonischen Halsreflexen ausgeschlossen ist, da die Stellung des Kopfes in bezug auf den Rumpf unverändert bleibt. Tonische Halsreflexe kann man gesondert untersuchen, indem man den Kopf der Tiere in bezug auf den Rumpf in verschiedene Stellungen bringt, nachdem vorher durch doppelseitige Labyrinthextirpation die tonischen Labyrinthreflexe ausgeschaltet worden sind.

Bringt man nun den Kopf von normalen Tieren in bezug auf den fixierten Rumpf in verschiedene Stellungen, so treten beide Reflexe gleichzeitig auf: tonische Labyrinthreflexe, weil die Stellung des Kopfes im Raume geändert wird und tonische Halsreflexe, weil die Stellung des Kopfes in bezug auf den Rumpf wechselt.

Abb. 4 veranschaulicht einen derartigen Versuch.

Auf die Cornea wurde nach vorhergegangener Cocainisierung ein Kreuz gebrannt. Vor dem Auge wurde ein kleiner Rahmen angebracht, ähnlich dem, der seinerzeit bei meinen Versuchen über tonische Labyrinthreflexe mit van der Hoeve benutzt wurde. Photographiert man nun das Auge mit dem Rahmen in verschiedenen Stellungen, so kann man, wie schon früher mitgeteilt, die Größe der Raddrehungen sofort bestimmen.

In der Kurve ist $1 \text{ mm} = 1^\circ$ Raddrehung.

In Abb. 4 a gibt die ausgezogene Linie die Raddrehungen beim Heben und Senken des Kopfes an. Die punktierte Linie gibt die nur infolge der tonischen Labyrinthreflexe auftretenden Raddrehungen an, die in der schon früher mit v. d. Hoeve angegebenen Weise bestimmt wurden. Das schraffierte Stück in der Kurve stellt also diejenigen Raddrehungen dar, deren Auftreten allein dem Einfluß der Halsreflexe zugeschrieben werden muß.

Später wurden bei diesem Versuchstier die sensiblen Wurzeln der Nn. cervicales 1 und 2 durchschnitten.

In Abb. 4 b sieht man, daß die jetzt bei Heben und Senken des Kopfes auftretenden Raddrehungen ungefähr dieselben sind, wie die bei den tonischen Labyrinthreflexen gefundenen. Das kleine schraffierte Stückchen, welches in dieser Kurve noch zu sehen ist (Halsreflexe) beweist,

daß bei diesem Versuchstier auch die sensiblen Wurzeln von *N. cervicalis 3* bei den Halsreflexen noch eine schwache Rolle spielen.

Bei näherer Betrachtung von Abb. 4a sieht man folgendes:

Anfang des Versuchs: 0° . Tier in Bauchlage, Mundspalte horizontal.
Senken des Kopfes.

10° Senken des Kopfes: Raddrehung 10° .

20° Senken des Kopfes: Raddrehung 20° . usw. bis

70° Senken des Kopfes: Raddrehung 70° .

Man sieht also, daß bei Senken des Kopfes bis 70° unter die Horizontale die Stellung des Auges im Raume vollkom-

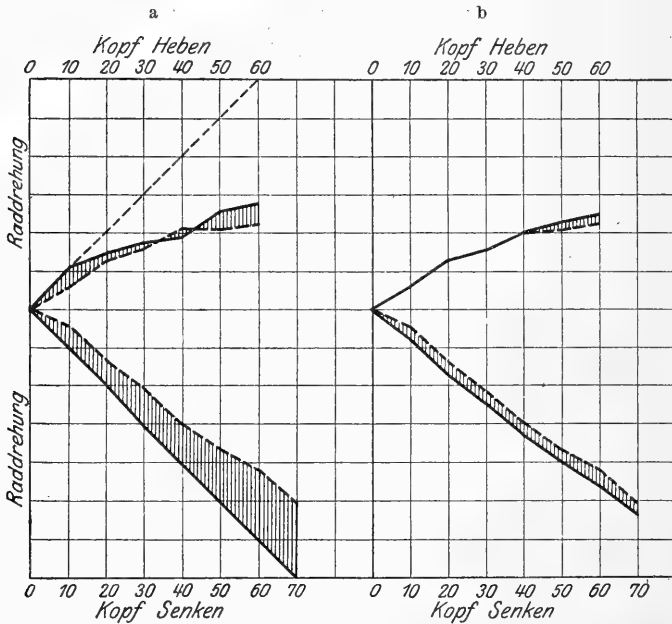


Abb. 4 a und b.

men konstant bleibt, das Auge macht eine Raddrehung von ebensoviel Graden (mit dem obersten Pol in der Richtung des Ohres) als die Senkung des Kopfes unter die Horizontalebene Grade beträgt.

Hebung des Kopfes:

10° Hebung: Raddrehung 10° .

20° Hebung: Raddrehung 15° . usw. bis

60° Hebung: Raddrehung 37° .

Hieraus folgt, daß bei Hebung des Kopfes die Stellung des Auges im Raume nur bis zu einer Hebung von 10° über der Horizontalebene konstant bleibt.

Infolge von einigen Schwierigkeiten beim Photographieren wurde bei diesem Versuch nur eine Senkung des Kopfes bis zu 70° unter die Horizontalebene und eine Hebung bis zu 60° über die Horizontalebene ausgeführt.

In fünf anderen Versuchen wurde Senkung bis zu 90° und Hebung bis zu ungefähr 80° ausgeführt und dabei die Raddrehungen mit Hilfe eines Gradbogens mit freiem Auge bestimmt.

Konstant wurde hierbei gefunden, daß das Auge seine Stellung im Raume unverändert beibehält bis zu einer Senkung des Kopfes von 90° unter die Horizontalebene und bis zu einer Hebung von 10° über die Horizontalebene.

Zieht man nun in Betracht, daß ein Kaninchen bei normaler Haltung seinen Kopf ungefähr 35° nach unten gesenkt trägt, so kann gesagt werden, daß das Tier im täglichen Leben ausgehend von dieser Kopfstellung in der Vertikalebene innerhalb ziemlich weiter Grenzen (nach unten ungefähr 55° und nach oben ungefähr 45°) jede andere Stellung mit seinem Kopf einnehmen kann ohne daß die Stellung des Auges im Raume, und folglich auch das Gesichtsfeld eine Änderung erfährt.

Diese Tatsache hat auch B \acute{a} r \acute{a} ny¹⁾ schon festgestellt. Er brannte in die Cornea eine Linie und verfolgte den Stand derselben mit freiem Auge bei Bewegungen des Kopfes in der Vertikalebene. Er meinte jedoch, daß es sich hierbei ausschließlich um Labyrinthreflexe handelte. Wörtlich sagt er folgendes: „Ich bemerke, daß während dieser ganzen Bewegungen des Kopfes die Stellung des Körpers unverändert horizontal belassen wurde. Das Tier ist also mit dem Körper festgehalten, der Kopf aber wird frei nach unten und oben bewegt. Wie wir später hören werden, haben Veränderungen der Körperstellung eine Veränderung der Augenstellung zur Folge.“

Später folgt dann die Beschreibung von Bewegungen, wobei auch die „Körperstellung“ geändert wird und werden die schon oben besprochenen, von B \acute{a} r \acute{a} ny gefundenen Halsreflexe beschrieben.

Dieser Auffassung von B \acute{a} r \acute{a} ny liegt jedoch ein Irrtum zugrunde. Essentiell ist nicht, daß die „Körperstellung“ dieselbe bleibt oder nicht, sondern ob die Stellung des Rumpfes in bezug auf den Kopf unverändert bleibt. Neigt man den Kopf eines Tieres nach vorne, so werden auch bei fixiertem Rumpf noch Halsreflexe ausgelöst. Dies kann man übrigens, wie schon oben bemerkt, leicht veranschaulichen, indem man dieselben Kopfbewegungen mit labyrinthlosen Kaninchen macht.

Das Unverändertbleiben des Gesichtsfeldes bei verschiedenen Stellungen des Kopfes ist dem Zusammenwirken

¹⁾ R. B \acute{a} r \acute{a} ny, Nordisk Tidskrift för Oto-Rhino-Laryngologi. 2, Nr. 4, S. 477. 1917.

der tonischen Labyrinth- und tonischen Halsreflexe, und nicht den tonischen Labyrinthreflexen allein zu danken.

Bei Drehung des Kopfes um die occipito-nasale Achse müssen ebenfalls Kombinationen von tonischen Hals- und tonischen Labyrinthreflexen auftreten, während bei Drehung des Kopfes um die dorso-ventrale Achse wahrscheinlich nur die tonischen Halsreflexe eine Rolle spielen.

Zusammenfassung.

1. Beim Kaninchen ist der Tonuszustand der Augenmuskeln, ebenso wie derjenige der Skelettmuskeln [Weiland¹⁾], von der Stellung des Kopfes abhängig.

2. Die Reflexe, welche diesen Tonuszustand regeln, können in zwei Gruppen verteilt werden, nämlich in tonische Labyrinthreflexe und in tonische Halsreflexe.

3. Die tonischen Labyrinthreflexe können gesondert untersucht werden, indem man den Kopf in verschiedene Stellungen im Raume bringt, wobei dafür gesorgt werden muß, daß während des Versuchs die Stellung des Kopfes in bezug auf den Rumpf nicht geändert wird.

4. Die festen Gesetze, welche für die tonischen Labyrinthreflexe gelten, wurden früher schon in diesem Archiv veröffentlicht (v. d. Hoeve und de Kleijn und de Kleijn und Magnus).

5. Die tonischen Halsreflexe können gesondert untersucht werden, indem man den Rumpf in bezug auf den Kopf oder umgekehrt den Kopf in bezug auf den Rumpf in verschiedene Stellungen bringt. Diese Untersuchung muß bei Tieren ausgeführt werden, denen vorher beide Labyrinth exstirpiert worden sind, so daß tonische Labyrinthreflexe nicht auftreten können.

6. Bezüglich der isolierten Halsreflexe wurde folgendes gefunden: Unabhängig von der Stellung des Kopfes im Raume stellte sich heraus, daß:

a) Jeder Stellung des Kopfes in bezug auf den Rumpf eine bestimmte Stellung der Augen in der Orbita entspricht.

b) Bei Drehungen des Rumpfes um verschiedene Achsen die Augen mittels verschiedener Bewegungen ihre neue Stellung in der Orbita erreichen, und zwar:

Bei Drehung des Rumpfes um seine frontale Achse durch Rollungen: Bei Bewegung des Rumpfes nach dem Scheitel rollen beide Augen mit dem obersten Pol in der Richtung der Nase, bei Bewegung des Rumpfes nach dem Unterkiefer mit dem obersten Pol in der Richtung des Ohres.

¹⁾ W. Weiland, Hals- und Labyrinthreflexe beim Kaninchen usw. — Dieses Arch. 147, 1. 1912.

Bei Drehung des Rumpfes um seine Längsachse durch vertikale Bewegungen, wobei dasjenige Auge, nach dessen Seite der Rücken des Tieres gedreht wird, nach unten und das andere nach oben geht.

Bei Drehung des Rumpfes um seine dorso-ventrale Achse durch Bewegungen in der Richtung der Lidspalte, wobei das Auge, nach dessen Seite das Tier gedreht wird, sich nasenwärts und das andere ohrwärts bewegt.

Diese kompensatorischen Augenbewegungen in der Richtung der Lidspalte konnten nur für die tonischen Halsreflexe und nicht für die tonischen Labyrinthreflexe nachgewiesen werden.

7. Die von B^ár^ány im Jahre 1907 gefundene Tatsache, daß bei normalen Kaninchen je nach der Stellung des Kopfes im Raume die bei Änderung der Stellung des Kopfes zum Rumpf auftretenden Augenbewegungen verschieden sind, kann ohne weiteres durch eine Superposition von tonischen Labyrinth- und tonischen Halsreflexen erklärt werden, welche bei den Versuchen von B^ár^ány aufgetreten sein müssen.

8. Die zentripetalen Fasern für den Reflexbogen der tonischen Halsreflexe verlaufen bei einigen Kaninchen ausschließlich durch die sensiblen Wurzeln der Nn. cervicales 1 und 2, während bei anderen Kaninchen auch noch die sensiblen Wurzeln des N. cervicalis 3 eine schwache Rolle spielen.

9. In bezug auf die Augenmuskeln ist bei den tonischen Halsreflexen eine reziproke Innervation nachweisbar. Untersucht wurde diesbezüglich der M. rectus internus und externus bei Drehung des Rumpfes um seine dorso-ventrale Achse bei fixiertem Kopf. Hierbei tritt auch der rein tonische Charakter der Halsreflexe deutlich zutage.

10. Sowohl in bezug auf die tonischen Labyrinth- als auf die tonischen Halsreflexe gilt im allgemeinen, daß bei Änderung der Stellung des Kopfes in bezug auf den Rumpf die Augen mittels derartiger Bewegungen ihre neue Stellung in der Orbita erreichen, daß sie dabei bestrebt sind, ihre Stellung im Raume beizubehalten. Dies gelingt allein weder den tonischen Hals- noch den tonischen Labyrinthreflexen.

Die Kombination von tonischen Hals- und tonischen Labyrinthreflexen ermöglicht es jedoch dem Kaninchen, daß es ausgehend von seiner normalen Kopfhaltung (Kopf ungefähr 35° unter die Horizontalebene gesenkt) durch Heben und Senken des Kopfes innerhalb weiter Grenzen jede Stellung mit demselben einnehmen kann, ohne daß dadurch die Stellung seiner Augen im Raume und demzufolge das Gesichtsfeld sich verändert.

Die Verschiebung des Flockungsoptimums des Serumalbumin durch Alkaloide, Farbstoffe und andere organische Elektrolyte und die Wirkung von Nichtelektrolyten.

Von
Dr. Richard Labes.

(Nach Versuchen im Biologischen Laboratorium des städt. Krankenhauses „Am Urban“, Berlin, abgeschlossen in Freiburg i. B.)

(Eingegangen am 27. September 1920.)

Es wurde gezeigt¹⁾, daß die zur Fällung des durch Dialyse salzfrei gemachten denaturierten Serumalbumins und des Caseins günstigste Wasserstoffionenkonzentration, d. h. Acidität (abgekürzt $[H^+]$ -Konzentration oder h) durch Anwesenheit anderer Ionen verschoben wird, indem die Flockung je nach der Ionenart bald in einem Gebiet stärker saurer, bald in einem Gebiet stärker alkalischer Reaktion am stärksten auftritt. Die Wirkung der Salze ließ sich additiv aus der ihrer Anionen und Kationen zusammensetzen, und die Stärke der verschiebenden Wirkung der einzelnen Ionen erwies sich als weitgehend parallel ihrer Adsorbierbarkeit durch Kohle, und zwar verschieben die von Kohle am stärksten adsorbierbaren Anionen das Flockungsoptimum am stärksten nach der sauren Seite, während die von Kohle am stärksten adsorbierbaren Kationen das Flockungsoptimum nach der alkalischen Seite verschieben. Die Wirkung läßt sich auf eine Konkurrenz der Kationen des Salzes mit den H^+ -Ionen, der Salzanionen mit den OH^- -Ionen um die entgegengesetzt elektrisch geladenen Gruppen (Carboxyl bzw. Aminogruppen) der amphoteren Eiweißkolloide zurückführen. — Es handelt sich also bei den Ionenwirkungen zum großen Teil um elektrische Entladungs- und Umladungswirkungen auf die Eiweißkolloide²⁾.

¹⁾ Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **94**, 225. 1919.

²⁾ Die elektrische Ladungsbeeinflussung der Eiweißkolloide und die Beziehung zwischen elektrischer Ladung und ihrer Löslichkeit bzw. ihrer Dispersität ist ja seit den Untersuchungen von Michaelis (Nernst —, Festschrift 1912, 308), ja schon lange bekannt. — Säuert man eine ursprünglich alkalisch gemachte Eiweißlösung, deren amphotere Eiweißteilchen wegen des Überwiegens der Dissoziation der elektro-negativen (Carboxyl)gruppen über die Dissoziation der elektropositiven (Aminogruppen im elektrischen Strome nach der Anode überführt werden, zunehmend an, so wird durch die steigende Konzentration der elektropositiven H^+ -Kationen der Säure die Elektronegativität zunehmend neutralisiert und vermindert. Es

Außer der Verschiebung des Flockungsoptimums des denaturierten Serumalbumin durch die Ionen wurde noch eine zweite Besonderheit der Ionen festgestellt, welche darin besteht, daß sie die in dem jeweiligen Fällungsoptimum überhaupt erreichbare Fällung hemmen oder beschleunigen.

Die bisherigen Untersuchungen erstreckten sich alle auf einfache, meist anorganische Ionen, nur beim Casein wurden auch schon einige Farbstoffe mit herangezogen. Es war nun von Interesse, auch kompliziertere organische Ionen, insbesondere pharmakologisch wirksame Alkaloide zu untersuchen, in der Erwartung, daß dadurch die pharmakologische Wirkung, soweit sie sich etwa auf eine Zustandsänderung der Zellkolloide beziehen sollte, klarer werden könnte. Ferner sollten auch einige Nichtelektrolyte, insbesondere oberflächenaktive Stoffe in den Kreis der Betrachtungen gezogen werden.

I. Die Wirkung von Alkaloiden und des Methylenblau.

Alle diese Stoffe wurden mit wenigen Ausnahmen in Form der Chloride angewendet, und es zeigte sich, daß sie durchweg das Flockungsoptimum nach der weniger sauren Seite verschieben. Sie verhalten sich also alle wie die Metalle. Aber es gibt alle Abstufungen in ihrer Wirksamkeit. Bei weitem am stärksten verschiebend wirken die Morgenrothschen Chinaalkaloide, soweit sie geprüft werden konnten. Einige von ihnen eignen sich nämlich für die Methode nicht, nämlich diejenigen, welche nur in stark saurer Lösung löslich sind und daher gewöhnlich als Bichlorhydrate angewendet werden. Diese sind nämlich in dem für unsere Versuche erforderlichen Gebiete der h schon praktisch unlöslich, indem ihre Base ausflockt. Für unsere Methode eigneten sich nur Chinin, Optochin und Eucupinotoxin, als Chlorhydrat. Sie verschieben das Fällungsoptimum stark in ein weniger saures Gebiet, und zwar so stark wie nur die stärkst wirksamen Metallionen. Die Wirkung steigt

wird ein Punkt erreicht, „der isoelektrische Punkt“, indem die Eiweißteilchen gleich stark elektronegativ wie elektropositiv sind. „Das Eiweiß ist elektrisch entladen“ —. Bei weiterer Zunahme der Säure wird der isoelektrische Punkt überschritten, indem die mehr und mehr überwiegende Dissoziation der elektropositiven Gruppen dem Eiweiß die positive Ladung erteilt, so daß es zur Kathode wandert. — Das Eiweiß ist umgeladen. — Bei diesen Versuchen ist sehr deutlich der Einfluß der elektrischen Ladung auf die Löslichkeit zu erkennen, indem sowohl das elektropositiv gemachte als auch das elektronegativ gemachte Eiweiß stärker löslich bzw. stärker dispergiert ist als das isoelektrische Eiweiß. (Man könnte sich dies so vorstellen, daß gleichnamig elektrisch geladene Teilchen sich abstoßen und infolgedessen dem Zusammenflocken einen Widerstand entgegensetzen.) Der isoelektrische Punkt zeigt aber nicht nur ein Disperitätsminimum, sondern auch ein Quellbarkeitsminimum sowie ein Minimum der Viscosität. Die Kenntnis seiner Gesetzmäßigkeiten ist also für alle physiologischen und pharmakologischen Vorgänge, die von dem kolloidalen Zustand der Eiweißkörper abhängig sind, von großer Bedeutung.

vom Chinin vielleicht ein wenig zum Optochin und besonders zum Eucupinotoxin, während Eucupin und Vucin sich aus den genannten Gründen für diese Untersuchung nicht eignen. Die Alkaloide der Chiningruppe zeigen diese Wirkung schon in außerordentlich geringen Konzentrationen, bei allen anderen Alkaloiden muß man viel höhere Konzentrationen anwenden, um deutliche Wirkungen zu erzielen; am stärksten wirken noch Pilocarpin, dann Cocain und Physostigmin, noch schwächer das Morphin und anscheinend gar nicht das Cholin.

Was den Einfluß auf die Flockungsstärke in dem jeweiligen Flockungsoptimum betrifft, so verstärken die Alkaloide der Chiningruppe die Flockung, alle anderen aber hemmen sie; diese Hemmung ist beim Morphin nur sehr schwach, geringer als bei Natriumchlorid, sie ist aber beträchtlicher, etwa so wie beim NaCl bei Pilocarpin, Cocain, Physostigmin und Cholin. Das Atropin wurde bisher nur als Sulfat untersucht. Es verschiebt die Flockung gar nicht, hemmt sie aber sehr stark. Es ist zwar anzunehmen, daß ein Teil dieser Wirkung auf das Sulfation zurückzuführen ist, andererseits macht sich aber bei Sulfaten mit einigermaßen stark fällendem Kation der antagonistische Effekt des Kations (z. B. bei Zinksulfat) so stark bemerkbar, daß man auch beim Atropinsulfat etwas davon bemerken müßte, wenn er vorhanden wäre, wir können daher das Atropin zu denjenigen Kationen zählen, welche die Flockung des Eiweiß am stärksten hemmen.

Methylenblau als Chlorid verschiebt schon in sehr geringen Konzentrationen die Flockung nach der alkalischen Seite, und verstärkt sie etwas.

Vergleicht man diese Kationen mit den früher untersuchten anorganischen Kationen, so schließen sich die Chininalkaloide und das Methylenblau eng den Schwermetallen an. Für die anderen Alkaloide, welche nur schwach verschieben und die Flockung mehr oder weniger hemmen, haben wir keine völlige Analogie bei den anorganischen Chloriden, denn z. B. NaCl hemmt die Flockung zwar, verschiebt sie aber nach der saureren Seite. Unter den Chloriden der Alkaloide wurde keins gefunden, welches nach der saureren Seite verschiebt. Auch zum Aluminiumchlorid fanden wir keine Analogie, dieses hemmt zwar auch sehr stark, verschiebt aber gleichzeitig das Flockungsoptimum auch in geringsten Konzentrationen sehr stark nach der alkalischen Seite, während die fällungshemmenden Alkaloide dies letztere nur in eben bemerkbarer Weise tun.

Die sich aus der Verschiebung ergebende Tatsache, daß das Methylenblau bzw. das später zu beschreibende Diaminechtrot und Eosin mit den H⁺- bzw. OH⁻-Ionen um die Bindung der sauren bzw. alkalischen Eiweißgruppen im Sinne einer Salzbildung konkurrieren, ist wohl für die Theorien der mikroskopischen Färbung nicht ohne Bedeutung. Ebenso

ergibt sich aus den hier beobachteten Wirkungen der Alkaloide vielleicht auch ein gewisser Hinweis auf die Art des pharmakologischen Angriffs der Alkaloide auf die lebenden Gewebe.

II. Die Wirkung organischer Anionen.

Außer der in den früheren Arbeiten beschriebenen Sulfosalicylsäure wurden untersucht: Salicylsäure, die sauren Farbstoffe, Eosin und Diaminechtrot, alle in Form der Alkalisalze. Sie verschieben sämtlich das Flockungsoptimum nach der sauren Seite, und zwar alle recht stark; am stärksten das Diaminechtrot, kaum schwächer das Eosin, am schwächsten, aber immer noch recht bedeutend die Salicylsäure. Ferner wurden einige aromatische Alkohole untersucht, welche so schwache Säuren sind, daß sie schon zu den Nichtelektrolyten überleiten. Sie verschieben in demselben Sinne, und zwar in absteigendem Grade in der Reihe: β -Naphthol, Thymol, Phenol, Resorcin; das letztere schon kaum merklich. Was den zweiten Einfluß, den auf die Flockungsstärke betrifft, so fand sich kein einziges Anion, das die Flockung hemmt; sie befördern sie alle; auch zeigt sich oft eine deutliche Verbreiterung der Flockungszone; sehr deutlich beim Diaminechtrot; in höheren Konzentrationen aber auch deutlich beim Phenol und Resorcin.

III. Die Wirkung der Nichtelektrolyte.

Bei keinem Nichtelektrolyten wurde eine Verschiebung des Flockungsoptimums beobachtet. Dagegen fanden sich wiederholt Verbreiterungen der Flockungszone. Es wurde zunächst der oberflächeninaktive Traubenzucker untersucht. Derselbe zeigt selbst in 10proz. Lösung überhaupt keinerlei Wirkung. Anders war es mit oberflächenaktiven Stoffen. Es zeigte sich zwar nirgends eine Verschiebung, aber oft eine Verbreiterung der Flockungszone. Im allgemeinen ließ sich eine Verstärkung dieser Wirkung mit zunehmender Capillaraktivität zeigen, und es ist dies wiederum ein Fall, in dem die von J. Traube von vielen Beispielen gezeigte Gesetzmäßigkeit zutrifft, daß die Wirkung von Stoffen auf den Zustand eines Kolloids mit ihrer Capillaraktivität steigt. Eine Grenze findet diese Gesetzmäßigkeit schließlich in Fällen, wo ein Stoff, bei dem man wegen hoher Capillaraktivität hohe Wirkung erwarten sollte, sich nicht mehr als wirksam erweist, weil mit steigender Capillaraktivität auch die Wasserlöslichkeit des Stoffes abnimmt, und zwar in stärkerem Maße, als die physiologische und kolloidchemische Wirkung zunimmt, so daß selbst die gesättigten Lösungen zu schwach sind, um erkennbare Wirkungen zu zeigen.

Eine 10proz. Ätherlösung befördert die Flockung nur zeitlich, verbreitert aber die Flockungszone nicht. Alle anderen untersuchten Stoffe

verbreitern sie, und zwar mit zunehmender Konzentration in steigendem Maße. Die Grenzkonzentrationen, bei denen gerade noch Verbreiterungen erkennbar sind, betragen:

Für Amylalkohol	1%
„ Äthylurethan	4,,
„ Äthylalkohol	8,,
„ Methylalkohol	10,,

Diese Beobachtungen erinnern an mehrere bekannte Erscheinungen. So haben O. Warburg und Wiesel¹⁾ gezeigt, daß oberflächenaktive Körper (Narkotica) Hefepressaft koagulieren. Bekanntlich entsteht in Hefeauszügen durch ganz bestimmte Ansäuerung auf eine bestimmte H-Ionenkonzentration eine Fällung. Wir können die Befunde von O. Warburg und Wiesel auch dahin umdeuten, daß durch capillaraktive Stoffe das Säureflockungsoptimum so verbreitert wird, daß selbst bei der natürlichen Reaktion des Hefepressaftes ($p_H = 5$) schon die Fällung eintritt. Ferner hat Jacques Loeb²⁾ geschrieben, daß die Menge Alkohol, welche nötig ist, um in einer Gelatinelösung eine Trübung zu erzeugen, um so kleiner ist, je näher die H-Ionenkonzentration der Gelatinelösung dem isoelektrischen Punkt der Gelatine ist. Die Gelatine, welche in ihrem isoelektrischen Punkt zwar nicht grob geflockt ist, aber doch ein Minimum ihres osmotischen Druckes hat und somit eine geringe Dispersität offenbart, wird also durch Alkoholzusatz in der Vergrößerung dieser Dispersität noch unterstützt; das Optimum der Alkoholwirkung aber liegt im isoelektrischen Punkt, verschiebt sich aber nicht. Drittens interessiert hier die Beobachtung von H. Freundlich und P. Rona³⁾ über die Sensibilisierung von Kolloiden durch oberflächenaktive Stoffe: Die Schwelle der fallenden Elektrolytkonzentration wird durch oberflächenaktive Stoffe herabgedrückt. In unserem Fall sind die H-Ionen die fallenden Ionen, und die Empfindlichkeit des Eiweiß gegen dieselben wird durch die capillaraktiven Stoffe erhöht, ohne daß das Optimum der fallenden H-Ionenkonzentration verschoben wird. Freundlich und Rona stellen sich diesen Vorgang der Sensibilisierung der anorganischen Suspensionskolloide in der Weise vor, daß sie eine Änderung der Dielektrizitätskonstante in der Oberfläche der Kolloidteilchen durch die Ansammlung von absorbiertem Narkoticum annehmen, die dann ihrerseits die Dissoziation der Ionen herabsetzt und so die Entladung und bei der schon erwähnten Beziehung zwischen Dispersität und elektrischer Ladung die Dispersitätsverminderung und schließlich Fällung der Kolloidteilchen durch die zugesetzten Salzionen begünstigt.

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **144**, 465. 1912.

²⁾ Journ. of General Physiology Vol. **1**, p. 39—60. 1918 ff.

³⁾ Biochem. Zeitschr. **81**, 187. 1917.

Vielleicht liegen der Flockungsbegünstigung der Eiweißkolloide durch die oberflächenaktiven Stoffe ähnliche Vorgänge zugrunde. Zu diesen Erscheinungen gehört wohl auch die von J. Traube beobachtete Veränderung der Gelatineerstarrung durch oberflächenaktive Körper. Es ist nicht unmöglich, daß bei der Narkose eine ähnliche Verfestigung der Zellmembrankolloide, eine Rolle spielt¹⁾, deren Zustand und Ionendurchlässigkeit für den Ablauf der Erregungsvorgänge eine hervorragende Bedeutung hat. So hat Osterhout²⁾ gezeigt, daß Narkotica die Leitfähigkeit und Ionendurchlässigkeit von Laminariascheiben beträchtlich vermindern. Für eine Verfestigung der Zellmembrankolloide sprechen auch die Versuche von Arrhenius³⁾ und Bubanovic³⁾, die den Austritt von Hämoglobin aus roten Blutkörperchen durch hypotonische Salzlösungen durch Narkotica hemmten. Es könnten also diese Beobachtungen für die Theorie der Narkose Bedeutung gewinnen.

IV. Die Versuchstechnik.

Die Ausführung der Versuche lehnt sich eng an die von Michaelis und Rona⁴⁾ beschriebene an. Es wurde, wie dort, als Eiweiß immer nur dialysiertes und durch Erhitzen denaturiertes Serumweiß benutzt. Als Regulatoren zur Herstellung bestimmter H⁺-Ionenkonzentrationen wurden immer Acetatgemische benutzt⁵⁾. Sie wurden in folgenden Zusammensetzungen vorrätig gehalten. In jedes Röhrchen wurden 10 ccm der Alkaloidlösung, 1 ccm des Puffers (Regulatorgemisches) und 1 ccm Eiweiß eingefüllt.

Nummer des Röhrchens	0	1	2	3	4	5	6	7	8
n-Essigsäure ccm	0					1	2	4	8
n/10 Essigsäure ccm	0	0,62	1,25	2,5	5				
n-Natriumacetat ccm	2	2	2	2	2	2	2	2	2
destill. Wasser	jedes Röhrchen auf 20 ccm aufgefüllt								
$h \cdot 10^6 =$	<0,6	0,6	1,2	2,5	5	10	20	40	80

Wir haben also von Röhrchen 0—8 eine abgestufte Reihe zunehmender Acidität vor uns, indem von Röhrchen zu Röhrchen die H⁺-Ionenkonzentration sich verdoppelt. Wegen der Zusätze der fremden Elektrolyte stellte sich natürlich die h⁺ zum Schluß etwas anders ein, als sie in dem reinen Acetatgemisch wäre, und es wurde die h⁺ durch Gaskettenmessung stets in allen wichtigen Punkten der Reihe nach

¹⁾ Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 4. Auflage 1914, Leipzig und Berlin. Verlag Engelmann, Kapitel 9.

²⁾ Osterhout. Science **37**, 111. 1913.

³⁾ Arrhenius und Bubanovic. Nedd. Vetensk. Akad. Nobelinstitut **2**, Nr. 32. 1913.

⁴⁾ Biochem. Zeitschr. **94**, 225. 1919.

⁵⁾ Man kann durch solche Gemische genauer und zuverlässiger einen bestimmten abstufbaren Aciditätsgrad erreichen als durch Zusatz einer Säure allein. Siehe hierzu L. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. Verl. Julius Springer, Berlin 1914.

kontrolliert. Es zeigte sich, daß die Abweichungen gegen die Berechnung so gering waren, daß sie in Anbetracht der groben Abstufung der Reihe vernachlässigt werden konnten. Nur beim Cholinchlorid war die Abweichung größer; da diese Substanz die Messung in der Gaskette unsicher macht, wurde eine colorimetrische Schätzung der h' mittels Methylrot vorgenommen.

Die Eiweißlösung wurde in folgender Weise hergestellt. Hammelblutserum wurde in Schleicher-Schüll-Hülsen ein bis zwei Wochen gegen häufig gewechseltes destilliertes Wasser dialysiert und von der resultierenden klaren, globulinfreien und salzfreien Albuminlösung 10 ccm in 90 ccm siedendes destilliertes Wasser eingespritzt und abgekühlt. Es entsteht eine opaleszierende, aber von selbst nicht flockende Lösung. Das Flockungsoptimum, „der isoelektrische Punkt“, dieser Eiweißlösung lag, wenn statt fremder Elektrolyte destilliertes Wasser zugesetzt wurde, zwischen dem Acetatröhrchen 2 und 3, also bei einer $h = \text{etwa} \cdot 2 \cdot 10^{-6}$ ¹⁾, also etwas abweichend von dem früher von Michaelis und Davidsohn gefundenen Flockungsoptimum von $3,8 \cdot 10^{-6}$.

Die Abweichung beruht auf einer anderen Herstellungsweise. Damals wurde das Serum mit Ammonsulfat halb gesättigt und das dialysierte Filtrat als Albuminlösung benutzt. Jetzt wurde ohne Behandlung mit Ammonsulfat das Serum einfach dialysiert. Bei Wiederholung der alten Versuchsanordnung ergab sich auch das alte Resultat wieder. Es ließ sich bisher nicht entscheiden, ob dieser Unterschied darauf beruht, daß das nur dialysierte Serum auch noch das sogenannte Pseudoglobulin enthält oder, ob die Vorbehandlung mit Ammonsulfat als solche den Unterschied hervorrief.

Versuchsprotokolle.

Zeichen: Absolutes Klarbleiben der Lösung wird mit 0 bezeichnet.

Der Grad der Trübung ist durch die Anzahl der stehenden Kreuze gekennzeichnet. (+) bedeutet eine Spur opak, + bedeutet opak, ++ leicht trübe und so weiter.

Für die Flockenbildung, die sich nach längerem Stehen oft aus der Trübung entwickelt, gelten folgende Zeichen. fff Fl. = Spur feinsten Flocken; ff Fl. = feinste Flocken; f Fl. = feine Flocken; gr. gr. Fl. = sehr grobe Flocken.

Der Grad der Niederschlagsbildung, die sich nach weiterer Zeit aus den Flocken entwickelte, ist durch die Zahl der liegenden Kreuze \times gekennzeichnet.

Wenn nichts Besonderes bemerkt ist, ist die Protokollaufnahme zehn Minuten nach dem Eiweißzusatz zu den zu untersuchenden Lösungen erfolgt. Um diese Zeit hat sich die Trübung in den Röhrchen, in denen sie überhaupt auftritt, wenn nicht besondere Flockungshemmung vorliegt, bei Laboratoriumstemperatur immer mit genügender Deutlichkeit entwickelt. Wenn Flockungshemmung vorlag, oder auch nur die Möglichkeit in Frage kam, dann sind auch die zu noch späteren Zeiten erfolgten Protokolle im folgenden mitgeteilt. Die Regulatorlösungen sind den Angaben in dem Kapitel über die Versuchstechnik entsprechend hergestellt und tragen auch die entsprechenden Zeichen. Die Versuche von Tabelle I bis III sind an einem Tage, mit der gleichen Eiweißlösung und zu ziemlich gleicher Zeit angesetzt. Alle hier untersuchten Alkaloide sind auf ihren Einfluß auf die $[H']$ -Konzentration der Regulatorlösungen mittelst der Gaskette untersucht worden. Die Änderung der $[H']$ -Konzentration ist verschwindend gering.

¹⁾ In den Röhrchen mit erheblich höherer oder niederer Acidität blieb entsprechend der positiven oder negativen elektrischen Aufladung die Eiweißlösung klar.

Tabelle I.

Zugesetzte Regulatorgemische	0	1	2	3	4
Kontrollreihe ohne Alkaloid					
nach 10 Minuten	0	++++	+++++	+++	0
Kontrollreihe ohne Alkaloid					
nach 2 Stunden	0	xx	xxx	+++	0
Kontrollreihe ohne Alkaloid					
nach 6 Stunden	0	xx	xxx	ff. Fl.	0
Morphinchlorid $\frac{1}{250}$	++++	++++	+++	0	0
„ $\frac{1}{250}$ nach 2 Stunden	++++	ff. Fl.	++	(+)	0
„ $\frac{1}{250}$ nach 6 Stunden	xxx	xxx	xxx	+	0
„ $\frac{1}{750}$ nach 10 Minuten	+	+++++	+++++	+	0
„ $\frac{1}{750}$ nach 2 Stunden	++	xx	xx	++	0
„ $\frac{1}{750}$ nach 6 Stunden	+++	xxx	xxx	++	0
„ $\frac{1}{2250}$ nach 10 Minuten	0	++++	++++	+++	0
„ $\frac{1}{2250}$ nach 2 Stunden	0	xx	xxx	+++	0
„ $\frac{1}{2250}$ nach 6 Stunden	0	xxx	xxx	ff. Fl.	0
Atropinsulfat $\frac{1}{200}$					
nach 10 Minuten	0	+	+	(+)	0
„ $\frac{1}{200}$ nach 2 Stunden	0	++	++	++	0
„ $\frac{1}{200}$ nach 6 Stunden	(+)	ff. Fl.	f. Fl.	+	0
„ $\frac{1}{600}$ nach 10 Minuten	0	++++	++++	+++	0
„ $\frac{1}{600}$ nach 2 Stunden	0	++	ff. Fl.	++	0
„ $\frac{1}{600}$ nach 6 Stunden	0	xxx	xxx	ff. Fl.	0
Cocainchlorid $\frac{1}{200}$					
nach 10 Minuten	+++	++	(+)	0	0
„ $\frac{1}{200}$ nach 2 Stunden	+++	++	++	0	0
„ $\frac{1}{200}$ nach 6 Stunden	xxx	xxx	0	0	0
„ $\frac{1}{600}$ nach 10 Minuten	++++	++++	++++	(+)	0
„ $\frac{1}{600}$ nach 2 Stunden	+++	xx	xx	+	0
„ $\frac{1}{600}$ nach 6 Stunden	xxx	xxx	xxx	+	0
„ $\frac{1}{1800}$ nach 10 Minuten	0	++++	++++	+	0
„ $\frac{1}{1800}$ nach 2 Stunden	(+)	xx	xx	++	0
„ $\frac{1}{1800}$ nach 6 Stunden	(+)	xxx	xxx	++	0
„ $\frac{1}{5400}$ nach 10 Minuten	0	++++	++++	+++	0
„ $\frac{1}{5400}$ nach 2 Stunden	0	+++	xxx	+++	0
„ $\frac{1}{5400}$ nach 6 Stunden	0	xxx	xxx	ff. Fl.	0

Tabelle II.

Zugesetzte Regulatorgemische	0	1	2	3	4
Pilocarpinchlorid $\frac{1}{200}$					
nach 10 Minuten	+	(+)	(+)	0	0
nach 2 Stunden	++	++	+	0	0
nach 6 Stunden	ff. Fl.	++	++	0	0
Pilocarpinchlorid $\frac{1}{600}$					
nach 10 Minuten	++++	++++	++++	(+)	0
nach 2 Stunden	xx	xx	f. Fl.	+	0
nach 6 Stunden	xxx	xxx	xxx	++	0
Pilocarpinchlorid $\frac{1}{1800}$					
nach 10 Minuten	++++	++++	++++	+	0
nach 2 Stunden	xx	xxx	xxx	++	0
nach 6 Stunden	xxx	xxx	xxx	+++	0

Tabelle II. (Fortsetzung).

Zugesetzte Regulatormische	0	1	2	3	4
Pilocarpinchlorid $\frac{1}{5400}$					
nach 10 Minuten.	(+)	++++	++++	+++	0
nach 2 Stunden	+	xx	xxx	+++	0
nach 6 Stunden	++	xxx	xxx	++++	0
Chininchlorid $\frac{1}{2000}$					
nach 10 Minuten.	++++	++++	++++	0	0
nach 2 Stunden	ff. Fl.	xxx	xxx	+	0
nach 6 Stunden	xxx	xxx	xxx	+	0
Chininchlorid $\frac{1}{6000}$					
nach 10 Minuten.	(+)	++++	+++++	+	0
nach 2 Stunden	+	xxx	xxx	++	0
nach 6 Stunden	+++	xxx	xxx	++	0
Chininchlorid $\frac{1}{18000}$					
nach 10 Minuten.	0	++++	+++++	+++	0
nach 2 Stunden	0	xxx	xxx	+++	0
nach 6 Stunden	0	xxx	xxx	ff. Fl.	0
Kontrollreihe (statt der Alkaloid- lösung destilliertes Wasser)					
nach 10 Minuten.	0	++++	+++++	+++	0
nach 2 Stunden	0	xx	xxx	+++	0
nach 6 Stunden	0	xx	xxx	ff. Fl.	0

Tabelle III.

Zugesetzte Regulatormische	0	1	2	3	4
Optochinchlorid $\frac{1}{3000}$					
nach 10 Minuten.	++++	++++	++++	(+)	0
nach 2 Stunden	++++	xx	xx	+	0
nach 6 Stunden	xxx	xxx	xxx	+	0
Optochinchlorid $\frac{1}{9000}$					
nach 10 Minuten.	0	++++	+++++	+(+)	0
nach 2 Stunden	(+)	xx	xxx	++	0
nach 6 Stunden	+	xxx	xxx	++	0
Optochinchlorid $\frac{1}{27000}$					
nach 10 Minuten.	0	++++	+++++	+++	0
nach 2 Stunden	0	xxx	xxx	+++	0
nach 6 Stunden	0	xxx	xxx	+++	0
Eucupinotoxinchlorid $\frac{1}{20000}$					
nach 10 Minuten.	+++	++++	++++	0	0
nach 2 Stunden	ff. Fl.	xx	gr. Fl.	0	0
nach 6 Stunden	xxx	xxx	xxx	+	0
Eucupinotoxinchlorid $\frac{1}{60000}$					
nach 10 Minuten.	(+)	+++++	++++	+	0
nach 2 Stunden	+	xx	xx	+	0
nach 6 Stunden	+++	xxx	xxx	+++	0
Eucupinotoxinchlorid $\frac{1}{180000}$					
nach 10 Minuten.	0	++++	++++	+++	0
nach 2 Stunden	0	gr. Fl.	xx	+++	0
nach 6 Stunden	0	xxx	xxx	++++	0

Tabelle III. (Fortsetzung).

Zugesetzte Regulatorgemische	0	1	2	3	4
Kontrollreihe (statt Alkaloidlösung destilliertes Wasser)					
nach 10 Minuten	0	++++	+++++	+++	0
nach 2 Stunden	0	xx	xxx	+++	0
nach 6 Stunden	0	xx	xxx	ffl Fl.	0

Tabelle IV.

Zugesetzte Regulatorgemische	0	1	2	3	4	5	6
Physostigminchlorid $\frac{1}{200}$. .	(+)	+	(+)	0	0	0	0
Cholinchlorid $\frac{1}{200}$	0	0	0	(+)	+	0	0
Morphinchlorid $\frac{1}{250}$	++++	++++	/	/	/	/	/
Kontrollreihe	0	+++++	+++++	+++++	0	0	0

Anmerkung zu Tabelle IV. Um einen besseren Vergleichsmaßstab für die Beeinflussung der Flockungsstärke mit den Alkaloiden der Tabellen 1 bis 3 zu haben, ist außer der Kontrollreihe nochmals Morphin zum Vergleich herangezogen. Es hat sich dabei gezeigt, daß Physostigmin und Cholin wesentlich stärker die Flockung hemmen als das nur schwach hemmende Morphin. Physostigmin und Cholin scheinen etwa so stark wie das Pilocarpin die Flockung zu hemmen.

Die abnorme Lage des Flockungsoptimums des Cholins stellt keine Verschiebung des isoelektrischen Punktes dar; denn das Cholin hat, wie der Farbumschlag einer Methylrotlösung zeigt, die Acidität der Regulatorlösungen so verändert, daß die Acidität des Röhrchens 4 in der Cholinchloridreihe einer Acidität entspricht, die in unserer Kontrollreihe zwischen Röhrchen 2 und 3 liegt. Berücksichtigt man dies, so muß man feststellen, daß eine 0,5proz. Cholinchloridlösung gar nicht merklich verschiebend auf den isoelektrischen Punkt wirkt. Die Änderung der [H⁺]-Konzentration durch das Physostigminchlorid ist dagegen völlig belanglos, wie die Messung mit der Gaskettenmethode ergibt.

Zum besseren Vergleich der Flockungshemmung sind bei folgender, in der Tabelle V protokollierten Versuchsreihe die Stoffe in annähernd äquimolaren Lösungen verwendet:

Tabelle V.

Zugesetzte Regulatorgemische	0	1	2	3	4
Kontrollreihe nach 10 Minuten	0	++++	+++++	++++	0
0,4% Morphinchlorid nach 10 Minuten . .	++++	++++	++++	+	0
0,2% Cholinchlorid nach 10 Minuten . .	0	(+)	+++	++	0
0,8% Natriumchlorid nach 10 Minuten . .	0	+	++++	+++	0
0,5% Physostigminchlorid nach 10 Min.	++	+++	+++	(+)	0

Tabelle V. (Fortsetzung).

Zugesetzte Regulatorgemische	0	1	2	3	4
Die gleichen Lösungen, aber erst eine Stunde nach Mischen.					
Kontrollreihe nach 1 Stunde . . .	0	f. gr. Fl.	× ×	f. gr. Fl.	0
0,4% Morphinchlorid nach 1 Stunde . . .	fff Fl.	ff Fl.	gr. gr. Fl.	+++++	0
0,2% Cholinchlorid nach 1 Stunde . . .	0	+	ff Fl.	+++++	0
0,8% Natriumchlorid nach 1 Stunde . . .	0	+++	fff Fl.	fff Fl.	0
0,5% Physostigmin- chlorid nach 1 Std.	+++++	fff Fl.	fff Fl.	+	0

Die Eiweißlösung der Tabelle V war etwas älter und trüber; so daß die Flockungshemmung nicht so klar zutage trat. Immerhin läßt sich daraus aber schließen, daß Physostigmin, Natrium, Ammonium und Cholin etwa gleich stark die Flockung hemmen; und dementsprechend ist auch die Flockungshemmung des Pilocarpin und Cocain von der Größenordnung des Natrium.

Tabelle VI.

Zugesetzte Regulatorgemische	0	1	2	3	4
¹ / ₄₀₀₀ normal Methylenblau- chlorid	gr. Fl.	f. Fl.	fff. Fl.	0	0
Kontrollreihe	0	f. Fl.	gr. Fl.	f. Fl.	0
¹ / ₄₀₀₀ normal Methylenblau- chlorid nach 1 Stunde . .	gr. gr. Fl.	gr. gr. Fl.	gr. Fl.	f. Fl.	0
Kontrollreihe nach 1 Stunde	0	gr. gr. Fl.	gr. gr. gr. Fl.	gr. Fl.	0

Wegen des sehr dunklen Farbertones ist die Flockung bei Methylenblau auch in diesen stark verdünnten Lösungen nur in Agglutinationsröhrchen mittels eines Agglutinoskopes zu erkennen; hier ist aber außerordentlich deutlich die starke Verschiebung des Flockungsoptimums wahrnehmbar. (Eine 0,5 proz. Methylenblauchloridlösung zeigt auch nach stärkerem Alkalizusatz keine Vermehrung der Stalagmometer-tropenzahl gegenüber dem destillierten Wasser, ist also nicht oberflächenaktiv.)

Tabelle VII. Wirkung von Nichtelektrolyten.

Zugesetzte Regulatorgemische	0	1	2	3	4	5
Kontrollreihe	0	0	+++++	+++++	0	—
10% Traubenzucker . . .	0	0	++	+++++	0	—
Kontrollreihe nach ¹ / ₂ Std.	0	f. Fl.	gr. Fl.	+++++	0	0
10% Methylalkohol nach ¹ / ₂ Stunde	+++++	f. Fl.	gr. Fl.	Fl.	+++	0
10% Äthylalkohol nach ¹ / ₂ Stunde	+++	gr. Fl.	gr. gr. Fl.	f. Fl.	+++	0
7,5% Äthylurethan nach ¹ / ₂ Stunde	++	gr. Fl.	gr. gr. Fl.	f. Fl.	+++	0
4% Äthylurethan nach ¹ / ₂ Stunde	+	gr. Fl.	gr. Fl.	f. Fl.	++	0

Tabelle VII (Fortsetzung).

Zugesetzte Regulatormischungen	0	1	2	3	4	5
Kontrollreihe	0	++++	+++++	+++	0	—
Gesättigte Amylalkohol- lösung (2,5—3%) . . .	+++++	+++++	+++++	+++	++	0
Kontrollreihe nach 1/4 Std.	0	+++++	ff. Fl.	+++++	0	—
Gesättigte Amylalkohol- lösung nach 1/4 Stunde	+++++	f. Fl.	gr. gr. Fl.	+++++	+++	0
2% Amylalkohollösung nach 10 Minuten . . .	++	++++	+++++	++++	+++	0
Gesättigte Hyptylalkohol- lösung	(+)	++++	+++++	++++	+++	0
Kontrollreihe	0	++++	+++++	++++	+	—
Gesättigte Ätherlösung etwa 10% nach 20 Min.	0	f. Fl.	gr. Fl.	f. f. Fl.	(+)	—
Kontrollreihe nach 20 Min.	+	+++++	+++++	++++	0	—
Gesättigte Kampferlösung nach 1 Stunde	+++	×	×	++++	0	—
Kontrollreihe nach 1 Std.	+++	×	×	+++++	0	—

Anmerkung zu Tabelle VII. Die Konzentrationen, die nach den übrigen Versuchsnotizen eben noch die Flockungszonen verbreitern, sind für Methylalkohol und Äthylalkohol 10—8%, für Urethan 4%, für Amylalkohol 1%. Bei diesen Stoffen kann man also sagen, daß die oberflächenaktivsten Stoffe am stärksten fällend wirken, doch gilt nicht die Regel der Isocapillarität; denn die gesättigte Lösung von Hyptylalkohol mit ihrer außerordentlich niedrigen Oberflächenspannung zeigt kaum merkbare Wirksamkeit, während die 7proz. Äthylurethanlösung mit ihrer dagegen relativ hohen Oberflächenspannung stark verbreiternd wirkt.

Äther beschleunigt die Flockung stark, verbreitert aber nicht. Die Spur von Verschiebung des Fällungsgebietes nach rechts ist wohl auf Spuren von in Äther vorhandenen Säureverunreinigungen zurückzuführen.

Über die Oberflächenaktivität der hier zur Verwendung gekommenen Stoffe findet man Hinweise in den Arbeiten von J. Traube, *Biochemische Zeitschrift* **42**, 470. 1912. Berczeller und Seiner, *Biochem. Zeitschr.* **84**, 83. 1917. Eschbaum *Bericht d. pharmak. Ges.* **28**, 397. 1918.

Zusammenfassung.

I. Ebenso wie die früher untersuchten anorganischen Salze haben auch die organischen Salze eine doppelte Wirkung auf die Säurefällung des Eiweiß: Erstens die Verschiebung der für die Fällung optimalen $[H^+]$ zweitens Hemmung oder Begünstigung der Fällung.

1. Die Wirkung der Verschiebung nach der weniger sauren Seite wächst bei den Kationen in folgender Reihe: Cholin, Physostigmin, Morphin, Pilocarpin, Cocain, Chinin, Optochin, Eucupinotoxin.

Tabelle VIII. Anionenwirkung.

Zugesetzte Regulator- gemische	0	1	2	3	4	5	6	7	8
2% Resorzinlösung . . .	++++	++++	+++++	+++++	+++++	++	0	—	—
0,4% Resorzinlösung . .	+++	++++	+++++	+++++	++	0	—	—	—
6,2% Resorzinlösung . .	(+)	++++	+++++	++++	+	0	—	—	—
Kontrollreihe	0	++++	++++	++++	(+)	0	—	—	—
2 Teile Regulatorgemisch + 10 Teile 1% Phenol.	(+)	+++	++++	+++++	+++++	(+)	—	—	—
2 Teile Regulatorgemisch + 10 Teile 0,5% Phenol.	0	+++++	+++++	f. Fl.	+++	0	—	—	—
2 Teile Standardlösung + 10 Teile Aq. dest. .	0	++++	++++	+++	0	—	—	—	—
Gesättigte Thymollösung (0,5 ⁰ / ₀₀ —1 ⁰ / ₀₀)	0	++	++++	+++++	++++	0	—	—	—
Kontrollreihe	++	++++	++++	+++	0	—	—	—	—
Gesättigte β -Naphthollösg. (0,6 ⁰ / ₀₀ —0,8 ⁰ / ₀₀)	0	0	+++	++++	+++++	+	0	—	—
Kontrollreihe	0	++++	+++++	+++	0	—	—	—	—
0,5% Natrium salicylicum	0	0	0	0	(+)	+++++	gr. Fl.	gr. Fl.	gr. Fl.
0,05% Natrium salicylicum	0	0	0	+++	+++++	0	—	—	—
Kontrollreihe	0	0	+++++	+++++	0	—	—	—	—
$\frac{2}{100}$ normal Eosinkalium ohne Eiweiß	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\frac{2}{100}$ normal Eosinkalium nach 2 Stunden	0	0	0	0	0	0	+++++	gr. Fl.	× ×
$\frac{1}{1000}$ normal Eosinkalium	0	0	0	+	++++	+++++	+++++	0	0
Kontrollreihe nach 2 Std.	++	× ×	× ×	gr. Fl.	(+)	0	0	0	0
$\frac{1}{10000}$ normal Diaminechtrot nach $\frac{1}{2}$ Stunde	0	0	0	+	++++	f. Fl.	gr. Fl.	gr. Fl.	gr. gr. Fl.
$\frac{1}{100000}$ normal Diaminechtrot	0	0	++	+++	+++++	+++	+	0	0
$\frac{2}{1000000}$ normal Diaminechtrot	0	++++	+++++	+++	++++	+++	0	0	0
$\frac{5}{1000000}$ norm. Diaminechtrot 20 Min. n. Mischung	0	f. Fl.	f. Fl.	gr. Fl.	++++	++	0	0	0
Kontrollreihe 20 Minuten nach Mischung	0	+++++	+++++	+++++	0	0	0	0	0

Die Wirkung der Verschiebung nach der sauren Seite der Reihe wächst bei den Anionen in der Reihe: Resorcin, Phenol, Thymol, Naphthol, Salicylsäure, Eosin, Diaminechtrot.

2. Sämtliche untersuchten Anionen verstärken die Flockung mehr oder weniger. Hemmende Ionen wie das Sulfation fanden sich unter den organischen Anionen nicht.

Bei den Kationen gibt es alle Übergänge von flockungshemmenden bis zu verstärkenden. Die Hemmung wächst von links nach rechts.

Chinin		Physostigmin	
Optochin		Cholin	
Eucupinotoxin	Morphin	Cocain	Atropin
		Pilocarpin	
Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4

Gruppe 1 fördert die Flockung, von Gruppe 2 an besteht Hemmung.

II. Die Wirkung der Nichtelektrolyte besteht niemals in einer Verschiebung, sondern, wenn vorhanden, immer nur in einer Verbreiterung der Flockungszone, d. h. in einer Begünstigung der Fällung. Diese begünstigende Wirkung geht auffällig parallel mit ihrer Oberflächenaktivität.

Oberflächenaktive Stoffe sind daher Sensibilatoren für die fallende Wirkung der H-Ionen.

Herrn Professor L. Michaelis, von dem ich dieses Thema erhielt und der mir bei der Durchführung stets ratend und helfend zur Seite stand, möchte ich auch an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank aussprechen.

Untersuchungen über die Beziehung zwischen der aussalzenden und flockunghemmenden Wirkung anorganischer Anionen auf Eiweißlösungen.

Von
Dr. Richard Labes.

(Nach Versuchen im Biologischen Laboratorium des städt. Krankenhauses „Am Urban“, Berlin, abgeschlossen in Freiburg i. B.)₁

(Eingegangen am 27. September 1920.)

In den Arbeiten von L. Michaelis und Rona, *Biochem. Zeitschr.* 94, 225. 1919; und R. Labes, *Arch. f. d. ges. Physiol.* ist gezeigt worden, daß die Kationen anorganischer und organischer Elektrolyte mit den H-Ionen um die Bindung und Elektroneutralisation der sauren elektro-negativen (Carboxyl-)Gruppen der amphoteren Eiweißkörper konkurrieren, während die Anionen mit den OH-Ionen der wässrigen Lösung um die Bindung und Entladung der elektropositiven (Amino-) Gruppen des Eiweißes wetteifern, und zwar geht die Stärke ihrer Konkurrenzwirkung weitgehend parallel mit ihrer Adsorbierbarkeit an Kohle. Es zeigt sich dies, wenn man eine Reihe von Versuchsgläsern verschieden stark ansäuert und denaturiertes Serumalbumin zusetzt. Dann haben wir an dem sauren Ende unserer Reihe infolge weitgehender Bindung und Entladung der elektronegativen Eiweißgruppen durch die von der Säure gelieferten elektropositiven H-Ionen das Überwiegen der Dissoziation der elektropositiven Gruppen. Das Eiweiß ist elektropositiv geladen und wandert im elektrischen Strom nach der Kathode; auf der alkalischen Seite der Reihe haben wir infolge des Überwiegens der Wirkung der elektronegativen OH-Ionen elektronegatives Eiweiß.¹⁾ Dazwischen liegt eine H-Ionenkonzentration, bei der weder die elektropositive noch die elektronegative Dissoziation überwiegt, „der isoelektrische Punkt“²⁾. Hier flockt das Eiweiß optimal aus, während

¹⁾ Auch wenn man nicht NaOH oder eine andere Lauge zusetzt, enthält eine wässrige Lösung immer OH⁻-Ionen durch die Dissoziation des H₂O in H⁺ und OH⁻. Es nimmt nur die Konzentration der OH⁻-Ionen mehr und mehr ab, je saurer die Lösung ist; je höher die Konzentration der OH⁻-Ionen, desto weitgehender binden und entladen sie die elektropositiven Gruppen der Eiweißkörper; die Dissoziation der elektronegativen Gruppen erhält daher mehr und mehr das Übergewicht.

²⁾ L. Michaelis, *Nernst-Festschrift* 1912, S. 308.

bei stärker saurer und bei stärker alkalischer Reaktion die Eiweißlösung klar bleibt. Setze ich nun Salze mit stark adsorbierbaren Kationen zu, so verschiebt sich durch deren Konkurrenz mit den H-Ionen das Flockungsoptimum nach der weniger sauren Seite der Reihe. Überwiegt die Adsorbierbarkeit des Anion, so verschiebt sich das Flockungsoptimum nach der stärker sauren Seite. Loeb¹⁾ hat in einer anderen Reihe von Untersuchungen durch chemische Analyse gezeigt, daß Gelatine auf der sauren Seite des isoelektrischen Punktes wie ein elektropositiv geladenes Kation Anionen bindet, auf der alkalischen Seite dagegen Kationen. Hardy²⁾ hat ferner gezeigt, daß bei der Ausflockung von kathodischem Säureeweiß die Anionen maßgebend sind, während bei der Ausflockung von anodischem Laugeneiweiß die Kationen die ausschlaggebende Rolle spielen. Berücksichtigt man diese Tatsachen, so ist die Möglichkeit naheliegend, daß die Verschiebung des Flockungsoptimums durch adsorbierbare Anionen nach der sauren Seite mit einer Eiweißsalzbildung aus den Anionen und den bei saurerer Lösung reichlicher vorhandenen Eiweißkationen in nahem Zusammenhang steht. Umgekehrt scheinen die adsorbierbaren Kationen ihren Einfluß auf die Verschiebung des Flockungsoptimums nach der alkalischen Seite dadurch äußern zu können, daß sie die auf der weniger sauren Seite des isoelektrischen Punktes vorhandenen elektronegativen Eiweißanionen durch Salzbildung entladen, und so mit den Wasserstoffkationen konkurrieren. Daß jedenfalls nur elektrisch polare Vorgänge eine solche Verschiebung des Flockungsoptimums hervorrufen können, zeigt auch die von Labes³⁾ gemachte Beobachtung, daß Nichtelektrolyte das Flockungsoptimum des Eiweißes nie verschieben, sondern höchstens verbreitern.

In der erwähnten Arbeit von Michaelis und Rona wurde noch eine zweite Beobachtung gemacht: Eine Reihe von Anionen und Kationen, z. B. die Schwermetalle, sowie die Jod-, Rhodan- und Sulfosalicylsäureanionen, steigern und beschleunigen die Flockung im Flockungsoptimum, während eine Reihe anderer Ionen die Flockung im isoelektrischen Punkte hemmen. Ordnet man die Ionen nach ihrer hemmenden Wirkung, so findet man folgende Reihe:



Diese Reihe verhält sich gerade umgekehrt wie die Reihe der Aussalzungswirkung, die bereits Hofmeister gefunden hatte, in der das Sulfat stärker aussalzend wirkt, als das Chlorid und dieses wieder stärker als das Jodid. Man findet solche Aussalzungswirkungen nicht nur bei Eiweiß, sondern auch bei Körpern wieder, die nichts mit elektrischer

¹⁾ Jaques Loeb, Journ. of general physiol., Sept. 1918, Bd. I u. folg.

²⁾ Hardy, Zeitschr. f. physikal. Chemie **33**, 385. 1900.

³⁾ Labes, Arch. f. d. ges. Physiol.

Ladung zu tun haben. So hat Höber¹⁾ darauf aufmerksam gemacht, daß die Löslichkeit von schwerlöslichen Stoffen wie Äthylacetat, Phenylthiocarbamid und anderen durch Sulfate stärker herabgesetzt wird als durch Chloride, durch diese wieder stärker als durch Jodide. Es hängt diese Aussalzung wohl damit zusammen, daß diese Salze Wasser anziehen und dadurch den zu lösenden Stoffen das Lösungsmittel wegnehmen. Wie kommt es nun, daß beim denaturierten Serumalbumin gerade die Sulfate und die Chloride der Alkalimetalle die Flockung hemmen?

Eine Reihe von Arbeiten lassen vermuten, daß derartige Löslichkeitsbeeinflussungen sich durch Änderung der Konzentration umkehren lassen. So fand z. B. Höber, daß von den Neutralsalzen der Alkalimetalle bei niederen Konzentrationen die Chloride die Koagulationstemperatur stärker erhöhen als die Jodide; bei höheren Konzentrationen ist das Umgekehrte der Fall²⁾. Ferner fand Ehrenberg³⁾, daß bei niederen Konzentrationen die Sulfate eine stärkere Quellung des Eiweißes hervorrufen, als die Jodide; bei höheren Konzentrationen kehrt sich die Wirkung um.

Auch die von Neisser und Friedemann beschriebenen unregelmäßigen Reihen bei der Fällung von Kolloiden durch manche Salze sind wohl hierher zu rechnen; vielleicht auch die Beobachtung von Pauli, daß Zinksulfat in sehr niederen Konzentrationen Eiweiß fällt, in höheren löst, in noch höheren wieder fällt.

Die Tatsache, daß die Aussalzungen durch die meisten Neutralsalze bei saurer Reaktion besonders stark sind (Nachweis des hitzedenaturierten Eiweißes im kochsalzreichen Harn durch Essigsäurezusatz) spricht dafür, daß außer der oben erwähnten unelektrischen Wirksamkeit dieser Salze, wie sie sich bei der Löslichkeitsverminderung von gänzlich unelektrischen Körpern wie Äthylacetat zeigen, noch elektrisch polare Vorgänge hierbei mitwirken. Es schien mir für die Frage der Umkehrung der Anionenreihe bei den bekannten Aussalzungsvorgängen gegenüber den Beobachtungen der Flockungshemmung beim denaturierten Serumalbumin von Bedeutung zu sein, festzustellen, ob sich auch beim denaturierten Serumalbumin die Anionenreihe umkehren läßt, wenn man von niederen zu höheren Konzentrationen übergeht. Ferner ergibt sich die Frage: Besteht eine Beziehung zwischen dem mehr oder weniger nach der sauren Seite verschobenem Flockungsoptimum des Albumins bei niederen Konzentrationen der Alkalineutralsalze und dem Aussalzungsoptimum bei höheren Konzentrationen

¹⁾ Höber, Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe. Erste Auflage Kapitel 8.

²⁾ Höber, Hofmeisters Beiträge **11**, 35. 1907.

³⁾ Biochem. Zeitschr. **53**, 356. 1913.

derselben Salze? — Dieses liegt bekanntlich bei einer viel höheren $[H^+]$ -Ionenkonzentration. — Beide Fragen scheinen sich zu bestätigen: Die Flockungshemmung der Sulfate und Chloride macht bei höherer Konzentration einer Flockungsförderung und einer Verbreiterung der Flockungszone Platz, während sich auch bei den höchsten Konzentrationen der Bromide, Jodide und Rhodanide nie eine Verbreiterung der Flockungszone bemerkbar macht. Es hat sich also diese Anionenreihe der Flockungsbegünstigung bei hohen Konzentrationen tatsächlich umgekehrt. Außerdem scheint das Aussalzungsoptimum der Chloride und Sulfate wie auch der Bromide, Jodide und Rhodanide dem Wesen nach nichts anderes zu sein als das mit steigender Konzentration vom isoelektrischen Punkt des salzfreien Eiweißes bis zu stark saurer Reaktion weiter und weiter verschobene Flockungsoptimum. Beim Casein ist diese mit der Konzentrationssteigerung der Salze kontinuierlich zunehmende Verschiebung bis zum Aussalzungsoptimum bei hohen Konzentrationen sowohl für Jodide als auch für Chloride und Sulfate nachzuweisen. Beim Serumalbumin ist diese mit der Steigerung der Salzkonzentration kontinuierlich zunehmende Verschiebung des Flockungsoptimums nur bei Bromiden, Jodiden und Rhodaniden festzustellen, da bei den Sulfaten und Chloriden in einem mittleren Konzentrationsbereich durch die erwähnte Flockungshemmung die Flockung verschwindet. Sie tritt erst bei einer sehr viel stärkeren Konzentrationszunahme wieder auf, aber ebenso wie es z. B. bei den Jodiden und Bromiden der Fall ist, in einem Gebiet von viel höherer Acidität. Steigert man die Konzentration noch weiter, so nimmt die Flockung in diesen Röhrechen zu. Außerdem wird aber die Flockungszone erheblich nach der weniger sauren und in den Fällen, in denen das Flockungsoptimum noch nicht die höchsten $[H^+]$ -Ionenkonzentrationen erreicht hatte, auch nach der stärker sauren Seite zu verbreitert. Die Verbreiterung ist viel stärker beim Sulfat als beim Chlorid. Bei Jodid, Bromid und Rhodanid dagegen findet man auch bei den höchsten Konzentrationen keine Spur von Verbreiterung der Flockungszone. Daß die Verbreiterung der Flockungszone nur zum geringen Teil auf die durch den Salzzusatz hervorgerufene Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration zurückzuführen ist, zeigen die Messungen der Wasserstoffionenkonzentration mittels der Gaskette.

Methodik.

Zu den Versuchen wurden verwendet: 1. die Reaktionsregulatoren zur Herstellung bestimmter H^+ -Ionenkonzentrationen¹⁾, 2. die Salzlösungen, 3. das dialysierte und denaturierte Serumalbumin.

Die Versuche wurden derart angestellt, daß in jedes Röhrechen einer Versuchsreihe 1 Teil Lösung unseres Reaktionsregulators, 10 Teile Salzlösung und

¹⁾ Siehe hierzu L. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. Julius Springer, Berlin 1914.

1 Teil denaturiertes Serumalbumin getan wurde. Dann wurde nach 10 Minuten protokolliert, in welchen Röhrchen der Versuchsreihe bei Laboratoriumstemperatur Trübung bzw. Flockung aufgetreten war. Trat eine Trübung noch nachträglich auf, so ist dies in den Versuchstabellen vermerkt. In diesen Tabellen bedeutet ein 0 das Klarbleiben der Eiweißlösung, die Zahl der stehenden Kreuze kennzeichnet den Grad der Trübung: Es bedeutet (+) Spur opak; + opak; ++ leicht trübe, +++ trübe usw., f.Fl. feine Flocken.

1. Die Reaktionsregulatoren.

Als Reaktionsregulatoren zur Herstellung bestimmter Wasserstoffionenkonzentrationen wurden folgende Standardgemische vorrätig gehalten.

Zeichen d. Standardlösung (des Reaktionsregulators)	normal	normal	normal	Aqua destillata	P _H	[H ⁺] normal etwa
	10	1	1			
	Essigsäure	Essigsäure	Natriumacetat			
	ccm	ccm	ccm	ccm		
0			2,0	18,0	> 6,2	< 0,6 · 10 ⁻⁶
1	0,63		2,0	17,37	6,2	0,6 · 10 ⁻⁶
2	1,25		2,0	16,75	5,9	1,2 · 10 ⁻⁶
3	2,5		2,0	15,5	5,6	2,5 · 10 ⁻⁶
4	5,0		2,0	13,4	5,3	5,0 · 10 ⁻⁶
5		1,0	2,0	17,0	5,0	10,0 · 10 ⁻⁶
6		2,0	2,0	16,0	4,7	2,0 · 10 ⁻⁵
7		4,0	2,0	14,0	4,4	4,0 · 10 ⁻⁵
8		8,0	2,0	10,0	4,1	8,0 · 10 ⁻⁵
9		16,0	2,0	2,0	3,8	16,0 · 10 ⁻⁵

[H⁺] bedeutet die H⁺-Ionenkonzentration. P_H ihren dekadischen Logarithmus. Außer diesen Acetatessigsäuregemischen wurden zur Herstellung noch höherer Säuregrade reine Salzsäurelösungen verwendet.

Die Zeichen für diese Standardlösungen sind folgende:

$$10) = \frac{\text{normal}}{100} \text{ HCl}$$

$$11) = \frac{\text{normal}}{10} \text{ HCl}$$

$$12) = \text{normal HCl}$$

$$13) = 10\text{normal HCl}$$

Die Röhrchen, in denen die Lösungen 10), 11), 12) und 13) im Verhältnis 1 : 12 enthalten sind, verhalten sich natürlich anders als die Röhrchen, denen die Acetatessigsäuregemische zugesetzt sind, denn die 12fache Verdünnung der Acetatregulatorgemische ändert die Wasserstoffionenkonzentration kaum, während die 12fache Verdünnung der Salzsäurelösungen die Wasserstoffionenkonzentration um annähernd das 12fache herabsetzt. Die Salzsäurelösungen schaffen außerdem noch eine Komplikation: Während nämlich die Reihe der Natriumacetatessigsäuregemische den Vorteil hat, daß sie sich im wesentlichen nur in bezug auf die [H⁺]- und [OH⁻]-Ionenkonzentration unterscheidet, während dagegen die Natrium- und die Acetationenkonzentration sich nur unwesentlich ändert, ändert sich bei den Salzsäurelösungen mit der [H⁺]-Ionenkonzentration auch die Konzentration der Chlorionen, die, wie wir später sehen werden, eine erhebliche Nebenwirkung äußern können. Die zugesetzten Salze ändern nur in sehr hohen Konzentrationen die Wasserstoffionenkonzentration, jedoch ist diese Änderung, wie später durch

Stichprobe gezeigt werden wird, nie so groß, daß sie die Deutung der Tabellen wesentlich zu beeinflussen imstande ist.

Das dialysierte und denaturierte Serumalbumin wurde in folgender Weise hergestellt:

Hammelserum wurde in Schleicher-Schüllschen Dialysierhülsen acht Tage gegen häufig gewechseltes destilliertes Wasser dialysiert. Die Serumsalze waren dann genügend herausdiffundiert und die Globuline ausgefallen. Von der auf diese Weise salzfrei gemachten Serumalbuminlösung wurden dann 5 ccm in 45 ccm siedendes destilliertes Wasser eingespritzt und dann abgekühlt, so daß eine opake Flüssigkeit entstand, die nach Abkühlen versuchsfertig war.

Der Einfluß von höheren Konzentrationen von Kaliumjodid, Natriumchlorid und Ammoniumsulfat auf die Flockung von denaturiertem Serumalbumin bei verschiedenen Aciditäten. (Tabelle I.)

Wie die Versuchstabelle I zeigt, verschiebt Kaliumjodid bei steigenden Konzentrationen bis zu 90% die Flockungszone des Serumalbumins mehr und mehr nach der sauren Seite, ohne je eine wesentliche Verbreiterung der Fällungszone herbeizuführen. Ganz andere Verhältnisse finden wir beim Natriumchlorid. Bei mittleren Konzentrationen ist die Flockung derartig gehemmt, daß abgesehen von dem später zu besprechenden Röhrchen nirgends eine Flockung erscheint — vom Röhrchen 13 sei zunächst abgesehen. Erst wenn wir die Natriumchloridkonzentration bis auf 7% (1,2 normal) steigern, erscheint wieder eine Flockung. Dies neu auftretende Flockungsoptimum ist aber wesentlich nach der sauren Seite hin verschoben. Bei weiterer Konzentrationssteigerung verbreitet sich dies Flockungsoptimum stark nach der weniger sauren Seite, und die Flockung tritt schneller auf. Ähnlich ist der Befund beim Ammoniumsulfat. Die Flockung, die bei mittleren Konzentrationen nicht sichtbar ist, taucht bei hoher Konzentration im sauren Gebiet auf, um sich dann bei weiterer Konzentrationssteigerung noch stärker und intensiver zu verbreitern, als dies beim Natriumchlorid der Fall ist.

Die Flockungserscheinungen des denaturierten Serumalbumins bei steigenden Konzentrationen der Kaliumneutralsalze. (Tabelle II.)

Um bessere Vergleichsmöglichkeiten für die Anionenwirkung zu haben, werden von jetzt ab nur Salze des gleichen Kations mit verschiedenen Anionen verglichen, zunächst die Salze des Kaliums. Sehen wir zunächst wieder von dem Röhrchen 13 ab, dessen hoher Cl-Gehalt Komplikationen bedingt. Die Tabelle II zeigt, daß bis zu den höchsten Konzentrationen hinauf das Jodid und das Bromid das Flockungsoptimum mehr und mehr nach der sauren Seite verschieben, ohne je die Flockungszone zu verbreitern oder die Flockung merklich stärker zu beschleunigen. Ganz anders wirkt das Chlorid. Bei mittleren Konzentrationen ist das Flockungsoptimum unsichtbar; es taucht erst bei einer 0,54 normalen Lösung in einem Röhrchen mit stärker saurer Reaktion wieder auf und wird bei steigender Konzentration (1,08 normal) noch weiter nach der sauren Seite verschoben. Bei 1,4 normaler Lösung tritt die Verbreiterung der Flockungszone auf, die bei weiterer Konzentrationssteigerung noch mehr zunimmt. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Kaliumsulfat mit dem Unterschied, daß die Verbreiterung der Flockungszone sich schon bei 0,72 normaler Lösung bemerkbar macht. Bei Kaliumsulfat sind leider keine höheren Konzentrationen zu verwenden, da eine 0,72 normale Lösung schon gesättigt ist.

Wir haben also bisher gesehen, daß Bromid und Jodid das Flockungsoptimum mit steigender Konzentration kontinuierlich mehr und mehr nach der sauren

Tabelle I.

Standardlösungen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	13
Kontrollreihe mit destilliertem Wasser.										
2,5% Natriumchlorid (0,43 normal)	0	0	++	+++	0	0	0	0	0	0
4,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++
5,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++
7,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++
10,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++
30,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++
						+++	+++	+++	+++	
Kontrollreihe mit destilliertem Wasser.										
0,6% Kaliumjodidlösung (0,036 normal)	0	0	++	+++	+	0	0	0	0	0
3,0% "	0	0	+	+++	+	0	0	0	0	0 ²⁾
9,0% "	0	0	0	+++	+	0	0	0	0	0
30,0% "	0	0	0	0	0	0	+++	+++	f, Fl.	+++
90,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	+++
									+++	+++
Ammoniumsulfat (0,38 normal)										
5,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 ²⁾
15,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

¹⁾ Nach 20 Minuten ++. ²⁾ Nach 10 Minuten +++.

Seite verschieben, ohne auch bei höchsten Konzentrationen eine Verbreiterung oder merklich zunehmende Beschleunigung der Flockung hervorzurufen. Im Gegensatz dazu verhalten sich die Chloride und Sulfate. Bei niederen Konzentrationen verschieben sie, wie die Arbeit von Michaelis und Rona gezeigt hat, das Flockungsoptimum des salzfreien denaturierten Serumalbumins ein wenig nach der sauren Seite; bei etwas höheren Konzentrationen hemmen sie die Flockung bereits derart, daß das Flockungsoptimum gänzlich unsichtbar wird, und wir seine Lage nicht feststellen können. Bei weiterer Konzentrationssteigerung erscheint das Flockungsoptimum wieder und wesentlich nach der sauren Seite verschoben, und wir wissen nicht, ob es, ebenso wie es bei den Jodiden und Bromiden der Fall war, in den mittleren Konzentrationen kontinuierlich nach der sauren Seite sich verschoben hat, bis es jetzt an dieser anderen Seite wieder auftaucht, oder ob das Flockungsoptimum, das wir bei höherer Sulfat- und Chloridionkonzentration wiederfinden, eine prinzipiell neue Erscheinung darstellt. Um den Verlauf des Flockungsoptimums bei mittleren Sulfat- und Chloridionkonzentra-

Tabelle II.

Standardlösungen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Kontrollreihe mit destilliertem Wasser	0	0	++	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,65% Kaliumjodidlösung 0,086 normal	0	0	+	+++	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4,0% "	0	0	0	0	0	++	+++	+++	+++	+++	+++	(+)	0	+++
90,0% "	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1,25% Kaliumbromid 0,1 normal	0	0	0	++	+++	+	0	0	0	0	0	0	0	0
2,5% "	0	0	0	0	0	+++	++	+	0	0	0	0	0	+
6,25% "	0	0	0	0	0	(+)	++	++	++	(+)	0	0	(+)	+++
12,5% "	0	0	0	0	0	0	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
25,0% "	0	0	0	0	0	0	0	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
0,8% Kaliumchlorid 0,11 normal	0	0	0	0	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1,6% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(+1)
8,0% "	0	0	0	0	0	0	+	++	++	(+)	0	0	0	+++
10,6% "	0	0	0	0	0	0	0	0	++	++	0	0	0	+++
21,2% "	0	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
32% "	0	0	0	0	0	0	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
0,15% Kaliumsulfat 0,000 normal	0	0	(+)	+++	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3,12% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6,25% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(+)	0	0	0	(+12)
8,3% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(+)	(+)	0	0	+++
12,5% "	0	0	0	0	0	0	0	(+)	+	++	(+)	0	0	+++

1) Erst nach längerer Zeit Trübung aufgetreten.

2) Trübung erst nach 20 Minuten.

tionen zu ermitteln, wurden die Untersuchungen auf Caseinlösungen ausgedehnt, da das Casein in dieser Richtung den Vorteil hat, daß eine stärkere Flockungshemmung durch Sulfate und Chloride sich nicht bemerkbar macht.

Die Anionenwirkung auf die Flockung von Casein bei verschiedener Acidität bei steigenden Salzkonzentrationen. (Tabelle III.)

Bei diesen Versuchen wurden Essigsäure und Natriumacetatlösungen gesondert zu jedem einzelnen Röhrchen zugesetzt, und zwar zunächst die nötige Menge Essigsäure; dann wurde auf 2 ccm mit destilliertem Wasser aufgefüllt; hierzu kamen 2,5 ccm der entsprechenden Salzlösung und zuletzt die Natriumacetatlösung, die gleichzeitig 1%₁₀₀ Casein Hammarsten mitgelöst enthielt. Das Casein ist nämlich auf diese Weise am besten in Lösung zu bringen. Es wurde 0,1 g Casein in 100 ccm $\frac{1}{10}$ normal Natriumacetat gelöst. Es wurden von dieser Casein-Natriumacetatlösung 0,5 ccm zu jedem Röhrchen der Reihe zugesetzt, nachdem die entsprechenden Mengen Essigsäure, destilliertes Wasser und Salzlösung in die einzelnen Röhrchen hineingetan waren. Nach dem Mischen wurde stark geschüttelt, da sich bei Casein sonst leicht irreversible Fällungen ergeben. Es ist bei den Versuchen mit Casein zu berücksichtigen, daß in der endgültigen Versuchslösung nicht $\frac{10}{12}$ Salzlösung wie bei der Versuchsanordnung mit Serumalbumin, sondern $\frac{5}{12}$ Salzlösung enthalten ist.

Bei Ammoniumchlorid, dessen Sättigungskonzentration bei Laboratoriumstemperatur 30% kaum überschreitet, mußte ich infolgedessen, um in der endgültigen Versuchslösung etwa 30% Gehalt zu haben, entsprechende Menge Salz ungelöst zusetzen, und dann nach Zusatz von Essigsäure bis auf 4,5 ccm mit destilliertem Wasser auffüllen.

Es entspricht also die Acidität von Röhrchen 1 im Caseinversuch der Acidität von Röhrchen 2 in den Serumalbuminuntersuchungen usw. bis zu Röhrchen 9.

Da in $\frac{\text{normal}}{1000}$ Salzsäure sich Casein überhaupt nicht löste, wurde die Aciditätsreihe nicht mehr weiter nach der sauren Seite ausgedehnt. Aus den Caseinversuchen — siehe Tabelle III — ergibt sich, daß sowohl das Ammoniumsulfat wie auch das Ammoniumchlorid, die bei niederen Konzentrationen das Flockungsoptimum nur sehr wenig in das saure Gebiet verschieben, dies bei steigenden Konzentrationen mehr und mehr tun; bis bei noch höheren Konzentrationen eine starke Verbreiterung der Flockungszone auftritt, die sich in das wesentlich weniger saure Gebiet erstreckt, und zwar ist die Verbreiterung außerordentlich viel stärker bei Ammoniumsulfat als bei Ammoniumchlorid. Das Ammoniumjodid zeigt selbst bei außerordentlich hohen Konzentrationen keine Spur von Verbreiterung, sondern verschiebt mit steigenden Konzentrationen immer weiter nach der sauren Seite. Man hat wohl eine gewisse Berechtigung zu dem Analogieschluß, daß auch beim denaturierten Serumalbumin die Chloride und Sulfate das Flockungsoptimum, wenn auch unsichtbar, mit steigender Konzentration mehr und mehr nach der sauren Seite zu verschieben, bis es bei weiter steigender Konzentration infolge der beginnenden Aussalzungerscheinung in einem sauren Gebiete wieder sichtbar wird. Es wäre demnach die Tatsache, daß die Aussalzung durch die Neutralsalze der Alkalien gerade im sauren Gebiete am ausgiebigsten verläuft, im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß die Anionen dieser Salze stärker adsorbierbar sind, als die Kationen und infolgedessen das Aussalzungsoptimum mit dem leicht nach der sauren Seite verschobenen Flockungsoptimum des Eiweiß, wie es die Versuche, von Michaelis und Rona für niedere Konzentrationen festgestellt haben, wesentlich ähnlich ist. Wenn diese Auffassung stimmen würde, müßte sich bei Salzen, die das Flockungsoptimum bei niederen Konzentrationen nach der alkalischen Seite ver-

Tabelle III.

Röhrennummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
normal 10 Natriumacetat (0,1% Casein) cem	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
normal 100 Essigsäure cem	0,31	0,62	0,125	0,25	0,5	1,0	2,0	0,4	0,8	2,0
normal 10 Essigsäure cem								(+)	0	0
normal Essigsäure cem	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Aqua destillata ad cem										
+ je 2,5 cem Aqua destillata	0	0	0	+	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
+ je 2,5 cem 0,6% Ammonsulfat 0,046 normal	0	0	0	+	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
+ je 2,5 cem 1,5% "	0	0	0	+	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
+ je 2,5 cem 3,8% "	0	0	0	+	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
+ je 2,5 cem 7,6% "	0	0	0	0	(+)	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
+ je 2,5 cem 15,2% "	0	0	0	0	((+))	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
+ je 2,5 cem 30,4% "	++	++	++	++	((++))	++++	++++	++++	++++	++++
+ je 2,5 cem 80,0% "	++	++	++	++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
+ je 2,5 cem Aqua destillat.	0	0	0	++	+++++	+++++	++	(+)	0	0
+ je 2,5 cem 0,6% Ammoniumchlorid 0,11 normal	0	0	0	+	+++++	+++++	+++++	++++	(+)	0
+ je 2,5 cem 1,5% "	0	0	0	+	+++++	+++++	+++++	++++	(+)	(+)
+ je 2,5 cem 3,0% "	0	0	0	0	++++	+++++	+++++	++++	++++	++++
+ je 2,5 cem 6,0% "	0	0	0	0	++	++++	+++++	++++	++++	++++
+ je 2,5 cem 15,0% "				0	((++))	++++	+++++	++++	++++	++++
+ je 2,5 cem 30,0% "				0	0	(+)	++	++++	++++	++++
+ je 1,5 cem Ammonchlorid + Aqua destillat. ad. 2,5				0	0	0	++	++++	++++	++++
+ je 2,5 cem 10,0% Ammoniumjodid 0,9 normal				0	0	(+)	++	++++	++++	++++
+ je 2,5 cem 20,0% "				0	0	0	0	(+)	+++	+++
+ je 2,5 cem 50,0% "				0	0	0	0	0	(+)	++
+ je 2,5 cem 100,0% "				0	0	0	0	0	0	+
+ je 2,5 cem Aqua destillat.				++	+++++	+++++	+++++	+++++	0	0
+ je 2,5 cem 0,7% Kupferchlorid				+++	+++++	+++++	(+)	0	0	0
+ je 2,5 cem 1,4% "				+++	+++	+++	0	0	0	0
+ je 2,5 cem 3,5% "				++++	+++++	++++	0	0	0	0
+ je 2,5 cem 4,9% "				++++	+++++	++++	0	0	0	0
+ je 2,5 cem 7,0% "				++++	+++++	++++	++++	0	0	+

Anmerkung: Die schwarze Umrahmung bei dem Ammonsulfatversuch soll das Flockungsoptimum betonen.

schieben, bei denen also vermutlich eine Eiweißsalzbildung mit den Kationen im Vordergrund steht, von diesem alkalischen Gebiet aus eine Verbreiterung der Flockungszone zeigen, wenn man zu höheren aussalzenden Konzentrationen übergeht. Das heißt: Ein Aussalzungsoptimum müßte bei solchen Salzen auch in einem weniger sauren Gebiet liegen. Die Daten der Kupferchloridwirkung in Tabelle III sprechen in diesem Sinne. Geht man nämlich von einer 5proz. zur 7proz. CuCl_2 -Lösung über, so verbreitert sich die Flockung auch von dem nach der alkalischen Seite verschobenen Flockungsoptimum aus. Außerdem tritt allerdings noch eine zweite Flockung im stärker sauren Gebiet auf. Welcher Art diese ist, läßt sich ohne weitere Untersuchungen schwer ermitteln.

Vielleicht macht sich bei diesem Säuregrad doch wieder die gegenüber dem Kupferkation bisher zurückgetretene Wirkung des Chloranions auf das Säure-eiweiß bemerkbar.

Die Flockung des denaturierten Serumalbumins bei verschiedenen $[\text{H}^+]$ -Ionenkonzentrationen durch steigende Konzentrationen von Ammoniumsalzen (Tabelle IV).

Die Versuche mit Serumalbumin wurden auch auf die Salze des Ammoniums ausgedehnt, da diese in Wasser bis auf das Bromid eine hohe Löslichkeit zeigen und darum geeignet sind, an manchen Stellen die Verhältnisse noch deutlicher zu beleuchten. Auch hier sehen wir die gleichen Verhältnisse wie bisher. Das Rhodanid und Jodid verschieben das Flockungsoptimum mit steigender Konzentration mehr und mehr nach der sauren Seite, ohne auch bei höchsten Konzentrationen eine Verbreiterung der Flockungszone zu zeigen. Das Chlorid und Sulfat dagegen, das bei mittleren Konzentrationen so stark hemmt, daß das Flockungsoptimum nicht sichtbar ist, verbreitert das Flockungsoptimum bei höherer Konzentration sehr erheblich, und zwar ist dies bei dem bei niederen Konzentrationen stärker hemmenden Sulfat noch stärker der Fall als bei dem Chlorid. Daß die Verbreiterung, die sich beim Übergang von der 26proz. zur 38proz. Ammoniumsulfatlösung von Röhrchen 7 zu Röhrchen 0 zeigt, nicht nur auf Veränderung der Wasserstoffionenkonzentrationen durch die Ammoniumsulfatlösung im Röhrchen 0 vorgetäuscht wird, zeigt die Messung der Wasserstoffionenkonzentrationen, die im Röhrchen 7 bei der 26proz. Lösung $p_{\text{H}} = 4,07$, für das Röhrchen 0 bei 38proz. Ammoniumsulfatlösung $p_{\text{H}} = 4,89$ ergibt, also eine über viermal so geringe Acidität.

Daß die Verbreiterung der Flockungszone auch bei Berücksichtigung der veränderten Wasserstoffionenkonzentration bei dem Übergang von 26proz. zu 38proz. Ammoniumsulfatlösung relativ viel erheblicher ist als bei dem doch viel größeren Sprung von 11proz. zu 33proz. Ammoniumchloridlösung, zeigt die Tatsache, daß Röhrchen 9 bei 11proz. Ammoniumchloridlösung eine p_{H} von 3,49 zeigt, während Röhrchen 6 bei 33proz. Ammoniumchloridlösung eine p_{H} von 4,18 zeigt. Eine 11proz. Ammoniumchloridlösung in Röhrchen 11 zeigt eine $p_{\text{H}} = 1,94$.

Wir haben also verschiedentlich gesehen, daß das wieder auftauchende Flockungsoptimum zwar stark nach der sauren Seite verschoben ist, aber durchaus noch nicht immer die extremste Wasserstoffionenkonzentration erreicht hat.

In den meisten Fällen wird aber bei dieser Konzentration und meist bei noch niedrigeren Konzentrationen ein Flockungsoptimum beim Röhrchen 13 beobachtet, dessen Wesen zunächst etwas aus dem Rahmen der anderen Erscheinungen herauszufallen scheint, besonders wenn wir bedenken, daß die Flockung in den Röhrchen 11 und 12 nicht auftritt, obwohl diese doch eine geringere Wasserstoffionenkonzentration haben als das Röhrchen 13 und das geläufige Flockungsoptimum noch nicht einmal die Acidität des Röhrchens 11 erreicht hat. Berücksichtigen wir

Tabelle IV.

Standardlösungen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0,24% Ammoniumrhodanid 0,04 normal	0	0	0	0	0	(+)	++	+++	(+)	(+)	0	0	0	0
0,48% "	0	0	0	0	0	0	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2,0% "	0	0	0	0	0	0	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5,0% "	0	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
15% "	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
25% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+++
75% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+++
0,8% Ammoniumjodid	0	0	0	0	0	0	0	++	+++	+++	++	0	0	0
4,0% " 0,25 normal	0	0	0	0	0	0	0	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
7,4% "	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	+++	+++
20,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	+++	+++
40,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++	+++	+++	+++	+++
80,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++	+++	+++	+++
1,1% Ammoniumchlorid 0,25 normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,25% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(+)
6,1% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(+)
11,0% "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	++	0	+	+++
33,0% "	0	0	0	0	0	0	(+)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
9,5% Ammoniumsulfat	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13,0% " 0,48 normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
26,0% "	0	0	0	0	0	0	0	(+)	++	++	0	0	0	+++
38,0% "	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

1) Nach einer halben Stunde zeigt sich erst diese Spur von Trübung.

jedoch folgende Tatsachen: Es genügt bereits eine 1,4 normale Kaliumchloridlösung, um eine Flockungssteigerung im Sinne einer Verbreiterung der Flockungszone hervorzurufen, ja, es ist sogar eine 0,54 normale Kaliumchloridlösung in stande, die Flockungshemmung zu überwinden. Ferner spielt offenbar das Chlorion und nicht das Kaliumion bei diesen Aussalzungserscheinungen die Hauptrolle; denn es müßte ja sonst auch als Kaliumjodid bei den angewendeten höheren Konzentrationen aussalzend im Sinne einer Verbreiterung der Flockungszone wirken, was ja nicht der Fall ist.

Im Hinblick auf diese Tatsachen ist es nicht unwahrscheinlich, daß in Röhren 13 mit einer etwa normalen Salzsäurelösung die hohe Konzentration der Chlorionen sich sehr wohl im Sinne einer Aussalzung bemerkbar machen kann, während im Röhren 12 die Chlorionenkonzentration nur $\frac{1}{10}$ so stark ist und darum einer viel stärkeren Ergänzungswirkung der Chlor- bzw. Sulfationen der zugesetzten Salzlösung bedarf. Dem Wesen nach kann also die Ausflockung im Röhren 13 sehr wohl in die durch die hohe aussalzend wirkende Konzentration der Chlorionen verbreiterte Flockungszone des durch die Anionen in das saure Gebiet verschobenen Flockungsoptimums hineingehören. Diese Wirkung der Chlorionen der Salzsäure gehört wohl unter anderem, zu der besonders von Pauli beschriebenen Erscheinung, daß höhere Konzentrationen von Salzsäure die Viscosität und Hydratation von Eiweißlösungen verringern. Salzzusatz vermindert die Viscosität dann noch weiter¹⁾.

Rückblick.

Es hat sich also die Vermutung bestätigt, daß bei Anwendung höherer Konzentrationen gerade das in verdünnten Lösungen am stärksten flockungshemmende Sulfat- und danach das Chloridanion am stärksten die Flockung begünstigen und so die Hofmeistersche Reihe auch beim Serumalbumin zur Geltung kommt. Dieser scheinbare Gegensatz läßt sich vielleicht so verstehen, daß das Sulfation und das Chlorion in seiner Bindung an Eiweiß seine wasseranziehenden Kräfte beibehält und so die Hydratation des Eiweißsalzes erhöht. Bei steigenden Sulfat- bzw. Chloridionenkonzentrationen macht sich aber auch die Wasseranziehung der nicht an Eiweiß gebundenen gelösten Sulfat- und Chloridionen mehr und mehr bemerkbar, so daß sie dem Eiweißsulfat schließlich das zur Lösung notwendige Wasser streitig machen und so die Flockungshemmung zunächst nur im Flockungsoptimum überwinden. Bei weiterer Konzentrationssteigerung wirken sie dann so stark aussalzend, daß sie die Flockungszone mehr und mehr verbreitern.

Daß die Zurückdrängung der Dissoziation der Eiweißsulfate bzw. Chloride durch steigenden Sulfatzusatz nicht zur Erklärung der Aussalzung allein genügt, zeigt die Arbeit von Loeb²⁾, der nachwies, daß Gelatine bei steigendem Salzsäure- und auch Schwefelsäurezusatz ein Quellbarkeits-, Viscositäts- und Dispersitätsoptimum überschreitet, obwohl die Ionisation der Gelatine, wie Leitfähigkeitsmessungen er-

¹⁾ Pauli und Handowski, Biochem. Zeitschr. **18**, 346.

²⁾ Journ. of general physiol. Sept. 1918, Bd. 1 u. ff.

gaben, weiter zunimmt. Es steht also die Wasserentziehungswirkung hier wohl im Vordergrund.

Durch die vorliegenden Untersuchungen ist außerdem die Vermutung nahegelegt, daß, wie beim Casein, so auch beim Serumalbumin, das Flockungsoptimum mit steigender Alkalineutralsalzkonzentration mehr und mehr in ein Gebiet höherer Acidität verschoben wird, bis zur Lage des Aussalzungsoptimums.

Die allgemein beobachtete Tatsache, daß die Neutralsalze bei extrem saurer Reaktion am besten aussalzen, wäre also auf die Verschiebung des Flockungsoptimums durch die stärker adsorbierbaren Anionen der Alkalineutralsalze nach der sauren Seite zurückzuführen. Salze wie Kupferchlorid, bei denen, wie die Verschiebung des Flockungsoptimums nach der weniger sauren Seite zeigt, die Kationen noch stärker zur Eiweißsalzbildung neigen, haben dagegen auch ein Aussalzungsoptimum in einem alkalischeren bzw. weniger sauren Gebiet.

Es läßt sich also die Beeinflussung der Ausflockung von Eiweißkolloiden durch Salze einerseits auf ihre verschiedenen elektrisch polaren Wechselwirkungen, für die vielleicht eine Parallele zur Adsorption der Ionen durch Kohle besteht, andererseits auf ihre verschiedene Wasseranziehungskraft zurückführen.

Herrn Professor L. Michaelis, der mich bei dieser Arbeit in liebenswürdigster Weise mit Rat und Tat unterstützte, möchte ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen.

Der Verlauf der Kreatininausscheidung im Harn des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Muskelarbeit.

Von
Wilhelm Schulz.

(Aus dem Physiologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster [Direktor: Prof. Dr. R. Rose mann].)

(Eingegangen am 4. Oktober 1920.)

A. Einleitung.

Während uns für eine Reihe von Harnbestandteilen, z. B. für die Ausscheidung des Stickstoffs¹⁾, der Harnsäure²⁾, der Phosphorsäure³⁾ und des Chlors⁴⁾ ausführliche Arbeiten vorliegen, die den Verlauf der Ausscheidung während der einzelnen Stunden des Tages behandeln, sind die Untersuchungen bezüglich des Kreatininstoffwechsels in dieser Hinsicht noch sehr unvollkommen. Denn die früheren Untersucher zogen nur die Gesamttagesausscheidung unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen in Betracht, oder sie untersuchten wie Klercker⁵⁾, Shaffer⁶⁾ Pekelharing⁷⁾ Hoogenhuyze⁸⁾ und Verploegh, deren Resultate noch ausführlich an anderer Stelle zu besprechen sein werden, die Größe der Ausscheidung zwar auch im Verlauf des Tages, aber doch nur sehr unzureichend, da einerseits die Ausdehnung ihrer Versuche zu kurz oder die Wahl der Zeitabschnitte, in denen sie an den einzelnen Tagen den Harn untersuchten, zu unregelmäßig sind, als daß sich etwaige Gesetzmäßigkeiten erkennen ließen, und da andererseits die Analyse des Harns in zu großen Perioden erfolgte, so daß das Ergebnis durchaus kein richtiges Bild von dem wirklichen Verlauf der Kreatininausscheidung zu geben braucht. Denn es wäre z. B. denkbar, daß innerhalb zu großer Zeiträume die Ausscheidung beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist. Bei der Untersuchung in größeren Zeitabständen würden wir dieselben aber gar nicht bemerken, sondern wir würden einfach Interferenzwerte aus dem ausgeschiedenen Maximum und Minimum erhalten. Ferner wäre es z. B. möglich, daß Einflüsse, die eine Vermehrung der Kreatininausscheidung zur Folge haben, durch nachfolgende Minimalausscheidungen wieder ausgeglichen werden, so daß die Gesamtausscheidung durchaus nicht das Durchschnittsmaß zu überschreiten braucht, ja sogar unter demselben bleiben kann. Wir würden daher bei der Wahl

zu langer Zeitabschnitte nicht imstande sein, die tatsächliche Wirkung derartiger Einflüsse zu erkennen und würden so ein von der Wirklichkeit völlig verschiedenes Bild von dem Verlauf und der Beeinflussung der Ausscheidung erhalten.

B. Die Versuche.

1. Versuchsanordnung.

Ich untersuchte daher auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Rosemann im Physiologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster die Tagesausscheidung in zweistündigen Perioden. Es ist möglich, daß eine Untersuchung in einstündigen Abschnitten noch zweckmäßiger wäre, doch sie ist nur schwer durchführbar; denn schon das zweistündige Harnentleeren ist nicht immer, besonders bei spärlicher Diurese, ohne Schwierigkeiten zu bewerkstelligen. Zudem sind von einer Reihe von Untersuchern in denselben Perioden ähnliche Versuche mit andern Harnbestandteilen ausgeführt worden, nämlich von Rosemann¹⁾ über die Stickstoffausfuhr, von Roeske³⁾ über die Phosphorsäureausscheidung und von Tomaschny²⁾ über die Harnsäureausscheidung. Herrmannsdorfer⁴⁾ untersuchte die Chlorausscheidung ebenfalls in zweistündigen Zeitabschnitten, soweit die Art seiner Untersuchungen nicht eine Harnentleerung in kürzeren Intervallen notwendig machte. Somit erscheint es auch vom praktischen Standpunkt aus geboten, diese Perioden beizubehalten, um diese Ergebnisse untereinander vergleichen zu können. Für die Harnentleerung halte ich es noch für wichtig, auf die Tatsache hinzuweisen, daß mitunter bei vermindertem Blasen-tonus das Gefühl des Harndranges nachläßt, ohne daß die Blase völlig entleert ist. Auf diese Schwierigkeiten macht auch Shaffer aufmerksam mit den Worten: „It is by no means an easy matter without some practice to empty the bladder completely, especially at frequent intervals.“ (S. 6.) Auch Rosemann (S. 345) gibt an, daß „nicht zu selten das Gefühl, daß die Blase völlig leer ist, schon eintritt, obwohl noch eine nicht unbeträchtliche Menge Harn zurückgehalten ist, die erst bei einige Augenblicke fortgesetzten Bemühungen entleert wird.“ Doch läßt sich ein hierdurch möglicher Fehler bei genügender Aufmerksamkeit leicht vermeiden. Daß man bei der Defäkation keinen Harn verlieren darf, ist selbstverständlich; am besten legt man dieselbe an das Ende einer Periode. Die während des Tages gelassenen Urinmengen wurden sogleich nach dem Erkalten colorimetrisch bestimmt, um jede Bakterienwirkung völlig auszuschließen. Der Harn von abends 7 Uhr bis morgens 7 Uhr wurde erst morgens untersucht. Durch Kontrollversuche überzeugte ich mich, daß in dieser Zeit noch keine Veränderung stattgefunden haben konnte.

So ergaben z. B. 5 ccm Urin colorimetrisch 8 mm Flüssigkeitssäule, nach 12 Stunden erhielt ich dasselbe Ergebnis; ein andermal bekam ich bei 10 ccm Harn 5,2 mm Flüssigkeitssäule, nach 12 Stunden hatte ich in genügender Übereinstimmung 5,1 mm. Von morgens 7 Uhr bis abends 11 Uhr wurde der Urin in zweistündigen Perioden entleert, während der Nachtharn von abends 11 Uhr bis morgens 7 Uhr im ganzen untersucht und dann für zwei Stunden die Durchschnittsausscheidung berechnet wurde. — Um eine Grundlage für die weiteren Untersuchungen zu haben, untersuchte ich zunächst die normale Tagesausscheidung und schloß hieran einige Versuchsreihen an, um etwaige Einflüsse auf den Verlauf der Ausscheidung festzustellen. Weiterhin untersuchte ich dann den Verlauf der Kreatininausscheidung während einiger Hungertage, an denen ich weder Nahrung noch Getränke zu mir nahm. Besonders eingehend untersuchte ich zum Schluß den Einfluß der Muskeltätigkeit, da gerade in dieser Hinsicht die Untersuchungen früherer Forscher zu den entgegengesetztesten Ergebnissen geführt haben. Bezüglich der Lebensweise sei noch bemerkt, daß ich mich vollständig jeder Fleischnahrung enthielt, um die exogene Herkunft des Kreatinins ganz auszuschließen.

Auch der Genuß von Alkohol wurde strengstens vermieden, da der Einfluß desselben auf die Kreatininausscheidung nach den Untersuchungen von Hoogenhuyze⁹⁾ und Verploegh unverkennbar ist.

2. Untersuchungsmethode.

Zur quantitativen Bestimmung wurde die Folin'sche Methode gebraucht, die ja seit 1904 die älteren Methoden vollständig verdrängt hat. Sie beruht auf der Reaktion des Kreatinins mit alkalischer Pikrinsäurelösung, die von Jaffe¹⁰⁾ zuerst aufgefunden wurde. Es entsteht „sofort, und zwar schon in der Kälte eine intensiv rote Färbung, die je nach der Konzentration der Lösung von Rot-Orange bis Dunkelblutrot variiert, sie nimmt in einigen Minuten noch erheblich zu“ (S. 399). Noch bei einer Verdünnung von 1 : 5000 nimmt das Kreatinin einen rötlichen Farbenton an, so daß die Reaktion als äußerst empfindlich anzusprechen ist. Die rote Farbe rührt her von der Reduktion der Pikrinsäure $C_6H_2(NO_2)_3OH$ zu Pikraminsäure $C_6H_2(NO_2)_2NH_2OH$. Wenige Tropfen einer anderen reduzierenden Substanz als Kreatinin, z. B. Schwefelammonium oder Ferrosulfat, geben in alkalischer Pikrinsäurelösung sofort dieselbe rote Farbe, Glykose und Harnsäure erst nach stundenlangem Stehen [vgl. Hoogenh. u. Verpl.⁹⁾]. Diese Jaffe'sche Reaktion wurde zu quantitativer Bestimmung von Folin^{11) 12)} ausgearbeitet, und es wurde so nicht nur eine sehr bequeme, sondern auch äußerst genaue Methode geschaffen, deren Exaktheit von einer großen Anzahl von Autoren, wie von van Hoogenhuyze und Verploegh, Benedikt und Myers, Shaffer, Levene und Kristeller, Leathes, Funaro, Kathkart, Gottlieb und Stangassinger, Rothmann, Lefmann, Dorner u. a. bestätigt wurde. Nach Folin ergeben „10 mg Kreatinin in 10 ccm Wasser gelöst die maximale Rotfärbung 5—10 Minuten nach Zusatz von 15 ccm 1,2 proz. Pikrinsäurelösung und 4—8 ccm 10 proz. Natronlauge. Die in dieser Weise erhaltene Lösung auf 500 ccm verdünnt, gibt eine Flüssigkeit, von der 8,1 mm in durchfallendem Licht genau dieselbe Farbe

hat wie 8 mm n/2-Kaliumbichromatlösung“. Die Methode führte ich so aus, wie Folin sie angibt: n/2-Kaliumbichromatlösung, die 24, 54 g in einem Liter enthält, wurde in das eine Colorimeterrohr gegossen und dieses auf genau 8 mm eingestellt. Um den colorimetrischen Gleichpunkt zu finden, füllte ich das 2. Rohr ebenfalls mit der Flüssigkeit und stellte auf gleiche Helligkeit ein. Die Flüssigkeitshöhe dieses zweiten Rohres darf nicht mehr als 0,1 mm von dem wahren Wert 8 mm abweichen, kann also 7,9 oder 8 oder 8,1 mm betragen. Die höchste zulässige Differenz zwischen zwei Beobachtungen ist 0,3 mm, was einem Analysenfehler von ca. 4% entspricht. Sodann füllte ich statt der Kaliumbichromatlösung in das zweite Colorimeterrohr die Harnlösung: 10 ccm Harn wurden in einem 500 ccm fassenden Meßkolben mit 15 ccm 1,2 proz. Pikrinsäurelösung und 5 ccm Natronlauge versetzt, geschüttelt und 5 Minuten ruhig stehengelassen. Dann wurde bis zur Marke 500 mit destilliertem Wasser aufgefüllt und die Lösung kräftig geschüttelt. Mit der filtrierten Lösung wurde das zweite Colorimeterrohr ausgespült, halb gefüllt und der colorimetrische Gleichpunkt mit der im anderen Rohr befindlichen Kaliumbichromatlösung bestimmt. Erhält man dann z. B. als Mittelwert aus mehreren Ablesungen 7 mm, so berechnet man den Kreatiningehalt in 10 ccm Harn nach der Formel $\frac{8,1}{7} \times 10 = 11,57$ mg. Die n/2-Kaliumbichromatlösung wurde aus chemisch reinem Material hergestellt, das durch mehrfaches Umkrystallisieren aus der Handelsware erhalten wurde.

Das verwendete Colorimeter war von der Firma Krüss in Hamburg gefertigt. Da ich bald bemerkte, daß die Temperatur einen merklichen Einfluß auf die Reaktion ausübte, nahm ich darauf Bedacht, alle verwendeten Flüssigkeiten bei Zimmertemperatur von 15–16° zu gebrauchen. Es ergaben z. B. 5 ccm Harn bei 15° eine Flüssigkeitsschicht von 10,5 mm, bei 25° nur 9,1 mm und bei 35° nur noch 8 mm. Auch van Hoogenhuyze⁸⁾ und Verploegh geben an, daß die Lösung durch Temperaturzunahme eine dunklere Färbung annimmt; eine Temperaturdifferenz von 2–3° fällt schon ins Gewicht. (Ohne nähere Angabe.) — Nach Folin¹¹⁾ sollen die Werte der colorimetrischen Bestimmung zwischen 5 und 13 mm Flüssigkeitssäule liegen, so daß in 500 ccm Flüssigkeit 7–15 mg Kreatinin enthalten sind. In Übereinstimmung mit van Hoogenhuyze⁸⁾ und Weber¹³⁾ wiederholte ich jedoch Bestimmungen, die 11 mm und mehr ergaben, mit einem entsprechend größeren Harnquantum, da dieselben stets Differenzen von 0,3 mm, die nach Möglichkeit zu vermeiden sind, oft noch mehr hatten. — Während nach Jaffe¹⁰⁾ die Intensität der Farbe „stundenlang unverändert bleibt“, haben genaue Messungen Folin's (ohne Zahlenangabe) ergeben, daß die Stärke der Färbung zwar während der ersten 10 Minuten unverändert sich erhält, nach einer halben Stunde jedoch schon merklich abgeschwächt ist, eine Angabe, die ich durch eigene Versuche bestätigen kann. Ich erhielt z. B. bei 2 ccm Harn 8,2 mm Flüssigkeitsschicht, nach 10 Minuten waren es ebenfalls 8,2 mm, nach 20 Minuten 8,5 mm, nach 30 Minuten schon 9,1 mm. Es ist daher notwendig, die Bestimmung innerhalb von 10–15 Minuten vorzunehmen. — Da die Harnlösung mitunter mehr oder weniger stark schäumte, ließ sich oft ein genaues Auffüllen der Meßflasche auf 500 ccm nicht durchführen. Ich untersuchte daher den Einfluß der Verdünnung und fand z. B. bei einer Auffüllung auf genau 500 ccm eine Flüssigkeitssäule von 10,4 mm, bei 502 ccm eine solche von 10,3 mm. Man sieht also, daß sogar eine so große Differenz von 2 ccm, wie sie in Wirklichkeit nie vorkommt, keinen Einfluß hat. — Da nach den Angaben von Folin¹¹⁾, Jaffe¹⁰⁾, Hoogenhuyze⁸⁾ und Verploegh die Acetonkörper die Jaffesche Reaktion stören, wurde besonders im Hunger mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge, welche bekanntlich mit Aceton eine burgunder-

rote Farbe geben, die sich auf Zusatz von Essigsäure noch vertieft, auf das Vorhandensein von Aceton geprüft. Es ließ sich nie nachweisen. Während die oben erwähnten Forscher den störenden Einfluß von Aceton nicht allzu hoch einschätzen, macht nach Klercker⁵⁾ die „Anwesenheit von Aceton in einer Kreatininlösung die Folinsche colorimetrische Methode völlig unbrauchbar. Das Aceton hat nämlich die Fähigkeit, eine schnelle Erblässung der roten Kreatinin-Pikrinsäurefarblösung zu bewirken“. Infolgedessen gelang es ihm nicht, bei Aceton enthaltendem Harn „zwei übereinstimmende Ablesungen zu machen; bei jeder folgenden Ablesung wurde die Höhe der Flüssigkeitssäule bedeutend höher gefunden“ (S. 52). — Daß auch die Folinsche Methode, wie alle optischen Methoden, nicht im strengsten Sinne als völlig exakt bezeichnet werden kann, ist ebenfalls schon von Klercker⁵⁾ hervorgehoben. Bei mir machte sich im Anfang stets die Art der Beleuchtung störend bemerkbar. Trotz einer Milchglasplatte als Reflektor gelang es mir bei direktem Sonnenlicht oft nicht, gleiche Farbenintensität zu erhalten. Auch in den späteren Nachmittagsstunden und bei dunklem Wetter überhaupt ließ sich die Einstellung bedeutend schwerer bewerkstelligen als in der Mittagszeit und bei klarem Himmel. Damit deshalb in dieser Hinsicht die Untersuchungen nicht wechselnden Einflüssen unterliegen, arbeitete ich stets bei verdunkeltem Fenster und ließ das Licht einer gleichmäßig helleuchtenden Gasglühlampe, deren Schein gegen die Augen hin abgeblendet war, die Milchglasplatte des Colorimeters beleuchten.

3. Umwandlung des Kreatins in Kreatinin.

Während wir den Kreatiningehalt des Harns mittels der Folinschen Methode auf bequeme und dabei sehr genaue Art und Weise bestimmen können, sind von dem Kreatin bisher keine charakteristischen Eigenschaften bekannt, die seinen direkten qualitativen und quantitativen Nachweis im Harn gestatten. Folin¹¹⁾ gibt als erster eine Möglichkeit an, den Kreatingehalt des Harns zu bestimmen, indem er das Kreatin durch Kochen mit Salzsäure in Kreatinin überführt. Die Differenz in der Größe des Kreatiningehaltes vor und nach dem Kochen läßt dann einen Rückschluß zu auf die Menge des vorhanden gewesenen Kreatins, da 1 mg Kreatinin 1,16 mg Kreatin entspricht. Doch die große Schwierigkeit liegt hier in der quantitativen Überführung des Kreatins in Kreatinin. Lefmann¹⁴⁾ hat wohl nicht mit Unrecht mit seiner Behauptung, daß „den Untersuchern die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin stets Schwierigkeiten bot“. Das zeigt schon die Tatsache, daß die verschiedenen Forscher verschiedene Säurekonzentrationen ausgeprobt haben, die für die quantitative Überführung am geeignetsten sein sollen. Folin¹¹⁾ und mit ihm Klercker⁵⁾, Lefmann¹⁴⁾ und Mellanby erhitzten den Harn mit der halben Menge $n/1\text{-HCl}$ 3 Stunden auf 90° oder dem kochenden Wasserbade, Baur und Barschall mit $1/3$ Volumen Normalsalzsäure. Rothmann hält ebenso wie Gottlieb und Stangassinger eine Konzentration von 2,2% HCl am vorteilhaftesten, eine Methode, mit der Lefmann¹⁴⁾ jedoch für die gesamte Kreatininmenge sogar noch geringere Werte erzielt als für das präformierte Kreatinin allein. Benedict und Myers¹⁵⁾ bedienen sich der gleichen Menge $n/1\text{-HCl}$ und erhitzen eine Viertelstunde im Autoklaven auf ca. 117° , Pekelharing¹⁶⁾ wiederum setzt den Harn mit 2 Volumen Normalsalzsäure $1/2$ Stunde einer Temperatur von 115° aus. Jaffe erhielt bei 3stündigem Stehen der Lösung mit 2—2,5% HCl auf dem kochenden Wasserbade mit folgendem Eindampfen zur Trockne eine Umwandlung von 94,3%. Hoogenhuyze⁸⁾ und Verploegh kochen zur Umwandlung des Kreatins in Kreatinin den Harn mit der doppelten Menge Normalsalzsäure 3 Stunden auf dem Wasserbade in einem Gefäß mit Rückflußkühler; beim Erhitzen mit der doppelten Menge $n/1\text{-Salzsäure}$ im Autoklaven

auf 117°C $\frac{1}{2}$ Stunde lang wurde ebenfalls „praktisch alles Kreatin in Kreatinin umgewandelt“. Ich benutzte zunächst die Methode von Dorner¹⁷⁾, der Kreatinlösungen mit 2 Volumen Normalsalzsäure 3—4 Stunden erhitzte und eine Umwandlung von 85—100% erhielt. Doch wenn schon Dorner angibt, „daß der Urin manchmal nach der Behandlung mit HCl geringere Kreatininwerte als ursprünglich zeigte, ohne daß Aceton vorhanden gewesen war“, so kann ich diese Beobachtung vollauf bestätigen. Die in der Tabelle angegebenen Werte sind deshalb mit der Folinschen Methode erhalten: Ich erhitzte die entsprechende Menge Harn mit dem halben Volumen Normalsalzsäure in einem Becherglase 3 Stunden auf dem Wasserbade. Zur Trockne wurde nie eingedampft, da dann stets Verluste an Gesamtkreatinin eintraten. Nach dem Abkühlen wurde sorgfältig neutralisiert. Den Harn dann aus dem Becherglase in den Meßkolben zu spülen und darauf erst die Jaffesche Reaktion vorzunehmen, hielt ich nicht für zweckmäßig, denn ich glaube, beobachtet zu haben, daß durch das Hinzukommen der Spülflüssigkeit und die dadurch bedingte Verdünnung der Kreatininlösung die Reaktion beeinträchtigt wird. Ich nahm deshalb die Jaffesche Reaktion in dem Becherglase, in dem ich die Harnlösung mit HCl gekocht hatte, sogleich nach dem Erkalten und Neutralisieren der Flüssigkeit vor und spülte nun erst die Kreatinin-Pikrinsäurelösung in den Meßkolben. Wenigstens erhielt ich so bei mehreren mit demselben Harn vorgenommenen Versuchen genügend übereinstimmende Werte, während das nicht der Fall war, wenn ich die Jaffesche Reaktion mit der Kreatininlösung vornahm, die schon durch die Spülflüssigkeit verdünnt war. Aus der Differenz der colorimetrischen Werte, die man vor und nach der Behandlung mit Salzsäure erhält, kann man dann auch den Kreatinwert berechnen,

indem man diese Differenz mit $\frac{131}{113} = 1,16$ multipliziert. Doch es ist selbstverständlich, daß man nur dann mit Sicherheit auf das Vorhandensein von Kreatin schließen kann, wenn die Bestimmung nach dem Erhitzen mit HCl mehr als 0,3 mm von dem vorher beobachteten Wert differiert, da ja nach den übereinstimmenden Literaturangaben ein Unterschied von 0,3 mm vollständig im Bereich der Fehlerquellen liegt. Ich habe auf diese Art im normalen Harn nie Kreatin feststellen können, regelmäßig dagegen während der Hungerperioden. Ich wage jedoch nicht zu behaupten, daß die Überführung des Kreatins in Kreatinin quantitativ erfolgte, sondern weise auf die Behauptung Dorners hin, daß „die Spaltung mittels HCl unkontrollierbare Werte liefert“. — Auf einen Übelstand möchte ich auch noch hinweisen: bekanntlich nimmt der Harn beim Erhitzen mit Säuren eine tiefrotbraune Farbe an, eine Tatsache, auf die schon Folin¹¹⁾ (S. 231) hinweist, die er aber und mit ihm eine Reihe von Untersuchern für die Reaktion wegen der starken Verdünnung nicht hinderlich hält. Weber¹³⁾ dagegen untersuchte im Verein mit Forschbach genau den Einfluß der Verfärbung und fand, daß dadurch allein 0,4 g in der Tagesmenge an Kreatin vorgetäuscht werden können. Diese Beobachtung wäre dann auch ein wichtiger Grund mit, der die Jaffesche Reaktion für exakte Kreatinbestimmungen ungeeignet erscheinen läßt.

4. Die normale Kreatininausscheidung im Verlauf des Tages.

Da der Verlauf der Kreatininausscheidung während des Tages bisher nur unzureichend untersucht worden ist, so begann ich mit der Untersuchung dieser normalen Ausscheidung; denn ihre Kenntnis bildet die Grundlage für alle weiteren Versuche und läßt uns erst Verschiedenheiten in der Ausfuhr unter wechselnden Bedingungen erkennen. In der Lebensweise konnte ich größtenteils meine alte

Gewohnheit beibehalten: Um 7 Uhr stand ich auf, zum Kaffee um 8 Uhr wurden 2—3 Schnitten Brot mit Butter oder Marmelade verzehrt. Das Mittagessen um 1 Uhr setzte sich stets aus völlig kreatin-, d. h. fleischfreier Nahrung zusammen, um eine etwaige unberechenbare exogene Herkunft des Kreatinins mit Sicherheit auszuschließen. Dasselbe gilt von dem Abendessen, das um 8 Uhr eingenommen wurde. Zu Bett ging ich meistens zwischen 11 und 1 Uhr. Die Tagesstunden wurden abwechselnd im Laboratorium, im Kolleg oder in der Bibliothek zugebracht. Stärkere Körperbewegungen wurden mit Bedacht vermieden, ebenso alle andern Abweichungen von der regelmäßigen Lebensweise, die etwa einen Einfluß auf den Verlauf der Ausscheidung hätten haben können. Ich nahm davon Abstand, den Verlauf der Ausscheidung auch während der Nachtstunden zu verfolgen, da schon Rose man¹⁾ bei Untersuchung der N-Ausscheidung auf die Schwierigkeit einer solchen Untersuchung zur Genüge hingewiesen hat. Ferner mag es auch immerhin fraglich erscheinen, ob die erhaltenen Werte ein Bild geben, das dem normalen Verlauf der Ausscheidung während der Nachtstunden entspricht, oder ob nicht die wiederholte Unterbrechung des Schlafes die Kreatininausscheidung beeinflussen kann. Die Ergebnisse, welche die Untersuchung der Ausscheidung im Verlauf des Tages ergab, sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Die Tagesmenge beträgt im Durchschnitt 1,311 g mit einem Maximum von 1,499 g am 14. I. und einem Minimum von 1,143 g am 18. I., so daß die Differenz zwischen der Maximal- und Minimalausscheidung nur 0,356 g beträgt oder 23,7% der Gesamtausscheidung. Es ist somit die Kreatininausscheidung an verschiedenen Tagen nicht allzu großen Schwankungen unterworfen. Legt man den Wert der Durchschnittsausscheidung = 1,311 g zugrunde, so beträgt der „Kreatinin-koeffizient“, der von Shaffer⁶⁾ zuerst in die Literatur des Kreatinins eingeführt wurde und die Menge des ausgeschiedenen Kreatinins pro Kilogramm Körpergewicht angibt, bei einem Gewicht von 68 kg, $1,311 \text{ g} : 68 = 19,3 \text{ mg}$. Die Nachtausscheidung, auf 2 Stunden im Durchschnitt berechnet, ist im allgemeinen (mit Ausnahme des 13. I.) geringer als die Ausfuhr in der vorhergehenden Periode von 9—11 Uhr abends, ist aber mit Ausnahme der 3 letzten Tage höher als die Ausscheidung in der ersten Periode des folgenden Tages. Vergleicht man die ausgeschiedene Kreatininmenge mit der Größe der Harnausscheidung, so erkennt man leicht die völlige Unabhängigkeit beider Werte. Am 1. Tage, dem 13. Januar, z. B. haben wir in der Periode von 7—9 Uhr vormittags bei einer Harnmenge von 80 ccm eine Kreatininausscheidung von 113,6 mg, die folgende Periode von 9—11 zeigt jedoch bei einer Verminderung der Harnmenge um 25% (Abnahme auf 60 ccm) sogar eine Vermehrung der Kreatininausfuhr von 113,6 auf 124,8 mg. Die

Tabelle I. * (—) bedeutet die Durchschnittsausscheidung für 2 Stunden.

Tag	7-9	9-11	11-1	1-8	8-5	5-7	7-9	9-11	11-1	1-7	Tagesmenge g
13. I.	Kreatinin in mg	118,6	124,8	109,85	108,0	131,14	139,92	107,0	471,2	471,2	1,418
	Harn in cem . . . %	80	60	65	108	163	106	107	(117,8)* 0,124	380	
14. I.	Kreatinin in mg	82,5	145,80	98,6	147,0	117,6	106,5	139,2	560,0	560,0	1,499
	Harn in cem . . . %	55	135	60	175	140	50	60	(173,5) 0,225	200	
15. I.	Kreatinin in mg	109,2	123,0	90,44	103,61	422,55	90,0	98,0	387,0	387,0	1,218
	Harn in cem . . . %	70	82	76	97	95	125	99	(96,7) 0,129	300	
16. I.	Kreatinin in mg	95,14	132,0	93,6	111,89	120,12	80,4	125,75	343,98	343,98	1,180
	Harn in cem . . . %	67	132	90	167	77	120	97	(85,99) 0,126	273	
17. I.	Kreatinin in mg	84,48	131,0	105,0	90,0	185,22	120,0	123,0	375,18	375,18	1,332
	Harn in cem . . . %	48	100	70	50	126	96	82	(93,79) 0,169	222	
18. I.	Kreatinin in mg	88,35	121,5	111,2	104,86	127,17	77,76	95,4	319,14	319,14	1,143
	Harn in cem . . . %	57	81	80	107	157	48	60	(79,78) 0,162	197	
19. I.	Kreatinin in mg	55,88	127,2	120,0	133,28	126,6	117,7	147,06	116,0	222,61	1,269
	Harn in cem . . . %	22	40	80	136	160	55	57	(74,20) 0,113	40	
20. I.	Kreatinin in mg	60,0	96,05	84,1	82,45	142,1	103,2	142,1	492,1	492,1	1,334
	Harn in cem . . . %	40	85	130	97	145	80	98	(123,0) 0,132	370	
21. I.	Kreatinin in mg	100,5	139,0	129,0	139,65	144,06	106,82	124,32	433,2	433,2	1,459
	Harn in cem . . . %	67	50	50	105	98	98	56	(108,3) 0,142	190	
22. I.	Kreatinin in mg	120,7	130,15	110,76	90,05	120,38	121,2	137,0	336,0	336,0	1,264
	Harn in cem . . . %	85	95	78	115	130	60	100	(84,0) 0,150	224	
23. I.	Kreatinin in mg	90,0	145,0	129,01	123,75	136,71	87,12	108,54	391,5	391,5	1,309
	Harn in cem . . . %	60	100	97	99	93	33	67	(97,9) 0,145	270	

Tagesdurchschnitt: 1,311 g. Min. zu Max. = 1,143 g zu 1,499 g. Kreatinkoeffizient = 19,3 mg.

Unabhängigkeit der Kreatininausscheidung von der Harnmenge tritt besonders klar zutage, wenn man den Prozentgehalt des Harns an Kreatinin während der einzelnen Perioden vergleicht; denn die Konzentration schwankt durchaus nicht innerhalb nur enger Grenzen, sondern die Werte weichen ohne Regelmäßigkeit beträchtlich voneinander ab. Ein Minimum der Konzentration von 0,067% finden wir am 16. I. in der Periode von 7—9 Uhr nachmittags, ein Maximum des Prozentgehaltes haben wir am 21. Januar von 9—11 Uhr vormittags, wo wir eine Zunahme auf mehr als den vierfachen Betrag, nämlich auf 0,278% feststellen. Zwischen diesem Minimum und Maximum der Konzentration finden wir alle Grade der prozentualen Zusammensetzung ohne erkennbare Gesetzmäßigkeit. — Zum Vergleich mit meinen Untersuchungen gehe ich auf die Resultate früherer Untersucher hinsichtlich der Tagesausscheidung nur so weit ein, als diese den Harn von Personen untersuchten, die sich jeder Fleischkost während der Versuchsdauer enthielten. Auch habe ich es überall vermieden, die älteren Untersuchungen anzuführen, die mit der Neubauer-Salkowskischen Methode ausgeführt worden sind. Wird doch die Unsicherheit jener „Kreatininchlorzinkmethode“ durch nichts besser charakterisiert, als durch die Angabe Salkowskis¹⁸⁾: „Die Neubauersche Methode liefert nicht so genaue Resultate, wie man früher vielfach annahm — auch bei aller Sorgfalt und ohne einen erkennbaren Fehler kann sie, wie es scheint, gelegentlich mißlingen.“ Es wird uns daher das Urteil Klerckers⁵⁾ verständlich: „Es dürfte von sehr geringem Interesse sein, näher auf diese älteren Untersuchungen einzugehen. Sie sind nämlich mit einer Methode ausgeführt, die nach der jetzigen Auffassung nicht als zuverlässig gelten kann.“ Zudem ist es ja auch notwendig, daß Resultate, die man miteinander vergleichen will, wenigstens nach der gleichen Methodé gewonnen wurden.

Folin¹⁹⁾ fand als erster aus seinen Untersuchungen die wichtige Tatsache heraus, daß „the amount of Kreatinin eliminated with the urine is for each individual practically a constant quantity, independent of the volume of the urine eliminated“. Diese Tatsache erkennt man aus allen Tabellen der späteren Untersucher wieder.

Closson²⁰⁾ untersuchte die Kreatininausscheidung bei einem 38jährigen Mann von 61,5 kg Körpergewicht, „who had tasted practically no meat, eggs or fish during the fifteen months previous to the days on which the following analyses were made“. Seine Resultate sind in Tabelle II wiedergegeben. Das spez. Gewicht und die N-Ausfuhr, die Closson angibt, um die Unabhängigkeit der Stickstoffmenge von der Kreatininausscheidung darzutun, habe ich fortgelassen.

Die Untersuchung des Harns einer zweiten Versuchsperson, deren „diet at this time included cereals and cereal foods, legumes,

fruits, vegetables, sugars, and milk products“, sind in Tabelle III angeführt.

Closson²⁰⁾ gibt noch die Werte einer dritten Versuchsperson, „a young physician, who had been accustomed for several years to an exclusive vegetarian regime“, an. Ihr Gewicht betrug 57,2 kg. Es genügt wohl, wenn nur die Hauptwerte angegeben werden. Die Durchschnittsausscheidung der 14 Versuchstage betrug 1,10 g mit einem Minimum von 1,05 g und einem Maximum von 1,19 g. Der Kreatinin-koeffizient berechnet sich auf 19,2 mg.

Tabelle II.

Date 1904	Volume cc	Creatinin grams	Date 1904	Volume cc	Creatinin grams
April: 18.	610	1,05	April: 26.	620	1,26
„ 19.	870	0,89	„ 28.	450	1,33
„ 20.	985	0,99	„ 29.	650	1,30
„ 21.	795	1,11	„ 30.	1260	1,36
„ 22.	1090	1,23	May: 1.	1060	1,15
„ 23.	970	1,12	„ 2.	610	1,23
„ 24.	810	0,94	„ 3.	650	1,17
„ 25.	850	1,29	„ 4.	870	1,26

Tagesdurchschnitt: 1,17 g. Min. zu Max. = 0,89 g zu 1,36 g. Kreatininkoeffizient = 19,0 mg.

Tabelle III.

Body-weight: 70 Kilos, age: thirty-two.

Date 1904	Volume cc	Creatinin grams	Date 1904	Volume cc	Creatinin grams
April: 25.	935	1,22	May: 18.	660	1,20
„ 26.	1000	1,31	„ 19.	905	1,20
„ 27.	1295	1,26	„ 20.	685	1,07
„ 28.	1425	1,30	„ 21.	1142	1,09
„ 29.	990	1,30	„ 22.	1055	1,02
„ 30.	1100	1,31	„ 23.	1053	1,09
May: 1.	1380	1,22	„ 24.	895	0,98

Tagesdurchschnitt: 1,18 g. Min. zu Max. = 0,98 g zu 1,31 g. Kreatininkoeffizient = 16,9 mg.

Man erkennt aus den Tabellen zunächst gleich „the constant output of creatinin“, jedenfalls sind die Differenzen zwischen der Maximal- und Minimalausscheidung nur gering, nämlich 0,470 g, 0,330 g und 0,140 g, also im Durchschnitt 0,313 g pro die. Als Unterschied zwischen der Maximal- und Minimalausscheidung erhielt ich 0,356 g im Durchschnitt pro die. Es ist also zwischen beiden Resultaten kein großer Unterschied. Die angegebenen Werte zeigen ebenfalls in Übereinstimmung mit meinen Beobachtungen die völlige Unabhängigkeit der ausgeschiedenen Kreatininmenge von der Harnmenge. Z. B. enthalten

in Tabelle II am 28. April 450 ccm Urin 1,33 g Kreatinin, während am 22. April 1090 ccm nur 1,23 g und am 30. April 1260 ccm Harn 1,36 g Kreatinin in Lösung haben. Der Kreatininkoeffizient beträgt bei den Untersuchungen Clossons 19 mg, 16,9 mg und 19,2 mg, bei meinen Versuchen beträgt er 19,3 mg. Shaffer⁶⁾ gibt den Kreatininkoeffizienten „by strictly normal individuals“ zwischen 7 und 11 mg „creatinin-nitrogen“ an, was einer Kreatininmenge von ca. 18,8—29,5 mg entsprechen würde, da der N-Gehalt des Kreatinins 37,2% beträgt. Closson hat zwar, wie aus Tabelle III ersichtlich ist, einen Kreatininkoeffizienten von nur 16,9 mg beobachtet, der also unter der Grenze liegt, die Shaffer als normal angibt, doch da die Versuchsperson als völlig normal beschrieben wird, werden wir diesen Wert wohl ebenfalls als völlig normal ansehen müssen. Zusammenfassend kann man sagen, daß Clossons Resultate in bezug auf die Tagesausscheidung mit meinen gut übereinstimmen.

Tabelle IV.

* (—) bedeutet die Durchschnittsausscheidung für 2 Std.

Januar Tag	Kreatininausscheidung in mg.								
	7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—7
13.	113,60	124,80	109,85	108,00	131,14	126,00	139,92	107,00	471,20*
									(117,80)
14.	82,50	145,80	93,60	147,00	117,60	117,60	106,50	139,20	550,00
									(137,50)
15.	109,20	123,00	90,44	109,61	122,55	87,55	90,00	98,00	387,00
									(96,70)
16.	95,14	132,00	93,60	111,89	120,12	78,00	80,40	125,75	343,98
									(85,99)
17.	84,48	131,00	105,00	90,00	185,22	119,00	120,00	123,00	375,18
									(97,79)
18.	88,35	121,50	111,20	104,86	127,17	97,68	77,76	95,40	319,14
									(79,78)
19.	55,88	127,20	120,00	133,28	122,60	99,90	117,70	147,06	338,61
									(84,65)
20.	60,00	96,05	84,10	82,45	142,10	126,15	103,20	142,10	492,10
									(123,00)
21.	100,50	139,00	129,00	139,65	144,06	142,74	106,82	124,32	433,20
									(108,30)
22.	120,70	130,15	110,76	90,05	120,38	97,88	121,20	137,00	336,00
									(84,00)
23.	90,00	145,00	129,01	123,75	136,71	97,98	87,12	108,54	391,50
									(97,90)
Sa.	1000,35	1415,50	1176,56	1240,54	1476,65	1190,48	1150,62	1347,37	4437,91
									(1109,41)
: 11	90,94	128,68	106,96	112,78	134,24	108,23	104,60	122,49	403,45
									(100,86)
Min.	55,88	96,05	84,10	82,45	117,60	78,00	77,76	85,40	(79,78)
Max.	120,70	145,80	129,01	147,00	185,22	142,74	139,92	147,06	(137,50)

Vergleicht man nun in Tabelle I die Ausscheidungen während der zweistündigen Zeitabschnitte miteinander, so erkennt man unschwer trotz der mitunter erheblichen Schwankungen in der periodischen Ausscheidung eine deutliche Gesetzmäßigkeit. Es zeigt sich vormittags ein konstantes Maximum von 9—11 Uhr, nachmittags ein solches von 3—5 Uhr, das jedoch am 14. und 19. Januar schon eine Periode früher fällt. In den Abendstunden läßt sich dann eine dritte vermehrte Ausscheidung erkennen, die von 9—11 Uhr zutage tritt, die sich aber am 13. Januar schon 2 Stunden früher zeigt. Es sei hier nochmals hervorgehoben daß die Maximalausscheidungen durchaus nicht durch eine vermehrte Harnabsonderung bedingt sind. — Die Gesetzmäßigkeit der Ausscheidung tritt vielleicht besonders klar hervor, wenn wir uns aus den Durchschnittsausscheidungen der entsprechenden Perioden im Verlauf der normalen Tage einen „Normaltag“ zusammenstellen, wie es in Tabelle IV geschehen ist.

Tabelle V.

* (—) bedeutet die prozentuale Ausscheidung berechnet für 2 Std.

Januar Tag	Kreatininmenge in Prozent der Gesamttagesausscheidung:								
	7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—7
13.	8,0%	8,8	7,7	7,6	9,2	8,9	9,9	7,7	33,2* (8,3)
14.	5,5%	9,7	6,3	9,8	7,9	7,8	7,1	9,3	36,6 (9,2)
15.	9,0%	10,1	7,4	8,9	10,1	7,2	7,4	8,1	31,8 (7,9)
16.	8,1%	11,2	7,9	9,5	10,2	6,6	6,8	10,6	29,1 (7,3)
17.	6,3%	9,8	7,9	6,8	13,9	8,9	9,0	9,2	28,2 (7,0)
18.	7,8%	10,6	9,7	9,1	11,1	8,6	6,8	8,4	27,9 (6,9)
19.	4,4%	10,0	9,4	10,5	10,2	7,9	9,3	11,6	26,7 (6,7)
20.	4,6%	7,2	6,4	6,2	10,7	9,5	7,8	10,7	36,9 (9,2)
21.	6,8%	9,5	8,8	9,6	9,9	9,8	7,3	8,5	29,8 (7,4)
22.	9,5%	10,3	8,8	7,1	9,5	7,8	9,5	10,9	26,6 (6,6)
23.	6,8%	11,1	9,9	9,4	10,5	7,5	6,6	8,3	29,9 (7,5)
Sa.	76,8	118,3	90,2	94,5	113,2	90,5	87,5	103,3	336,7 (84,0)
: 11.	7,0	9,8	8,2	8,6	10,3	8,2	7,9	9,4	30,6 (7,6)
Min.	4,4	7,2	6,3	6,2	7,9	6,6	6,8	7,7	(6,6)
Max.	9,5	11,2	9,9	10,5	10,7	9,8	9,9	11,6	(9,2)

Die vermehrte Kreatininausscheidung in der Periode von 9—11 Uhr vormittags und von 3—5 und 9—11 Uhr nachmittags fällt sofort in die Augen. Das Maximum der Ausscheidung in denselben Zeitabschnitten, das in der letzten Reihe angegeben ist, ist auch schon in den Perioden von 1—3 und von 7—9 Uhr nachmittags ziemlich hoch, weil am 13. und 14. Januar das Maximum der Ausfuhr zwei Stunden früher als gewöhnlich, also in die Zeit von 1—3, resp. von 7—9 Uhr fällt.

Um die Größe der zweistündig ausgeschiedenen Kreatininmengen in bezug auf die Gesamttagesausscheidung festzustellen, setzte ich diese gleich 100 und berechnete dementsprechend die prozentuale Ausfuhr zweier Stunden, wie es in Tabelle V geschehen ist.

Es ist ersichtlich, daß in der Zeit von 9—11 Uhr vormittags und in der Zeit von 3—5 und 9—11 Uhr nachmittags, also in 6 Stunden fast ein Drittel der gesamten Kreatininmenge, die während 24 Stunden ausgeschieden wird, im Harn erscheint.

Auch von früheren Forschern ist die Kreatininausscheidung im Verlauf des Tages untersucht worden. Es sei zunächst Klercker erwähnt, der, „um die Variation in der Kreatininausscheidung während des Tages kennenzulernen, mehrmals des Tages, in jeder gelassenen Harnportion“ das Kreatinin colorimetrisch bestimmte. Aus der ausgeschiedenen Kreatininmenge berechnete er die Durchschnittsausfuhr für eine Stunde, und er kam zu dem Resultat, daß die „stündliche Kreatininausscheidung während der verschiedenen Abschnitte des Tages mäßige Schwankungen zeigt, die jedoch keine Regelmäßigkeit darzubieten scheinen.“ Da Klercker gleichzeitig die exogene Herkunft des Kreatinins, also den Übergang des Nahrungskreatins (Fleisch) in den Harn untersucht, kann ich seine Tabelle hier nicht vollständig wiedergeben, sondern muß jene Tage, an denen keine kreatin- und kreatininfreie Kost genossen wurde, fortlassen.

Um die Ergebnisse aus der vorstehenden Tabelle deutlicher zu machen, habe ich die Tagesmenge und die Werte unterhalb der Tabelle aus den Angaben Klerckers hinzuberechnet. Man sieht, daß trotz der auffallenden Übereinstimmung der Tagesmengen die stündliche Ausfuhr durchaus nicht nur „mäßigen Schwankungen“ unterworfen ist. Denn einem Minimum von 0,059 g steht eine Maximalausscheidung von fast der doppelten Größe, nämlich von 0,106 g gegenüber, wir haben also eine Mehrausfuhr von 47%. Auch in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungsperioden kann die Schwankung nicht unbeträchtlich sein. Wir sehen z. B. am 9. Oktober in der ersten Periode eine Durchschnittsauscheidung pro Stunde von 0,106 g, die in der folgenden Periode auf 0,066 g sinkt, also 40 % niedriger ist. Am 13. Oktober finden wir in der ersten Untersuchungsperiode 0,103 g pro Stunde im Durchschnitt ausgeschieden, in der folgenden jedoch nur 0,083 g,

Tabelle VI.

Datum Oktober	Tagesstunde	Harn ccm	Präformiertes Kreatinin		Tages- menge g
			absolut	pro Stunde	
6.	7 ⁰⁰ vm.	430	0,89	0,081	—
	1 ³⁰ nm.	230	0,44	0,068	
	6 ³⁰ „	183	0,36	0,060	
	9 ³⁰ „	79	0,20	0,066	
7	7 ⁰⁰ vm.	545	0,73	0,076	1,73
8.	10 ⁰⁰ vm.	78	0,21	0,076	
	2 ⁰⁰ nm.	144	0,31	0,077	
	5 ¹⁵ „	85	0,23	0,070	
	8 ⁰⁰ „	95	0,19	0,069	
	11 ⁰⁰ „	122	0,25	0,083	
9.	7 ⁰⁰ vm.	246	0,54	0,068	1,73
9.	9 ¹⁰ vm.	94	0,23	0,106	
	1 ¹⁵ nm.	183	0,27	0,066	
	4 ¹⁵ „	228	0,23	0,076	
	8 ⁰⁰ „	195	0,29	0,077	
	11 ²⁰ „	101	0,22	0,066	
10.	7 ⁰⁰ vm.	226	0,49	0,063	1,73
13.	7 ³⁰ vm.	455	0,66	0,069	—
13.	10 ⁰⁰ vm.	170	0,31	0,103	
	1 ⁰⁰ nm.	308	0,25	0,083	
	4 ⁰⁰ „	268	0,24	0,080	
	7 ⁰⁰ „	198	0,20	0,067	
	9 ⁴⁰ „	82	0,17	0,064	
14.	7 ⁰⁰ vm.	560	0,55	0,059	1,72
17.	7 ⁰⁰ vm.	500	0,50	0,063	—
17.	10 ⁰⁰ vm.	134	0,25	0,083	
	1 ³⁰ nm.	282	0,27	0,077	
	4 ⁴⁵ „	320	0,26	0,080	
	8 ¹⁵ „	191	0,27	0,077	
	11 ³⁰ „	161	0,23	0,071	
18.	7 ¹⁵ vm.	580	0,48	0,062	1,76

Durchschnitt: 0,074 g, Maximum 0,106 g, Minimum 0,059 g pro Stunde. Differenz: 0,047 g = 47%.

also eine Differenz von 20%. — Es fragt sich nun, ob diese doch immerhin beträchtlichen Schwankungen wirklich „keine Regelmäßigkeit darzubieten scheinen“. Ich glaube, daß sich diese Frage nach den Ergebnissen Klerckers kaum beantworten läßt: denn dafür ist einerseits die Zahl der Untersuchungstage zu gering, andererseits sind ferner die Untersuchungsperioden zu unregelmäßig gewählt und zum Teil zu lang, denn gerade der Nachweis von Regelmäßigkeiten in der Ausscheidung erfordert die Einhaltung von kurzen Zeitabschnitten, die natürlich Tag für Tag dieselben sein müssen. Daß bei der

Untersuchung in zu langen Zeiträumen auch die Umrechnung pro Stunde ungenaue und sogar unrichtige Resultate, d. h. von der Wirklichkeit völlig abweichende Werte, geben kann, ist erklärlich, wenn man bedenkt, daß ja die Unregelmäßigkeiten der Ausfuhr darin bestehen, daß auf eine Mehrausscheidung eine geringere Ausfuhr folgt, deren regelmäßige Wiederkehr wir bei der Wahl zu langer Untersuchungsperioden natürlich nicht bemerken und daher bei der Berechnung pro Stunde nicht berücksichtigen können.

Um meine Ergebnisse mit den Untersuchungen Klerckers besser vergleichen zu können, habe ich die in Tabelle I angegebenen Kreatininmengen pro Stunde und in Gramm umgerechnet und in Tabelle VII zusammengestellt. Zuvor sei aber noch darauf hingewiesen, daß auch aus Tabelle VI in Übereinstimmung mit den früher erwähnten Untersuchern die geringe Abweichung in der Menge der Gesamttagesausscheidungen und die völlige Unabhängigkeit der Harnmenge von der Kreatininmenge hervorgeht.

Tabelle VII.

Tag Januar	Kreatininmenge in g und pro Std. in der Periode von:									Tages- menge in g
	7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—7	
13.	0,056	0,062	0,054	0,054	0,065	0,063	0,069	0,053	0,058	1,418
14.	0,041	0,072	0,046	0,073	0,058	0,058	0,053	0,069	0,068	1,499
15.	0,054	0,061	0,045	0,054	0,061	0,043	0,045	0,049	0,048	1,218
16.	0,047	0,066	0,046	0,055	0,060	0,039	0,040	0,062	0,042	1,180
17.	0,042	0,065	0,052	0,045	0,092	0,059	0,060	0,061	0,046	1,332
18.	0,044	0,060	0,055	0,052	0,063	0,048	0,038	0,047	0,039	1,143
19.	0,027	0,063	0,060	0,066	0,064	0,049	0,058	0,073	0,042	1,269
20.	0,030	0,048	0,042	0,041	0,071	0,063	0,051	0,071	0,061	1,334
21.	0,050	0,069	0,064	0,069	0,072	0,071	0,053	0,062	0,054	1,459
22.	0,060	0,065	0,055	0,045	0,060	0,048	0,060	0,068	0,042	1,264
23.	0,045	0,072	0,064	0,061	0,068	0,048	0,043	0,054	0,048	1,309

Durchschnitt pro Tag: 1,311 g. Durchschnitt pro Std.: 0,056 g. Min. zu Max.: 0,027 g zu 0,092 g.
Differenz: 0,065 g = 71%.

Die stündliche Durchschnittsausscheidung beträgt 0,056 g, während dieselbe bei Klercker entsprechend der größeren durchschnittlichen Tagesausscheidung von 1,73 g 0,074 g beträgt. Der Unterschied zwischen der für die Stunde berechneten Maximal- und Minimalausscheidung beträgt nach meinen Untersuchungen 0,065 g gleich 71%, bei Klercker nur 47%. Doch man sieht aus beiden Größen, die nicht unbeträchtlichen Schwankungen, auch in den stündlich berechneten Kreatininausscheidungen. Während wir jedoch bei Klercker eine Regelmäßigkeit in den Schwankungen infolge der unregelmäßig gewählten Untersuchungsperioden nicht feststellen können, erkennen wir aus Tabelle VII, wie trotz aller Unregelmäßigkeiten sich Maximal-

ausscheidungen von 9—11 Uhr vormittags und von 3—5 Uhr und von 9—11 Uhr nachmittags finden. Eine Ausnahme machen der 13. Januar, an dem die Abenderhebung eine Periode früher fällt, und der 14. und 19. Januar, an denen die erste Nachmittagserhebung sich statt von 3—5 Uhr schon von 1—3 Uhr findet.

Auch Shaffer⁶⁾ untersuchte den Harn in kürzeren Zeitabschnitten, „to learn the extent of variation during various periods in the twenty four hours“, und er kommt zu dem Ergebnis: „The amount excreted by any individual is constant not only form day to day but form hour to hour.“ Die erste der drei Tabellen Shaffers sei hier wiedergegeben:

Tabelle VIII.
Net weight 62,5 kg.

Time	No. of hours	Urine per hour cc	Kreatinin per hour gm	Time	No. of hours	Urine per hour cc	Kreatinin per hour gm
8—10 a. m.	2.0	39	0,066	8—11 ³⁰ a. m.	3.5	31	0,065
10—12 „	2.0	30	0,062	11 ³⁰ —2 ³⁰ p. m.	3.0	46	0,066
12—2 p. m.	2.0	27	0,057	2 ³⁰ —4 ³⁰ „	2.0	49	0,061
2—4 „	2.0	25	0,065	4 ³⁰ —11 ¹⁰ „	6.67	39	0,062
7—9 ¹⁵ a. m.	2.25	50	0,068	11 ¹⁰ —8 ²⁰ a. m.	9.17	24	0,059
9 ¹⁵ —11 ³⁰ „	2.25	79	0,066	8 ²⁰ —11 ³⁰ „	3.17	26	0,065
11 ³⁰ —1 ³⁰ p. m.	2.0	63	0,061	11 ³⁰ —12 ⁴⁵ p. m.	1.25	220!	0,068
1 ³⁰ —3 ³⁰ „	2.0	67	0,062	12 ⁴⁵ —2 ⁴⁵ „	2.0	60	0,061
3 ³⁰ —5 „	1.5	46	0,059	2 ⁴⁵ —4 ¹⁵ „	1.5	202!	0,063
5—7 „	2.0	72	0,064	4 ¹⁵ —5 „	0.75	930!!	0,063
7—9 ³⁰ a. m.	2.5	54	0,063	5—5 ³⁰ „	0.5	934!	0,054
9 ³⁰ —11 ³⁰ „	2.0	67	0,065	5 ³⁰ —6 ³⁰ „	1.0	757!	0,058
11 ³⁰ —2 p. m.	2.5	45	0,061	6 ³⁰ —12 „	5.5	111!	0,053
2—4 „	2.0	54	0,063	12—9 a. m.	9.0	55	0,056
4—6 „	2.0	58	0,062	9—11 ¹⁵ „	2.25	60	0,062
9 ¹⁵ —10 ⁵⁰ „	1.58	45	0,065	11 ¹⁵ —12 ⁴⁵ p. m.	1.5	32	0,066
10 ⁵⁰ —3 ⁴⁰ a. m.	4.83	31	0,064	12 ⁴⁵ —4 ³⁰ „	3.75	57	0,068
3 ⁴⁰ —5 ³⁰ „	1.83	33	0,062	4 ³⁰ —6 „	1.5	124	0,064
5 ³⁰ —8 „	2.5	40	0,062				

Maximum 0,068 g }
Minimum 0,053 g } pro Std.

Average Kreatinin 0,0625 gm.
(or 1,0 mg per Kg per hour.)

Differenz: 0,015 = 22,1%.

Meiner Ansicht nach sind die Differenzen in den stündlichen Ausscheidungen doch nicht so unbedeutend, daß man die Ausscheidung als konstant bezeichnen könnte. Denn der Unterschied zwischen der Maximal- und Minimalausfuhr beträgt doch immerhin über $\frac{1}{5}$ der Gesamtausscheidung, nämlich 22,1%. Je länger natürlich die Untersuchungsperioden sind, um so mehr müssen sich die Unterschiede ausgleichen, da die Mehrausscheidungen stets durch Minderausfuhrungen

kompensiert werden. In der ersten Rubrik der Tabelle VIII hält Shaffer zweistündige Perioden ein. Wir finden da z. B. von 12—2 nachmittags eine Ausscheidung von 0,057 g, in der folgenden Harnmenge eine solche von schon 0,065 g, also eine Differenz von 13%, die doch bei der an sich schon geringen Menge von Kreatinin, die wir im Harn ausscheiden, ins Gewicht fallen dürfte. Wie bei Klercker lassen sich auch bei Shaffer aus demselben Grunde Gesetzmäßigkeiten in den Schwankungen nicht erkennen; denn die Untersuchungszeiten, die zwischen einer halben und 9 Stunden wahllos schwanken, sind zu unregelmäßig. Da Shaffer diese Untersuchungen nicht auf vollständige Tage ausdehnt und abgrenzt, lassen sich die Schwankungen in den stündlichen Ausfuhrungen auch nicht mit denen der Gesamttagesausscheidungen vergleichen, da sich die letzteren aus den angegebenen Werten nicht berechnen lassen. Zum Schluß sei nochmals auf die auch bei Shaffer hervortretende vollständige Unabhängigkeit der Kreatininausscheidung von dem Harnvolumen hingewiesen. Auch in der zweitletzten Rubrik der Tabelle, wo infolge der Einnahme eines Diureticums und starken Wassertrinkens die Harnmenge auf das 10—40fache der Vorperioden steigt, läßt sich keine Zunahme der Kreatininausscheidung auch nur andeutungsweise konstatieren.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Zahlenwerte Klerckers und Shaffers mit meinen Beobachtungen durchaus nicht in Widerspruch stehen; denn aus den Tabellen geht hervor, daß die stündliche Ausscheidung doch mehr oder minder großen Schwankungen unterworfen ist. Vermochten jene Untersucher auch nicht infolge der ungünstigen Anordnung ihrer Versuche eine Gesetzmäßigkeit in den Schwankungen zu erkennen, so geht doch aus meinen Untersuchungen zur Genüge hervor, daß jene Variationen in der stündlich ausgeschiedenen Kreatininmenge durchaus nicht so unregelmäßig sind, wie sie auf den ersten Blick erscheinen, sondern daß sie bestimmten Gesetzmäßigkeiten unterworfen sind, deren Beeinflussung noch zu untersuchen sein wird.

5. Einfluß der Nahrung auf die Maximalausscheidungen.

Da sich die Erhebungen in der Ausscheidung im Anschluß an die drei Hauptmahlzeiten finden, lag es nahe, die Nahrungsaufnahme als Grund für die vermehrte Ausscheidung anzusehen. Ich ließ daher in einer zweiten Versuchsreihe von 5 Tagen das Frühstück fortfallen, um zu sehen, ob etwa die Morgenerhebung beeinflusst würde. Im übrigen war die Lebensweise während des Tages genau dieselbe wie in den vorhergehenden Versuchen.

Man erkennt aus Tabelle IX keine Veränderung der Kreatininausscheidung durch das Fehlen des Frühstücks. Die Maximalausschei-

dung von 9—11 Uhr vorm. bleibt nach wie vor bestehen. Sie beträgt im Durchschnitt 120,06 mg oder 9,3% der Tagesausscheidung. Wir haben also keine nennenswerte Abweichung von der entsprechenden Ausscheidung an den normalen Tagen, die nach Tabelle IV und V von 9—11 Uhr vorm. 128,68 mg oder 9,8% der Tagesausscheidung ausmacht. — Im übrigen bestätigt diese Tabelle vollständig die Resultate aus Tabelle I: Die Harnmenge hat keinen Einfluß auf die Kreatinin-ausfuhr, die durchschnittliche Tagesausscheidung beträgt 1,298 g, in Tabelle I etwas mehr, nämlich 1,311 g; der Kreatininkoeffizient berechnet sich aus Tabelle IX auf 19,1 mg, aus Tabelle I auf 19,3 mg.

Tabelle IX.

* (—) = Durchschnittsausscheidung für 2 Stunden.

Tag		7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—7	Tagesmenge g
24. I.	Kreatinin mg	110,16	132,68	110,70	104,00	131,04	110,76	130,20	155,52	457,52 (114,38)*	1,442
	„ % Harn in ccm	0,162 68	0,107 124	0,123 90	0,104 100	0,104 126	0,142 78	0,070 186	0,081 192	0,266 172	
25. I.	Kreatinin mg	104,00	133,11	110,00	76,80	113,4	107,12	90,00	145,60	425,70 (106,40)	1,305
	„ % Harn in ccm	0,104 100	0,153 87	0,100 110	0,064 120	0,162 70	0,104 103	0,150 60	0,112 130	0,129 330	
26. I.	Kreatinin mg	95,4	105,00	84,0	102,82	156,06	110,0	106,4	137,61	383,4 (95,85)	1,280
	„ % Harn in ccm	0,106 90	0,150 70	0,070 120	0,106 97	0,153 102	0,100 110	0,133 80	0,089 99	0,142 270	
27. I.	Kreatinin mg	90,3	114,75	83,4	98,0	131,9	106,0	85,05	144,45	402,8 (100,7)	1,256
	„ % Harn in ccm	0,129 70	0,153 75	0,139 60	0,070 140	0,129 110	0,106 100	0,081 105	0,135 107	0,106 380	
28. I.	Kreatinin mg	90,0	114,75	65,28	78,0	119,0	90,3	82,8	139,5	429,59 (107,39)	1,209
	„ % Harn in ccm	0,150 60	0,153 75	0,064 102	0,065 120	0,070 170	0,129 70	0,069 120	0,150 93	0,133 323	

Durchschnittliche Tagesausscheidung = 1,298 g
Kreatininkoeffizient = 19,1 mg

Durchschnittsausscheidung von 9—11 Uhr vorm.
= 120,06 mg = 9,3% der Tagesausscheidung.

Es wäre dann noch denkbar gewesen, daß die Abenderhebung von 9—11 Uhr nachm. in Beziehung stehen könnte zu dem Abendessen. Ich nahm daher an den nächsten Versuchstagen kein Abendessen zu mir, sonst veränderte ich meine Lebensweise nicht.

Aus den Werten dieser Tabelle ergibt sich nicht, daß durch das Fehlen einer Abendmahlzeit die Erhebung in den Abendstunden beeinflußt wäre. Die Durchschnittsausscheidung von 9—11 Uhr nachm. beträgt im Durchschnitt 134,55 mg, also 10,6% der Tagesausscheidung, sie liegt demnach vollständig innerhalb der normalen Werte, die in Tabelle IV und V mit 95,40 mg bis 147,06 mg = 7,7 — 11,6% der Tagesmenge angegeben sind. Eine nachträgliche Einwirkung auf die

Morgenerhebung läßt sich ebensowenig nachweisen. Von 9—11 Uhr vorm. werden bei diesen Versuchen durchschnittlich 117,58 mg = 9,3% der Tagesausfuhr ausgeschieden, während an den normalen Tagen eine durchschnittliche Ausscheidung von 128,698 mg = 9,8% beobachtet wurde. Wir haben mithin keine merkliche Veränderung. Am 3. Februar allerdings sehen wir die Abenderhebung zwei Stunden früher als gewöhnlich auftreten. Doch diese Verschiebung findet sich auch einmal in Tabelle I an den normalen Tagen. Zudem ist die Differenz so gering, daß ich diese Abweichung nicht durch das Fehlen des Abendessens erklären möchte.

Tabelle X.

* (—) = Durchschnittsausscheidung für 2 Stunden.

Tag		7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—1	1—7	Tagesmenge g
30. I.	Kreatinin mg	95,40	107,10	75,00	77,20	129,32	105,00	107,03	137,70	445,41 (111,35)		1,279
	" % Harn in ccm	0,106 90	0,153 70	0,150 50	0,081 120	0,106 122	0,070 150	0,139 77	0,153 90	0,147 303		
31. I.	Kreatinin mg	103,74	122,55	110,49	102,0	130,95	97,30	93,50	152,88	371,0 (92,5)		1,284
	" % Harn in ccm	0,133 78	0,129 95	0,129 87	0,100 102	0,135 97	0,139 70	0,085 110	0,156 98	0,106 350		
2. II.	Kreatinin mg	60,48	115,5	102,82	121,68	137,36	130,2	125,46	145,6	101	299,52 (99,84)	1,349
	" % Harn in ccm	0,063 96	0,150 77	0,106 97	0,104 117	0,068 202	0,062 210	0,153 82	0,112 130	0,202 50	0,156 192	
3. II.	Kreatinin mg	110,39	109,65	66,56	101,25	104,25	91,74	113,88	111,78	398,52 (99,63)		1,208
	" % Harn in ccm	0,133 83	0,129 85	0,012 520!	0,067 150	0,069 150	0,139 66	0,156 73	0,162 69	0,162 246		
4. II.	Kreatinin mg	78,0	133,1	105,0	102,7	121,44	115,56	107,67	124,8	312,0 (78)		1,199
	" % Harn in ccm	0,100 78	0,121 110	0,150 70	0,079 130	0,066 184	0,108 107	0,111 97	0,096 130	0,156 200		

Durchschnittliche Tagesausscheidung: 1,264 g
Kreatininkoeffizient: 18,7 mg

Durchschn.: 9—11 vorm. = 117,58 mg = 9,3% des Tages
9—11 abds. = 134,55 mg = 10,6% „ „

Aber auch die Morgenerhebung desselben Tages fällt eine Periode früher, eine Erscheinung, die sich an den normalen Tagen nicht findet. Doch ob diese Unregelmäßigkeit durch das Fehlen der Abendmahlzeit bedingt wurde, ist immerhin sehr fraglich. Möglicherweise hatte die Nachtruhe darauf Einfluß. Ich war nämlich am Abend vorher dringender Arbeiten wegen erst spät zu Bett gegangen und hatte in der Nacht schlecht geschlafen. — Es sei noch erwähnt, daß der 1. Februar bei den Versuchen nicht berücksichtigt wurde, da Urin verloren ging. — Allgemein möchte ich somit behaupten, daß ich keinen erkennbaren Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Maximalausscheidungen des Vormittags und des Abends habe konstatieren können. — Ich hatte mir dann vorgenommen, in weiteren Versuchen

das Mittag- oder Abendessen 2 Stunden früher, dann wieder 2 Stunden später zu legen. Da es mir aber wegen der zeitigen Verhältnisse nicht möglich war, zur passenden Zeit ein geeignetes Mittag- oder Abendessen zu erhalten, mußte ich von diesen Untersuchungen Abstand nehmen.

6. Einfluß des Aufstehens auf das Vormittagsmaximum.

Um mich zu vergewissern, ob die Unregelmäßigkeit in der Morgenerhebung der Kreatininkurve am 3. Februar vielleicht durch die schlechte Nachtruhe bedingt sei, stellte ich die folgende Versuchsreihe an, bei der die Lebensweise normal wie bei den ersten Versuchen war, nur daß ich jetzt um 5 Uhr aufstand. Um 8 Uhr wurde gefrühstückt, das Mittagessen um 1 Uhr und die Abendmahlzeit um 8 Uhr bestanden wieder aus fleischfreier Kost. Zu Bett ging ich zwischen 12 und 1 Uhr.

Tabelle XI.

Tag		7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—7	Tagesmenge g
6. II.	Kreatinin mg	95,4	105,0	98,0	98,0	119,19	109,2	93,6	118,18	377,60	1,214
	„ % Harn in cem	0,318 30	0,150 70	0,098 100	0,100 98	0,147 77	0,091 120	0,104 90	0,147 94	0,118 320	
7. II.	Kreatinin mg	101,5	105,30	105,0	30,48	141,60	103,66	112,5	132,3	436,0 (109,0)	1,328
	„ % Harn in cem	0,145 70	0,162 65	0,105 100	0,104 87	0,118 120	0,142 73	0,150 75	0,147 90	0,118 370	
9. II.	Kreatinin mg	117,0	91,50	86,45	83,70	124,95	107,02	120,0	163,30	356,85 (89,21)	1,250
	„ % Harn in cem	0,117 100	0,162 75	0,133 65	0,118 71	0,147 85	0,104 103	0,100 120	0,142 115	0,117 305	
10. II.	Kreatinin mg	90,0	122,36	107,12	83,2	142,10	73,5	73,5	139,20	413,0 (103,2)	1,243
	„ % Harn in cem	0,150 60	0,133 92	0,104 103	0,064 130	0,145 98	0,105 70	0,147 50	0,145 96	0,118 350	
11. II.	Kreatinin mg	106,2	139,65	81,9	95,9	137,06	106,25	109,6	118,75	418,90 (104,72)	1,214
	„ % Harn in cem	0,118 90	0,147 95	0,117 70	0,069 140	0,118 117	0,125 85	0,274 40	0,125 95	0,142 295	

Durchschnittliche Tagesausscheidung = 1,250 g

Kreatininkoeffizient = 18,4 mg

Durchschnittsausscheidung von 9—11 vorm.

= 112,70 mg = 9,0% der Tagesmenge.

Am 8. II. ging Urin verloren.

Am 9. Februar zeigt sich zwar von 7—9 Uhr vorm. eine geringe Mehrausscheidung im Vergleich zur folgenden Periode. Ob diese aber durch das frühere Aufstehen verursacht ist, erscheint mir sehr unsicher; denn das Protokollbuch führt auch hier eine schlechtverbrachte Nacht an mit Übelkeit und großer Ermüdung am Morgen. Die übrigen Tage lassen keine Abweichungen erkennen, so daß ein Einfluß des früheren Aufstehens auf die Morgenerhebung nicht vorhanden zu sein scheint.

In der 5. Versuchsreihe stand ich erst um 9 Uhr auf, also 2 Stunden später als gewöhnlich. Die Lebensweise während des Tages entsprach derjenigen der vorhergehenden Versuche.

Charakteristische Veränderungen sind auch an dieser Tabelle nicht wahrzunehmen. Die Maximalausscheidung von 9—11 Uhr vorm. bleibt bestehen und beträgt 121,49 mg im Durchschnitt oder 8,5% der Tagesmenge, liegt also im Bereich der normalen Grenzen, die nach Tabelle V zwischen 7,2 und 11,2% liegen; eine Unregelmäßigkeit weist der 28. Februar insofern auf, als nach der Vormittagserhebung von 9—11 Uhr die Senkung ausbleibt. Die Kurve zeigt ein stetes Ansteigen von 94,43 mg in der Periode von 7—9 Uhr vorm. bis auf 149,0 mg in der Zeit von 5—7 Uhr nachm. Einen Grund für dieses Verhalten wüßte ich nicht anzugeben. Am 1. März fällt die erste Nachmittags-erhebung 2 Stunden später als gewöhnlich. Am 2. März fällt die Maximalausscheidung während der Abendstunden eine Periode früher, obschon die Lebensweise die gleiche war, wie an den vorhergehenden Tagen.

Tabelle XII.

Tag		7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—1	1—7	Tages- menge g
26. II.	Kreatinin mg	81,0	128,5	110,89	105,0	109,74	90,48	120,0	170,4	459,95 (114,95)		1,375
	„ %	0,162	0,145	0,133	0,100	0,118	0,104	0,150	0,142	0,117		
	Harn in ccm	50	90	83	105	93	87	80	120	398		
27. II.	Kreatinin mg	105,3	125,0	101,65	92,82	141,60	120,7	102,66	158,4	405,0 (101,2)		1,353
	„ %	0,117	0,125	0,095	0,091	0,118	0,142	0,118	0,264	0,162		
	Harn in ccm	90	100	107	102	120	85	87	60	250		
28. II.	Kreatinin mg	94,43	98,49	120,7	134,85	142,0	149,0	123,3	187,4	435,0 (108,4)		1,485
	„ %	0,133	0,147	0,142	0,145	0,100	0,200	0,274	0,264	0,250		
	Harn in ccm	71	67	85	93	142	71	45	71	174		
29. II.	Kreatinin mg	89,18	114,15	102,24	129,8	133,92	112,32	115,83	141,0	460,0 (115,0)		1,390
	„ %	0,091	0,117	0,142	0,118	0,108	0,108	0,117	0,150	0,250		
	Harn in ccm	98	95	72	110	124	104	99	94	184		
1. III.	Kreatinin mg	82,5	121,5	109,6	122,12	165,3	179,80	90,72	146,88	432,0 (108,0)		1,450
	„ %	0,150	0,150	0,274	0,142	0,290	0,145	0,216	0,216	0,216		
	Harn in ccm	55	81	40	86	57	124	42	68	200		
2. III.	Kreatinin mg	103,68	144,32	95,7	139,32	148,50	50,41	161,84	134,64	127,80	383,4 (127,8)	1,489
	„ %	0,064	0,088	0,290	0,162	0,135	0,071	0,238	0,306	0,284	0,270	
	Harn in ccm	162	164	33	86	110	71	68	44	45	142	

Durchschnittliche Tagesausscheidung = 1,424 g
Kreatininkoeffizient = 20,9 mg

Durchschnittsausscheidung von 9—11 vorm.
= 121,49 mg = 8,5% der Tagesausfuhr.

Ich kann mithin nicht sagen, irgendwelche regelmäßige Einflüsse durch das frühere oder spätere Aufstehen auf den Verlauf der Kreatininausscheidung gefunden zu haben.

8. Die Tagesausscheidung des Kreatinins während des Hungerns.

Um mich dann zu überzeugen, ob und wieweit die Kreatininausfuhr von der Nahrungsaufnahme beeinflusst wird, untersuchte ich in der 6. Versuchsreihe vom 4.—9. März die Ausscheidung während einer viertägigen Hungerperiode.

Der 4. März war ein normaler Tag: Um 7 Uhr Aufstehen, 8 Uhr Frühstück, 1 Uhr Mittagessen, 9 Uhr Abendbrot.

Am 5., 6. und 7. März nahm ich weder Nahrung noch Getränke zu mir.

Am 8. März wurde nur um 8 Uhr gefrühstückt. Der

9. März war wieder ein normaler Tag: Um 7 Uhr Aufstehen, 8 Uhr Frühstück 1 Uhr Mittagessen, 10 Uhr Abendmahlzeit.

Man sieht aus den Zahlen zunächst, daß das präformierte Kreatinin nicht nur im Verlauf des Tages, sondern auch in der Gesamttagesausscheidung ständig abnimmt. Seine mittlere Ausfuhr beträgt wäh-

Tabelle XIII.

* (—) = Durchschnittsausscheidung für 2 Stunden.

Tag		7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—1	1—7	Tagesmenge g
4. III.	Kreatinin mg	99,9	133,1	120,0	89,27	151,32	129,60	109,2	130,5	409,84 (102,46)*		1,372
	" "	0,111	0,121	0,100	0,079	0,156	0,096	0,156	0,150	0,148		
	Harn ccm Gesamtkr.	90 —	110 —	120 —	113 —	97 —	135 —	70 —	87 —	188 —	—	
5. III. I. Hunger- tag	Kreatinin mg	81,25	124,32	108,78	107,92	113,05	118,8	93,45	116,15	355,6 (88,9)		— 1,219
	" "	0,125	0,111	0,294	0,284	0,340	0,330	0,445	0,400	0,254		
	Harn ccm Gesamtkr.	92 —	112 —	37 —	38 —	19 —	36 —	21 —	23 —	140 —	—	
6. III. 2. Hunger- tag	Kreatinin mg	80,96	96,76	75,98	74,90	82,72	77,70	74,48	105,3	396,0 (99,0)		— 1,064
	" "	0,184	0,164	0,262	0,214	0,176	0,222	0,266	0,270	0,180		
	Harn ccm Gesamtkr.	44 —	59 —	29 84,1	35 107,1	47 101,60	35 96,6	28 85,68	39 114,66	220 435,6 (108,9)	—	
7. III. 3. Hunger- tag	Kreatinin mg	76,36	88,20	82,4	88,0	75,2	87,1	84,6	76,5	354,4 (88,6)		— 1,012
	" "	0,166	0,196	0,206	0,176	0,094	0,134	0,180	0,150	0,186		
	Harn ccm Gesamtkr.	46 113,16	45 112,7	40 100,0	50 105,0	80 106,4	65 97,5	47 117,5	51 92,82	190 452,2 (113,1)	—	
8. III. 4. Hunger- tag.	Kreatinin mg	82,36	129,0	84,70	96,0	113,85	117,5	177,6	128,7	413,4 (103,3)		— 1,343
	" "	0,142	0,258	0,242	0,300	0,495	0,470	0,370	0,390	0,390		
	Harn ccm Gesamtkr.	58 110,2	50 139,0	35 135,1	32 —	23 —	25 —	30 —	33 —	106 —	—	
9. III.	Kreatinin mg	133,5	172,0	131,25	118,58	125,76	111,3	100,44	91,8	109,62	334,56 (211,52)	— 1,428
	" "	0,455	0,430	0,375	0,154	0,131	0,318	0,324	0,106	0,258	0,164	
	Harn ccm Gesamtkr.	30 —	40 —	35 —	77 —	96 —	35 —	31 —	30 —	87 —	204 —	

Tagesdurchschnitt des präformierten Kreatinins: 1,239 g Min. zu Max. = 1,012 g zu 1,428 g.

" " " " " " " " " " " " = 1,206 g " " 1,431 g.

10*

rend der drei Hungertage nur 1,098 g oder 16,1 mg pro kg Körpergewicht, während nach Tabelle I die normale Durchschnittsausscheidung pro Tag 1,311 g, das sind 19,3 mg pro kg, betrug. Das Vormittagsmaximum verschiebt sich in keiner Weise, wird also nicht von der Nahrungsaufnahme bedingt. Es beträgt an den Hungertagen im Durchschnitt 103,09 mg oder 9,4% der Tagesmenge, ist also relativ gering, ohne aber unterhalb der normalen unteren Grenze von 96,05 mg = 7,2% der Tagesausscheidung zu liegen. Die Nachmittagsserhebungen sind zwar vorhanden, variieren aber in ihrem zeitlichen Auftreten. Mit Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr am Morgen des 8. März sehen wir die Kreatininausfuhr bald eine beträchtliche Steigerung erfahren. Von 9–11 Uhr vorm. steigt die Kreatininausfuhr auf 129,0 mg, gegen 88,20 mg in derselben Periode am Vortage, also eine Zunahme um 31,7%; eine beträchtliche Steigerung, zumal wenn man die geringe Quantität des Frühstücks von einer Tasse Kaffee und zwei Schnitten Brot in Betracht zieht. Die von 11 Uhr an ständig zunehmende Kreatininmenge erreicht in der Zeit von 7–9 Uhr nachm. ihren Höhepunkt. Die Zunahme gegenüber der Kreatininausfuhr derselben Periode des Vortages beträgt 93,0 mg oder 52,4% der Gesamtausscheidung in den 2 Stunden. Die Menge des präformierten Kreatinins steigt in der Tagesausscheidung von 1,012 g auf 1,343 g, also um 21,6%. Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Größe der Kreatininausscheidung ist also unverkennbar. Wie dieselbe aber wirkt, läßt sich heutzutage bei der Ungeklärtheit des Kreatininstoffwechsels nicht erörtern. — Eine Erscheinung ist noch zu bemerken, nämlich das Auftreten von Kreatin. Wie schon hervorgehoben, habe ich nur dann auf Kreatin geschlossen, wenn die Werte nach der HCl-Behandlung außerhalb der Fehlergrenzen der Bestimmung von den Zahlen des präformierten Kreatinins abwichen, die Differenz also größer war als 0,3 mm. Man sieht, wie Kreatin erst am 2. Hungertage mit Sicherheit festzustellen ist, während es normalerweise und am ersten Hungertage fehlt. Auch seine Ausfuhr scheint die charakteristischen Maximalausscheidungen des präformierten Kreatinins mitzumachen, doch möchte ich wegen der Unkontrollierbarkeit der quantitativen Überführung in Kreatinin darauf kein Gewicht legen. Mit Wiederaufnahme der Nahrung, also nach dem geringen Frühstück, verschwindet es bald wieder aus dem Urin, oder es ist wenigstens seine Menge so gering, daß die Bestimmung innerhalb der Fehlergrenzen der Bestimmung fällt.

Von van Hoogenhuyze und Verploegh⁸⁾ wurde 1905 im Physiologischen Institut in Utrecht die Kreatininausscheidung während einer 14tägigen Hungerperiode bei der Hungerkünstlerin Flora Toska kontrolliert, die zu jener Zeit in Haag in einem eingeschlossenen Raum

mit gläsernen Wänden ein Hungerexperiment machte. Der Harn wurde, wie die Tabelle zeigt, täglich in drei Portionen gesammelt.

Tabelle XIV.

1905 Juni	10—4 Uhr		4—10 Uhr		10—10 Uhr		In 24 Std.		Bemerkungen
	Harn ccm	Kreatinin g	Harn ccm	Kreatinin g	Harn ccm	Kreatinin g	Harn ccm	Kreatinin g	
10.	322	0,334	105	0,207	482	0,559	909	1,100	Mittagessen = letzte Nahrung
11.	126	0,170	64	0,152	266	0,574	456	0,897	1. Hungertag
12.	100	0,123	195	0,232	319	0,196	614	0,052	2. „
13.	218	0,107	546	0,292	351	0,190	1115	0,588	3. „
14.	304	0,177	230	0,173	319	0,292	853	0,642	Morgens 50 ccm Bitterwasser
15.	234	0,188	207	0,202	175	0,199	616	0,588	Morgens 50 ccm Bitterwasser
16.	364	0,271	176	0,174	154	0,152	594	0,597	100 ccm Bitterwasser
17.	126	0,119	192	0,189	191	0,156	509	0,464	11—1 Muskelarbeit
18.	329	0,285	176	0,138	270	0,258	775	0,681	8. Hungertag
19.	204	0,176	228	0,203	280	0,327	712	0,706	9. „
20.	249	0,236	128	0,112	242	0,262	619	0,611	10. „
21.	183	0,124	148	0,093	296	0,227	627	0,444	11. „
22.	268	0,196	264	0,208	162	0,174	694	0,577	12. „
23.	161	0,159	235	0,240	132	0,149	528	0,547	13. „
24.	128	0,161	136	0,123	144	0,136	408	0,420	14. „
25.	127	0,149	87	0,177	150	0,375	364	0,701	10 Uhr abends Nahrung
26.	116	0,368	59	0,206	216	0,471	391	1,044	Nahrung eingenommen

Maximum zu Minimum pro Tag = 1,100 g zu 0,420 g Kreatinin.

Tabelle XIV zeigt deutlich, wie mit Zunahme des Hungerns die ausgeschiedene Kreatininmenge ständig abnimmt: Zu Beginn der Hungerperiode, am 10. Juni, beträgt sie 1,100 g und sinkt dann im Verlauf der 14 Hungertage auf 0,420 g, also um 62%. Am 25. Juni nahm Toska „abends um 10 Uhr Milch und Eier“ (ohne Angabe der Menge) ein. Wir sehen, wie sogleich die Kreatininausscheidung auf 0,375 g steigt, also eine Mehrausfuhr von 0,239 g oder 63,7% gegenüber der Kreatininmenge, die am Vortage in derselben Periode ausgeschieden wurde. Nach van Hoogenhuyze und Verploegh kann diese plötzliche Vermehrung sicher nicht der geringen Nahrung an sich zugeschrieben werden, aber wohl dem Reiz, den der ganze Körper durch die Wirkung der Verdauungsorgane nach so langem Hungern empfindet. Auf Kreatinin wurde der Harn nicht untersucht. Daß Harnmenge und Kreatiningröße zwei voneinander unabhängige Faktoren sind, zeigt auch diese Tabelle. Am 13. Juni z. B. enthalten 1115 ccm Harn 0,588 g Kreatinin, also 0,053%, am folgenden Tag sind in 853 ccm dagegen sogar 0,642 enthalten, mithin 0,075%. Tabelle XIV zeigt also in Übereinstimmung mit meinen Untersuchungen die ständige Abnahme der Kreatininmenge während des Hungerns und die plötzliche Steigerung mit Wiederaufnahme der Nahrung. Auf

diese Untersuchungen von Hoogenhuyze und Verploegh wird im nächsten Abschnitt bei der Besprechung des Einflusses von Muskelarbeit zurückzukommen sein.

Kathkart²¹⁾ untersuchte ebenfalls den Harn während einer 14tägigen Hungerperiode. Seine Versuchsperson war der berufsmäßige Hungerkünstler Viktor Beauté, 31 Jahre alt, dessen Körpergewicht am Anfang des Hungerns 65,61 kg und am Ende 57,78 kg betrug. Ehe das eigentliche Fasten begann, erhielt Beauté eine Woche lang eine „sogenannte purinfreie stickstoffhaltige Standarddiät“, die kreatin- und kreatininfrei war.

Tabelle XV.

Tag des Exp.	Vorgeb. Kreatinin-N	Kreatinin-N u. Kreatin-N	Kreatin-N	Diät	Tag des Exp.	Vorgeb. Kreatinin-N	Kreatinin-N u. Kreatin-N	Kreatin-N	Diät
	g	g	g			g	g	g	
6.	0,52	0,53	0,01	Eier u. Milch	XI.	0,30	0,38	0,08	} Hunger
I.	0,42	0,44	0,02		XII.	0,30	0,39	0,09	
II.	0,39	0,50	0,11	} Hunger	XIV.	0,24	0,34	0,10	
III.	0,34	0,43	0,09		1.	0,38	0,40	0,02	
IV.	0,35	0,52	0,17		2.	0,39	0,38	0,01	
VI.	0,33	0,43	0,10		3.	0,40	0,41	0,01	} Sahne
VII.	0,34	0,42	0,08		4.	0,39	0,41	0,02	
VIII.	0,32	0,43	0,11		} Eier u. Milch	5.	0,36	0,38	0,02
X.	0,29	0,37	0,08						

Auch hier fällt die Kreatininausscheidung während des Hungerns beständig. Zu Anfang der Hungerperiode beträgt sie 0,52 g Kreatinin-N., was einer Menge von 1,398 g Kreatinin entsprechen würde. In den 14 Hungertagen sinkt dann die Kreatininausfuhr von 0,52 g auf 0,24 g Kreatinin-N., also 53,8%. Mit Wiederaufnahme der Nahrung bemerken wir wieder, wie auch bei meinen und van Hoogenhuyzes und Verploeghs Versuchen, eine Steigerung der Ausfuhr. Was uns dann aber an Kathkarts Tabelle weiter interessiert, ist das Verhalten des Kreatinins, das während des Hungerns mit Ausnahme des ersten Tages mit beträchtlichen Schwankungen auftritt. Ob die Schwankungen wirklich als solche bestehen oder durch eine verschiedenen vollständige Überführung des Kreatinins in Kreatin bedingt sind, mag dahingestellt bleiben. Im Durchschnitt beträgt die Kreatinmenge während des Hungerns 0,094 g als N berechnet, gleich 0,29 g Kreatin (vgl. Hoogenhuyze und Verploegh⁹⁾). Die geringen Mengen Kreatin, die in der Tabelle vor und nach der Hungerperiode angegeben sind, fallen in den Bereich der Fehlergrenzen. Wir sehen mithin bei Kathkart in Übereinstimmung mit meinen Versuchen: Abnahme des präformierten Kreatinins während des Hungerns und sofortige Steigerung mit Wiederaufnahme der Nahrung, ferner das Auftreten von Kreatin, das bei nor-

maler kreatinfreier Nahrung und am ersten Hungertage fehlt oder doch nur in ganz minimaler Menge vorhanden ist. Nach der ersten Nahrungsaufnahme schwindet es wieder.

Es seien dann noch kurz die Befunde von Benedikt und Diefendorf²²⁾ erwähnt, die in der Klinik den Harn einer 35jährigen Frau untersuchten, welche an 6 aufeinanderfolgenden Tagen wegen „fixed religious delusions“ keine Nahrung zu sich nahm. Der Harn wurde jeden Tag von morgens 7 Uhr ab gesondert gesammelt. Während des Hungerns sank das präformierte Kreatinin von 0,65 g auf 0,34, also auf die Hälfte. Das Kreatin „increased markedly with fasting, and practically disappeared on the conclusion of the fast“.

Bei dieser Tatsache, daß das Kreatin des Hungerharns mit Wiederaufnahme der Nahrung schwindet, sei auf einige andere Untersuchungen Kathkarts²³⁾ hingewiesen, in denen er bei sich selbst nach Hungertagen die Wirkung einer Fett- oder Kohlenhydratnahrung auf die Ausscheidung des Kreatins beobachtet. Er kommt zu dem Schluß: „During starvation creatine is constantly present in the urine. The output of creatine induced by fasting at once falls when the diet consists of carbohydrate, whereas with the fat diet the amount excreted increases.“ — Es sei ferner noch auf einige ähnliche Untersuchungen Wolfs und Österbergs²⁴⁾ hingewiesen, welche diese zwar nicht am Menschen-, sondern am Hundeharn vornahmen. In diesem Hundeharn war bei normaler Ernährung Kreatin nicht vorhanden, sondern trat erst während der Hungerperioden auf. Die Tiere erhielten dann eine Nahrung aus Kohlenhydraten, Eiweiß oder Fett, und „wir sehen, daß Kohlenhydrate sowohl wie Eiweißstoffe einen unverkennbaren Einfluß auf die Kreatinausscheidung haben, denn der Stoff verschwindet aus dem Urin in sehr kurzer Zeit nach Zuführung von einem der beiden. Andererseits scheint Fett seine Ausscheidung weniger zu beeinflussen.“

9. Einfluß der Muskeltätigkeit.

Nachdem ich so durch die vorhergehenden Untersuchungen einen Überblick über die normale Kreatinausscheidung erhalten hatte, ging ich nunmehr daran, den Einfluß der Muskeltätigkeit auf die Kreatinausscheidung zu untersuchen. Gerade in dieser Frage ist man bisher zu den verschiedensten Ergebnissen gekommen.

10. III. 7 Uhr Aufstehen, 8 Uhr Frühstück, 1 Uhr Mittag, $\frac{1}{2}$ 9 Uhr Abendessen, 11—12 Uhr vorm. Spaziergang, 5— $5\frac{1}{4}$ nachm. Uhr Dauerlauf.
11. III. 7 Uhr Aufstehen, 8 Uhr Frühstück, 1 Uhr Mittag-, 8 Uhr Abendessen, 7— $7\frac{1}{2}$ Uhr vorm. Radfahren, 5— $5\frac{1}{2}$ Uhr nachm. Dauerlauf.
12. III. 7 Uhr Aufstehen, 8 Uhr Frühstück, $\frac{1}{2}$ 3 Uhr Mittag-, kein Abendessen, 11 $\frac{1}{2}$ —12 Uhr vorm. Schwimmen, 6— $6\frac{1}{2}$ Uhr nachm. ebenfalls Schwimmen.
13. III. 7 Uhr Aufstehen, kein Frühstück und Mittagessen, 9 Uhr Abendbrot, 11 $\frac{1}{2}$ —12 Uhr vorm. Schwimmen, 6— $6\frac{3}{4}$ Uhr nachm. Radfahren.

Tabelle XVI.

* (—) = Durchschnittsausscheidung für 2 Stunden.

Tag		7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—1	1—7	Tages- menge g
10. III.	Kreatinin in mg Harn i. cem	91,02 82	107,07 83	Spaziergang 113,98 82	118,17 117	91,2 160	Dauerlauf 130,29 101	97,28 76	122,1 55	97,92 51	316,4 (105,4*) 226	1,285
11. III.	Kreatinin in mg Harn i. cem	Radfahren 141,4 70	84,0 120	93,6 130	104,76 97	107,91 99	Dauerlauf 148,73 107	62,64 87	109,0 85		329,40 (82,35) 305	1,182
12. III.	Kreatinin in mg Harn i. cem	118,8 27	122,4 36	Schwimmen 142,4 32	118,8 110	119,90 55	Schwimmen 134,32 92	98,64 137	113,92 128	90,72 63	237,2 (79,1) 304	1,297
13. III.	Kreatinin in mg Harn i. cem	83,30 98	96,3 90	Schwimmen 131,30 65	88,06 37	110,0 55	Radfahren 161,84 68	75,0 40	127,4 65		376,65 (94,18) 465	1,249

Durchschnitt pro Tag: 1,253 g. Minimum zu Maximum = 1,182 g zu 1,297 g. Kreatinkoeffizient = 18,4 mg.

Am besten untersucht man den Einfluß der Muskeltätigkeit an Hungertagen, da dann einmal die Kreatininausscheidung an sich gering ist, so daß eine evtl. Steigerung eher ins Gewicht fallen kann, und da ferner die Schwankungen im Verlauf des Tages nicht so bedeutend sind als gewöhnlich. Doch weil ich mich zu Anfang dieser Versuchsperiode nicht besonders wohl fühlte, untersuchte ich zunächst den Einfluß der Muskeltätigkeit an normalen Tagen bei gewöhnlicher, natürlich wie immer fleischfreier Nahrung. Um eine evtl. Wirkung der Muskeltätigkeit recht deutlich in die Erscheinung treten zu lassen, verlegte ich dieselbe in jene Tagesstunden, in denen normalerweise eine Minimalausscheidung festgestellt worden war. — Der 10. März war ein normaler Tag. Von 11—12 Uhr unternahm ich einen Spaziergang von 6—8 km. Wir sehen nach dem Vormittagsmaximum von 9—11 in der folgenden Periode eine weitere gesteigerte Ausscheidung von 113,98 mg oder 8,9% der Tagesausscheidung, eine Steigerung also, die zwar das Durchschnittsmaß von 8,2% überschreitet, aber nicht oberhalb der Grenze (9,9%) der in dieser Periode normalerweise ausgeschiedenen Kreatininmenge liegt. Somit könnte hier der Einfluß der Muskeltätigkeit zweifelhaft sein. Ob die folgende Steigerung von 1—3 Uhr noch der Muskelarbeit oder schon dem Mittagessen zuzuschreiben ist, läßt sich nicht entscheiden. — Von 5—5 $\frac{1}{4}$ Uhr nachm. setzte ich die Beinmuskeln durch angestregten Dauerlauf mit nur kurzen Pausen in Tätigkeit, es trat starke Ermüdung ein. In der entsprechenden Periode von 5—7 Uhr werden 130,29 mg oder 10,1% der Tagesausfuhr im Harn ausgeschieden. Wir finden somit eine Ausscheidung, die selbst die oberste Grenze der sonst in dieser Zeit beobachteten Kreatininmenge von 9,8% überschreitet. Als beträchtlich

kann man allerdings diese Erhöhung nicht bezeichnen. — Den folgenden Tag, den 11. März, der ebenfalls im übrigen in der Lebensweise normal war, begann ich damit, daß ich vor dem Frühstück $\frac{1}{2}$ Stunde ohne Unterbrechung bei mittlerer Geschwindigkeit — die Anzahl Kilometer kann ich leider nicht angeben — mit dem Rad fuhr. In dieser Periode wurden $141,4 \text{ mg} = 11,9\%$ der Tagesausscheidung ausgeschieden, während wir an den normalen Tagen im Durchschnitt nur $7,0\%$, als Maximum nur $9,5\%$ feststellten. Am Tage vorher, dem 10. März, finden wir in der gleichen Periode eine Ausscheidung von $91,02 \text{ mg}$, also $35,6\%$ weniger, am folgenden Tage beträgt die Ausfuhr von 7—9 Uhr $118,8 \text{ mg}$, also ebenfalls eine bedeutende Minderausfuhr von $22,6 \text{ mg}$. Mithin ist hier unbestreitbar die Erhöhung der Ausscheidung von 7—9 Uhr vorm. eine Folge der stattgefundenen Muskelarbeit. Die Erhöhung der Ausfuhr durch das Radfahren ist viel beträchtlicher als durch den Dauerlauf, obschon mir die Ermüdung durch das Fahren nicht so sehr zum Bewußtsein kam als nach dem Laufen. Doch die Größe der Arbeitsleistung läßt sich schwerlich beurteilen nach dem Maß der Ermüdung, da diese nur ein subjektives Empfinden ist. Der Körper ermüdet bei kurz dauernden energischen Muskelkontraktionen bedeutend leichter als bei lang dauernden, weniger plötzlich wirkenden Muskelleistungen, bei welchen dem Muskel mehr Gelegenheit gegeben wird, sich während der Arbeit zu „erholen“. Und doch kann in dem letzten Falle die Leistung und also auch die geleistete Arbeit beträchtlich größer sein als in dem ersten. Ferner ist der Körper für die Ermüdung durchaus nicht immer gleich disponiert. Eine Reihe von Faktoren, wie Ernährungs- und Witterungsverhältnisse, Tageszeit, vorhergehende Beschäftigung usw. spielen eine bedeutsame Rolle. — Nachmittags gelang es mir, den Dauerlauf eine halbe Stunde auszuhalten. Die Ausscheidung beträgt daraufhin von 5—7 Uhr $148,73 \text{ mg}$ also $12,6\%$ der Tagesausfuhr, ist somit entsprechend der längeren Dauer bei sonst gleichen Bedingungen (Geschwindigkeit, Pausen) viel größer als die Ausscheidung am Tage vorher, die der viertelstündige Dauerlauf bewirkt hatte. An den normalen Tagen (Tabelle V) betrug die Ausscheidung von 5—7 Uhr im Mittel $8,2\%$, als Maximum $9,8\%$ der Tagesmenge. Auch hier hat also die Muskelarbeit eine ziemliche beträchtliche Vermehrung der Ausscheidung über die Norm hervorgerufen. Es sei hier schon auf das Verhalten der Tagesmenge hingewiesen. Während wir doch vormittags und nachmittags eine durch die Muskel-tätigkeit bedingte Vermehrung der Ausscheidung haben, bleibt infolge einer Minderausfuhr in den übrigen Perioden die Tagesmenge ($1,182 \text{ g}$) noch unter dem Durchschnittsmaß der normalen Tage von $1,311 \text{ g}$ (Min. = $1,143 \text{ g}$) zurück. Der Einfluß der Muskeltätigkeit macht sich hier also in keiner Weise in der Gesamttagesausscheidung bemerkbar.

Der 12. März wich insofern von dem 11. ab, als das Mittagessen um $1\frac{1}{2}$ Uhr und Abendessen überhaupt nicht eingenommen wurde. Ich wollte nun möglichst alle Körpermuskeln in Tätigkeit setzen und glaubte das am besten durch Schwimmen zu erreichen. Ich ging darum um 11 Uhr vorm. zum Baden und blieb zweimal etwa je 10 Minuten im Wasser, während welcher Zeit ich ohne Überanstrengung umher schwamm.

Die Ausscheidung von 11—1 Uhr beträgt 142,4 mg oder 10,9% der Tagesmenge, während die entsprechende Ausscheidung der normalen Tage im Höchsthalle 9,9% betrug. Auch hier läßt sich mithin eine Vermehrung der Ausfuhr nicht leugnen. — Vom Mittag dieses Tages an bis zum Abend des folgenden hungerte ich, da es möglich war, daß sich die Erhöhung im Hunger besonders stark bemerkbar machte. Um 5 Uhr schwamm ich wieder wie vorher zweimal je 10 Min. im Wasser umher. Die Ausscheidung ist etwas weniger beträchtlich als am Morgen, sie beträgt 134,32 mg oder 10,4% der Tagesausscheidung. Das Maximum der entsprechenden normalen Ausscheidung beträgt 9,8%. Wir haben somit wiederum eine zweifellose Vermehrung.

Die Morgenausscheidungen des folgenden Tages, des 13. III., sind, da wir es ja mit einem Hungertag zu tun haben, ziemlich gering. Von 9—11 Uhr haben wir nur eine Ausscheidung von 96,3 mg = 7,7% der Tagesmenge. Um 11 Uhr ging ich wieder zum Schwimmen. Da ich mich aber nicht wohl fühlte, schwamm ich diesmal dreimal nur je 5 Min. ohne Überanstrengung im Wasser umher. Die Ausscheidung steigt in dieser Periode auf 131,3 mg gleich 10,5%, während wir als Maximum selbst an dem Tage mit normaler Ernährung nur 9,9% finden. Wir sehen also wiederum eine unzweideutige Vermehrung. Daß allerdings hier die Vermehrung während des Hungerns besonders charakteristisch ist, kann ich nicht sagen, denn am Tage vorher finden wir in derselben Periode unter dem Einfluß der Muskeltätigkeit eine Ausscheidung von sogar 10,9% der Tagesmenge. — Am Nachmittage dieses Tages machte ich von 6— $6\frac{3}{4}$ Uhr eine kleine Radtour. Ich fuhr $\frac{3}{4}$ Stunden ohne Unterbrechung mit mittlerer Geschwindigkeit durch die Promenaden von Münster. Der Erfolg ist sehr deutlich. Denn die Ausscheidung von 161,84 mg = 12,9% der Tagesmenge übersteigt bei weitem das Maximum derselben Periode (9,8%) sogar jener Tage, an denen nicht gehungert wurde. (Tabelle V). In der folgenden Periode sehen wir, wie auch am Vormittag, nach der Erhöhung durch die Muskelarbeit einen bedeutenden Abfall der Ausscheidungen um 54,3% gegenüber der Ausfuhr von 5—7 Uhr, nämlich von 161,84 mg auf 75,0 mg. Der Körper kompensiert also eine Mehrausscheidung infolge der Muskelarbeit durch eine folgende Minderausfuhr. Dadurch wird es erklärlich, warum die Tagesmenge bei der Muskeltätigkeit trotz der

deutlichsten, mitunter sogar sehr bedeutenden stündlichen Erhöhung der Ausfuhr an allen Tagen — mit Ausnahme vielleicht des ersten Tages, des 10. März, an dem die Erscheinung weniger hervortritt — keineswegs erhöht zu sein braucht. Bei diesen Versuchen z. B., wo die Tagesausscheidung im Mittel 1,253 g beträgt, mit einem Maximum von 1,297 g und einem Minimum von 1,182 g, überschreitet die Tagesmenge nicht einmal das Durchschnittsmaß der normalen Tage von 1,311 g (Min. = 1,143 g).

Die folgende und letzte Versuchsserie unterscheidet sich in mehrfacher Hinsicht von den vorhergehenden. Da van Hoogenhuyze und Verploegh, deren Versuche an anderer Stelle besprochen werden, auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß kommen, daß sich ein Einfluß der Muskeltätigkeit nur während des Hungers bemerkbar macht, untersuchte ich die Beziehung zwischen Muskelarbeit und Kreatininausfuhr an drei Hungertagen und erhielt zugleich eine Kontrolle für das Ergebnis des einen Hungertages der vorigen Tabelle.

Tabelle XVII.

* (—) = Durchschnittsausscheidung für 2 Stunden.

Tag		7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—1	1—7	Tagesmenge g
14. III.	präformiertes Kreatinin mg	—	—	—	—	—	86,87	104,86	123,24	343,44*	—	—
	Gesamtkr.	—	—	—	—	—	—	—	—	(85,86)	—	—
	Harn cem	—	—	—	—	—	73	98	79	212	—	—
15. III.	präformiertes Kreatinin mg	90,4	110,88	Tonus 178,2	75,0	114,0	111,8	Tonus 168,2	115,0	427,8	—	1,391
1. Hungertag	Gesamtkr.	—	—	—	79,8	121,5	123,5	192,85	125,0	(106,9)	—	1,480
	Harn cem	80	72	55	30	30	26	29	25	458,8	—	—
										(114,7)	—	—
16. III.	präformiertes Kreatinin mg	58,6	83,6	Tonus 111,36	66,96	106,4	75,0	Freiüb. 149,8	89,76	338,2	—	1,079
2. Hungertag	Gesamtkr.	60,4	88,0	121,27	75,02	124,64	78,0	175,0	102,0	(84,5)	—	1,204
	Harn cem	40	55	58	31	76	50	28	51	380,0	—	—
										(95,0)	—	—
										190	—	—
17. III.	präformiertes Kreatinin mg	Freiüb. 162,0	96,0	Freiüb. 186,0	92,0	140,4	Freiüb. 136,08	118,8	99,33	92,30	344,1	1,467
3. Hungertag	Gesamtkr.	180,0	103,35	193,0	95,0	—	—	—	—	—	(114,7)	1,507
	Harn cem	50	30	40	50	36	42	55	77	65	170	—
18. III.	präformiertes Kreatinin mg	74,36	89,54	Freiüb. 144,48	106,4	131,95	Freiüb. 162,54	92,4	110,0	323,90	—	1,225
	Gesamtkr.	—	—	—	—	—	—	—	—	(80,97)	—	—
	Harn cem	143	148	112	160	145	126	132	110	395	—	—
19. III.	präformiertes Kreatinin mg	Freiüb. 130,38	107,8	85,15	Freiüb. 110,0	127,53	Freiüb. 197,40	84,24	120,91	Freiüb. 182,36	253,06	1,398
	Gesamtkr.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(84,35)	—
	Harn cem	82	70	65	110	117	105	117	113	97	246	—

Tagesdurchschnitt an präformiertem Kreatinin: 1,312 g Minimum zu Maximum = 1,079 g zu 1,467 g,
 „ Gesamtkreatinin: 1,363 g,

Während dieser Versuchstage untersuchte ich den Harn auch jedesmal auf das Vorhandensein von Kreatin. Aceton ließ sich nie nachweisen. Pekelharing, auf dessen Ergebnisse ich am Schluß der Arbeit zurückkomme, unterscheidet in seinen Untersuchungen scharf zwischen „Tonus“ und „Muskelkontraktionen“, und auf Grund seiner Versuche kommt er zu dem Resultat, daß gewöhnliche Muskelarbeit keine Vermehrung der Kreatininausfuhr bewirkt, wohl aber ein verstärkter Muskeltonus. Ich habe deswegen in dieser Versuchsreihe ebenfalls einen Unterschied gemacht zwischen tonischer und gewöhnlicher Muskeltätigkeit.

14. III. 7 Uhr Aufstehen, 8 Uhr Frühstück, 1 Uhr Mittag-, kein Abendessen.
15. III. Ohne Essen und Trinken. 11—11³/₄ Uhr Tonus, 7—7¹/₂ Uhr abends Tonus.
16. III. Ohne Essen und Trinken. 11—11¹/₄ Uhr vorm. Tonus, 7—7¹/₂ Uhr abds. Freiübungen.
17. III. Kein Frühstück und Mittagessen, 3 Uhr Nachmittagskaffee, 8 Uhr Abendessen. 7—7¹/₂ Uhr vorm., 12—12¹/₂ Uhr nachm. und 5—5¹/₄ Uhr abds. Freiübungen.
18. III. 7 Uhr Aufstehen, 8 Uhr Frühstück, 1 Uhr Mittag-, 8 Uhr Abendessen. 11—11¹/₂ Uhr vorm. und 5¹/₄—5¹/₂ Uhr nachm. Freiübungen.
19. III. Lebensweise wie am 18. III. 7—7¹/₂ Uhr vorm, 1—1¹⁰ Uhr nachm., 5—5¹/₂ Uhr nachm. und 11—11¹/₂ Uhr abds. Freiübungen.

Wie die Angaben unterhalb der Tabelle zeigen, begann die Hungerperiode mit dem ersten Versuchstage, dem 14. III., dem zwei Tage ohne Aufnahme von Speise und Trank folgten. Zunächst untersuchte ich den Einfluß des Muskeltonus am Vormittag des 15. III von 11—11³/₄ Uhr. Zu diesem Zweck nahm ich nach altem preußischen Regime die bekannte „stramme Haltung“ ein, bei der besonders die Bein- und Hüftmuskeln in kräftige Spannung versetzt werden, dann brachte ich abwechselnd das rechte oder linke Bein in horizontale Stellung, darauf folgte ein Seitwärts- oder Vorwärtshalten der Arme. Bei den letzten Übungen nahm ich in jede Hand einen Stuhl oder sonst einen schwereren Gegenstand zur Erhöhung der Anstrengung. Es wechselten im allgemeinen etwa 5 Min. Muskeltonus und 5 Min. Ruhepause miteinander ab.

Der 15. III. beginnt, entsprechend seiner Eigenschaft als Hungertag, mit einer geringen Kreatininausfuhr von 90,4 mg = 6,5% der Tagesmenge; von 9—11 Uhr folgt die gewöhnliche morgendliche Erhebung. Unter dem Einfluß des Tonus steigt dann aber in der Periode von 11—1 Uhr die Ausscheidung auf 178,2 mg = 12,9% der Tagesmenge, während z. B. in Tabelle XIII am ersten vollständigen Hungertage, am 5. III., nur 108,78 mg = 8,9% der Tagesmenge in derselben Zeit zur Ausscheidung kommen. Selbst am Tage mit normaler Ernährung beläuft sich die Maximalausscheidung in derselben Periode nach Tabelle IV nur auf 129,01 mg oder auf 9,9%, hier ist also die Wirkung

des Tonus ohne Zweifel. In den vorigen Versuchen belief sich die höchste Steigerung infolge der Muskelarbeit auf 148,73 mg am Tage mit normaler Ernährung, hier beträgt sie 178,2 mg, ob aber dieser Unterschied in der Steigerung unter dem Einfluß des Hungers um so viel beträchtlicher war, als sie während der vorhergehenden Versuche beobachtet wurde, oder infolge einer größeren Muskelanstrengung, läßt sich natürlich nicht angeben, da uns für die Feststellung der Größe solcher Muskelarbeit jedes Maß fehlt, wie ich schon früher auseinandergesetzt habe. — Diesen Tonusversuch wiederholte ich am Nachmittag von 7—7¹/₂ Uhr in gleicher Weise. Die Kreatininausfuhr steigt von 111,8 mg der Vorperiode auf 168,2 mg = 12,1% der Tagesmenge. In Tabelle XIII wurden am ersten Hungertage in der gleichen Periode nur 93,45 mg, also 74,75 mg weniger als hier ausgeschieden. Der Tonus hat also auch in diesem Versuch eine bedeutende Steigerung der Kreatininausfuhr bedingt.

Der 16. III. ist der zweite vollständige Hungertag, weswegen von 7—9 Uhr auch nur eine sehr geringe Menge Kreatinin, nämlich 58,6 mg im Harn erscheint. Von 9—11 Uhr zeigt sich die gewöhnliche morgendliche Erhebung. Von 11—11¹/₄ Uhr erfolgten wieder in der früher beschriebenen Weise die tonischen Muskelkontraktionen: Entsprechend der kürzeren Dauer ist der Einfluß des Tonus nicht so bedeutend wie bei den Tonusversuchen des vorhergehenden Tages. Immerhin werden aber 111,36 mg ausgeschieden, während in Tabelle XIII die entsprechende Periode des zweiten Hungertages (6. III.) eine Ausfuhr von nur 75,98 mg aufweist, so daß selbst der nur viertelstündige Tonus die Ausscheidung stark beeinflusst hat.

Zum Vergleich mit diesen Tonusversuchen glaubte ich den Einfluß von gewöhnlichen Muskelkontraktionen am besten durch Freiübungen untersuchen zu können; denn bei den in den Versuchen der letzten Tabelle gewählten Arten der Muskelarbeit, besonders aber beim Radfahren, dessen Einfluß ja am bedeutendsten war, befindet sich ein mehr oder weniger großer Teil der Körpermuskulatur im verstärkten Tonus, so daß dort die gewöhnliche Muskelarbeit nicht allein in Frage kommt. Mit zwei schweren Messingstäben in den Händen brachte ich daher in möglichst kurz abgerissenem Tempo unter jedesmaliger Beugung der Knie die Arme abwechselnd aus der Beugehaltung nach vorn, seitwärts oder aufwärts. 2—3 Min. wurde geübt, worauf jedesmal eine Pause von 4—5 Min. eintrat.

Ich begann mit diesen Übungen am zweiten Hungertag, dem 16. III., nachm. von 7—7¹/₂ Uhr. Gegenüber der Ausscheidung der Vorperiode von 75,0 mg steigt die Kreatininausfuhr auf 149,8 mg, also auf das Doppelte, während wir in derselben Zeit in Tabelle XIII ohne Muskelarbeit am zweiten Hungertag, dem 6. III. nur 74,48 mg, somit 50,3%

weniger ausgeschieden finden. Halbstündiger Tonus brachte in derselben Periode am Tage vorher eine Ausfuhr von 168,2 mg gegenüber einer Ausscheidung der Vorperiode von 111,8 mg, somit eine Steigerung von 56,4 mg = 33,5%, $\frac{1}{2}$ Stunde Freiübungen erhöhten die Ausscheidung von 75,0 mg auf 149,8 mg, also um 74,8 mg = 49,9%. Man kann mithin durchaus nicht behaupten, daß der Tonus wirksamer gewesen wäre als die Freiübungen von derselben Zeitdauer. Die letzteren bewirken zwar, absolut genommen, eine geringere Ausscheidung als der Tonus vom Tage vorher, doch prozentual zur Gesamtausscheidung ist die Ausfuhr bedeutend größer. Das Niveau der Kurve liegt eben am zweiten Hungertage, wie Tabelle XIII und XVII deutlich zeigen, viel niedriger als am ersten Hungertage, so daß man die absoluten Werte der Ausscheidung nicht miteinander vergleichen darf.

Am Morgen des 17. III. wurde ebenfalls noch nichts genossen. Die Freiübungen von 7—7 $\frac{1}{2}$ vorm. rufen eine Ausscheidung von 162 mg hervor, während am dritten Hungertag in Tabelle XIII nicht einmal die halbe Menge zur Ausscheidung kommt, nämlich nur 76,36 mg. Sogar an den Tagen mit normaler Ernährung, doch ohne Muskelarbeit, betrug nach Tabelle IV die Ausfuhr von 7—9 vorm. im Höchstfalle nur 120,7 mg, also noch 41,3 mg = 34,2% weniger als hier unter dem Einfluß der Freiübungen. — Von 12—12 $\frac{1}{2}$ wiederholte ich die Freiübungen nach der beschriebenen Weise. Die entsprechende Ausscheidung beträgt 186,0 mg gegen 96,0 mg der Vor- und 92,0 mg der Nachperiode. Nahrung war noch nicht aufgenommen, so daß diese Steigerung am dritten Tage um so beträchtlicher erscheint. In Tabelle XIII beträgt die entsprechende Ausfuhr am 7. III. nur 82,4 mg, also 55,9% weniger als hier. — Um 3 Uhr wurde wieder Nahrung, aus 2 Tassen Kaffee und 2 Schnitten Brot mit Butter bestehend, aufgenommen. Infolgedessen steigt die Kreatininausscheidung von 3—5 Uhr auf 140,4 mg, von 92,0 mg der Vorperiode, also um 48,4 mg, eine Steigerung, die durch nur viertelstündige Freiübungen nicht mehr erhöht werden konnte; denn die Ausscheidung betrug von 5—7 nur 136,08 mg. Offenbar war der Reiz der Nahrungsaufnahme nach dreitägiger Hungerperiode größer als der Einfluß der nur viertelstündigen Muskeltätigkeit von 5—5 $\frac{1}{4}$ Uhr.

Der 18. III. war wieder ein Tag mit normaler Ernährung. Die Freiübungen von 11—11 $\frac{1}{2}$ vorm. haben eine Ausscheidung von 144,48 mg gegenüber 89,54 mg der Vor- und 106,4 mg der Nachperiode zur Folge. Am Tage ohne Muskelarbeit beträgt die Ausfuhr in derselben Periode von 11—1 Uhr vorm. nach Tabelle IV nur 129,01 mg als Maximum, im Durchschnitt sogar nur 106,96 mg, so daß die Erhöhung auch hier ohne Zweifel ist. — Während die Freiübungen am Vormittage des 18. III. eine Ausfuhr von 144,48 mg hervorrufen, haben

dieselben von der gleichen Dauer am Tage vorher, dem dritten Hungertage, eine Steigerung auf sogar 186,0 mg zur Folge. Ob dieser Unterschied durch den Hunger oder durch einen verschiedenen Grad der Muskeltätigkeit bedingt ist, möchte ich wegen der Unbestimmbarkeit der letzteren nicht entscheiden. In der Nachmittagsperiode von 5 bis 7 Uhr steigern die Freiübungen von $5\frac{1}{4}$ — $5\frac{1}{2}$ die Ausscheidung auf 162,54 mg, gegenüber einer Ausscheidung von 92,4 mg der Nach- und 131,95 mg der Vorperiode (gewöhnliches Nachmittagsmaximum von 3—5 Uhr). Ohne Freiübungen betrug an den normalen Tagen die Ausfuhr in derselben Zeit im Durchschnitt nur 108,23 mg mit einem Maximum von 142,74 mg.

Auch am 19. III. war die Nahrungsaufnahme wie gewöhnlich. Die Freiübungen von 7— $7\frac{1}{2}$ vorm. erhöhen die Ausfuhr auf 130,38 mg gegenüber einer durchschnittlichen Ausscheidung an den normalen Tagen von 90,94 mg mit einem Maximum von 120,70 mg in der Zeit von 7—9 vorm. Doch dieses Maximum ist deshalb so hoch, weil die Vormittagsausscheidung des betreffenden Tages, des 22. I., überhaupt ziemlich erheblich ist. Z. B. beträgt die ausgeschiedene Kreatininmenge in der folgenden Periode von 9—11 Uhr 130,15 mg, hier in unserem Versuch jedoch nur 107,08 mg, so daß die Erhöhung bedeutend größer ist, als es den absoluten Werten nach scheint. — Um 1 Uhr nahm ich Freiübungen von nur 10 Min. Dauer vor, deren Einfluß jedoch wegen der zu geringen Muskelarbeit nicht recht ersichtlich ist. Die Ausscheidung beträgt 110,0 mg, an den Tagen ohne Muskeltätigkeit im Durchschnitt 112,78 mg. — Die Freiübungen von $\frac{1}{2}$ Stunde Dauer um 5 Uhr erhöhen die Ausscheidung von 127,53 mg auf 197,4 mg, also um 69,87 mg, an den normalen Tagen finden wir in derselben Zeit im Durchschnitt nur 108,23 mg mit einem Maximum von 142,74 mg. Da auch in den späten Abendstunden die Kreatininausscheidung nie sehr beträchtlich war, verlegte ich meine letzten Freiübungen in die Zeit von 11— $11\frac{1}{2}$ abends. Während wir ohne Muskelarbeit für die Abendstunden eine Durchschnittsausscheidung von 100,86 mg mit einer oberen Grenze von 137,50 mg berechnen, sehen wir hier die Ausfuhr auf 182,36 mg gestiegen, gegenüber einer Kreatininmenge von 120,91 mg in der Vorperiode.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß sowohl Muskeltonus wie gewöhnliche Muskelarbeit während des Hungers und bei normaler Ernährung die Kreatininausscheidung erhöht. Ein besonderer Einfluß im Hunger läßt sich nicht nachweisen.

Es wäre vielleicht noch die Frage zu erörtern, ob die Erhöhung der Kreatininausscheidung auf einer vermehrten Bildung im Organismus infolge der Arbeit beruht, oder ob das etwa in den Muskeln abgelagerte Kreatin durch die Muskeltätigkeit in die Blutbahn ausgepreßt oder

durch die Erhöhung der Blutzufuhr, wie sie in einem tätigen Muskel eintritt, ausgewaschen und so im Harn als Kreatinin vermehrt ausgeschieden wird. Diese Frage mag um so berechtigter erscheinen, als wir nach jeder starken Steigerung der Kreatininausscheidung eine oft außerordentlich große Verminderung der Ausfuhr in der folgenden Periode beobachten. Ich möchte hierfür nur auf die drei letzten Tage der letzten Tabelle hinweisen. Am 17. III. z. B. werden infolge der Muskeltätigkeit von 7—9 Uhr 162,0 mg ausgeschieden, von 11—1 Uhr 186,0 mg und von 5—7 Uhr 136,08 mg. Wäre von 7—9 Uhr nur die im Muskel vorhandene Kreatinmenge ausgepreßt worden ohne Neubildung, dann dürften wir von 11—1 Uhr, also nach 2 Stunden, wohl eine weniger große, jedenfalls keine um soviel beträchtlichere Ausscheidung erwarten. Denn in den zwei Stunden kann dem Muskel unmöglich wieder so viel Kreatin zugeführt worden sein, daß wir diese zweite Steigerung ohne Neubildung durch die Arbeit verstehen könnten. Der folgende und übernächste Tag bieten dasselbe Bild. Am 18. III. von 11—1 Uhr vorm. gelangen 144,48 mg zur Ausscheidung, von 5—7 Uhr sogar 162,54 mg; am 19. III. von 5—7 Uhr nachm. 197,4 mg, von 11—1 Uhr abends 182,36 mg. Es wäre auch noch eine Überlegung anzuführen. Würde die Vermehrung der Kreatininausscheidung nur auf ein Auspressen des Muskels zurückzuführen sein, so müßte naturgemäß dieses Auspressen innerhalb einer bestimmten Zeit zu Ende und jede weitere Muskeltätigkeit ohne Einfluß sein. Die Versuche zeigen aber die interessante Erscheinung, daß die Erhöhung der Kreatininausscheidung mit aller Wahrscheinlichkeit proportional der Muskelleistung und bei annähernd gleicher Muskelarbeit in einem bestimmten Verhältnis zur Dauer derselben steht. Am 19. III. haben Freiübungen von 10 Minuten, von 1—1,10, keinen sicher erkennbaren Einfluß (110,0 mg); dieselben von $\frac{1}{4}$ Stunde Dauer rufen am 17. III. von 5—7 Uhr eine Ausfuhr von 136,08 mg hervor, von $\frac{1}{2}$ Stunde Dauer am selben Tag von 11—1 Uhr vorm. eine solche von 186,0 mg. Es läßt sich selbstverständlich nicht sagen, daß ein Auspressen oder Auswaschen des Kreatins aus der Muskelsubstanz durch Muskeltätigkeit überhaupt nicht stattfindet, nur dagegen, daß die Erhöhung der Ausfuhr hierdurch allein gedeutet werden kann, sprechen die oben angeführten Tatsachen, welche bei der Vermehrung der Kreatininausfuhr infolge Muskeltätigkeit die Annahme einer Neubildung durch die Muskeltätigkeit mindestens sehr wahrscheinlich machen.

Es sei endlich noch kurz auf das Verhalten des Kreatins hingewiesen. Es tritt wieder am zweiten Hungertage, dem 15. III., auf und verschwindet sogleich mit Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr. Auch seine Ausscheidung wird von der Muskeltätigkeit deutlich beeinflusst,

doch den Verlauf im einzelnen zu untersuchen, halte ich nicht für möglich, so lange nicht eine exakte quantitative Bestimmung gewährleistet ist.

Im Anschluß hieran seien die neueren Untersuchungen erörtert, welche die Beziehungen des Kreatinstoffwechsels zur Muskelarbeit zum Gegenstand haben. Auch hier übergehe ich die Forschungen, die mit der alten Methode ausgeführt sind. Dieselben sind z. T. in einer Abhandlung Gregors²⁵⁾, der ebenfalls mit der Neubauer-Salkowskischen Methode den Einfluß der Muskeltätigkeit auf die Tagesausscheidung des Kreatinins untersucht und eine Vermehrung der ausgeführten Menge gefunden hat, kritisch durchgearbeitet.

Ich erwähne zunächst die Versuche Webers¹³⁾, der den Einfluß der Muskeltätigkeit auf den Kreatingehalt des Muskels untersucht. Zu diesem Zweck ließ er Säugetierherzen (Hunde und Katzen) im Langendorffschen Apparat in einer Ringerlösung arbeiten. „Findet man in der Durchströmungsflüssigkeit die Base, so ist erwiesen, daß sie vom Herzen bei der Arbeit abgegeben ist. Nimmt während des Versuches die Summe des in der Lösung plus Herzens enthaltenen Kreatinins im Vergleiche zum normalen Kreatingehalt des Herzens ab oder zu, so ist Kreatin verbraucht oder neugebildet worden.“ Es sind 9 Versuche angeführt, deren Resultate zusammenfassend mit den Worten Webers wiedergegeben werden können: „Nur bei guter Arbeit des Herzens werden ganz erhebliche Mengen Kreatin (?) oder Kreatin an die durchblutende Flüssigkeit abgegeben. Dem ruhenden Muskel wird durch die Durchströmung kein Kreatin entzogen.“ Es sei bemerkt, daß Weber in seinen Tabellen nur die Werte des Gesamtkreatinins nach der Salzsäurebehandlung angibt, so daß sich der Gehalt an Kreatin oder Kreatinin allein nicht unterscheiden läßt. Ein Anhaltspunkt dafür, daß Kreatin während der Arbeit neugebildet wird, findet sich nicht. Der Beweis ist auch bei einer derartigen Versuchsanordnung bei dem geringen Gewicht der arbeitenden Herzen von 8,60 g bis 36,10 g mit einem Gehalt von 0,00656 g bis 0,0246 g Gesamtkreatinin schwerlich zu erbringen, da man den Gehalt des arbeitenden Herzens mit dem eines ruhenden vergleichen muß und eine etwaige geringe Vermehrung des Kreatiningehaltes durch die Arbeit in jene Grenzen fällt, zwischen denen der Kreatingehalt des Herzens bei den einzelnen Tieren schwankt. — Weber hat dann bei einem Hund den einen Oberschenkel durch Durchschneidung des N. ischiadicus gelähmt und die Muskeln nach „mehreren Wochen“ (ohne nähere Angaben) untersucht. Die normalen Oberschenkelmuskeln hatten 0,1801 g, die gelähmten 0,1092 g Gesamtkreatinin. Doch meiner Meinung nach haben diese Befunde wenig Wert, da das Gewicht der Muskulatur nicht angegeben ist, so daß man die Abnahme des Kreatingehaltes auf

eine Inaktivitätsatrophie der gelähmten Muskeln zurückführen könnte. Im folgenden Versuch rief Weber bei einem Teckel von 6,8 kg durch subcutane Injektion einer Lösung von Cinchoninum sulfuricum starke klonische und tonische Krämpfe hervor. Der Hund machte eine Hungerperiode durch, so daß die exogene Herkunft des Harnkreatinins ausgeschaltet war. Die Kreatininausscheidung betrug am Versuchstage 0,238 g gegen 0,182 g des vorhergehenden und 0,185 g des folgenden Tages. Es verursachten also „heftige Muskelkrämpfe eine deutliche, absolute Vermehrung des Harnkreatinins“. — Die folgenden Versuche, bei denen der Einfluß normaler angestrebter Muskeltätigkeit auf die Kreatininausscheidung bei eben ausreichender Nahrung festgestellt wurde, möchte ich nicht anführen, weil wegen der Fleischkost der exogene Ursprung des Harnkreatinins unkontrollierbar ist.

Im Anschluß an Weber untersuchten Pekelharing¹⁶⁾ und van Hoogenhuyze zunächst den Einfluß der Muskeltätigkeit auf den Kreatingehalt des Muskels dadurch, daß sie bei drei Kaninchen durch Ischiadicusdurchschneidung eine halbseitige Oberschenkellähmung hervorriefen. Drei Tage nach der Nervendurchschneidung wurden die Tiere getötet und untersucht. Die Werte gebe ich in Tabellenform an:

Tabelle XVIII.

Versuch	mg Kreatinin pro 1 g Muskel		
	nicht gelähmter Muskel	gelähmter Muskel	Verlust nach Durchschneidung
I	4,703	4,232	0,471
II	4,448	4,289	0,159
III	4,983	4,013	0,970

Das Kreatin der Muskeln wurde als Kreatinin bestimmt, es ist daher als solches angegeben. Die Abnahme des Kreatingehaltes (0,471—0,970 mg pro 1 g Muskelsubstanz) durch die Untätigkeit der Muskeln ist bald mehr, bald weniger beträchtlich und liegt weit außerhalb der Grenzen der Beobachtungsfehler. — Bei den folgenden Versuchen wurde an 5 Katzen die Sherringtonsche Enthirnungsstarre (Journ. of physiol. 22, 319) vorgenommen, die es ermöglicht, daß die Muskeln der einen Körperhälfte in kräftigen Tonus versetzt werden, ohne Störung in der Wirkung der motorischen Nerven und des Blutstromes, während die gleichnamigen Muskeln der anderen Seite erschlafft bleiben. Untersucht wurde jedesmal der Triceps. Die Resultate sind in folgender Tabelle angegeben:

Tabelle XIX.

Versuch	mg Kreatinin pro 1 g Muskel		
	Tonus	Schlaff	Differenz
I	3,690	3,090	0,600
II	4,340	3,848	0,492
III	4,219	3,902	0,317
IV	3,806	3,185	0,621
V	3,198	2,963	0,235

In den tätigen Muskeln tritt also eine Erhöhung des Kreatingehaltes um 0,235 mg bis 0,621 mg pro 1 g Muskelsubstanz ein. Die Untersucher schließen aus den Versuchen, daß „von den im Tonus sich befindenden Muskeln mehr Kreatin gebildet wird als von den ruhenden“. Die nächsten Versuche wurden an Fröschen (*Rana esculenta*) vorgenommen. Bei den Fröschen wurde „nach Zerstörung von Gehirn, Rückenmark und Herzdurchtrennung“ der Nervus ischiadicus freipräpariert und mit einem Induktionsapparat gereizt. Es fand sich in den gereizten Muskeln keine Erhöhung des Kreatingehaltes gegenüber dem der nicht gereizten Muskeln der anderen Seite. Doch ist zu bemerken, daß bei dieser Art der Untersuchung sich vollkommen von der normalen Wirklichkeit abweichende Resultate ergeben können, da mit Aufhebung der Blutzirkulation der Stoffwechsel im Muskel ein ganz anderer wird, denn die Energie für die Muskeltätigkeit wird dann nicht mehr durch Oxydationen, sondern durch Spaltungen gewonnen. Ob man daher aus diesen Untersuchungen den Schluß ziehen darf, daß „schnelle Kontraktionen“ den Kreatingehalt des Muskels im Gegensatz zum Tonus nicht erhöhen, ist mir zweifelhaft. — Bei einer Reihe von Fröschen wurde dann jedoch bei ungestörtem Blutkreislauf der N. ischiadicus durchtrennt und die Muskeln nach drei Tagen untersucht. Der Kreatiningehalt (Kreatin in Kreatinin übergeführt) pro 1 g Muskelsubstanz betrug auf der normalen Seite z. B. bei dem ersten Frosch 3,784 mg, auf der gelähmten Seite 3,342 mg. Wir haben also eine Verminderung von 0,442 mg während der drei Tage, die von den Untersuchern auf das Fehlen des „Tonus“ in den gelähmten Muskeln zurückgeführt wird. Doch ob der „Ausfall der willkürlichen schnellen Kontraktionen der Muskeln der gelähmten Pfote“ wirklich ohne Einfluß war, muß immerhin eine offene Frage bleiben. Zusammenfassend möchte ich in bezug auf diese Untersuchungen behaupten, daß bei Erhöhung des Tonus eine Vermehrung des Kreatingehaltes der Muskeln nachgewiesen ist, daß jedoch der Einfluß von gewöhnlichen Muskelkontraktionen infolge der Versuchsanordnung (Ausschaltung des Blutkreislaufes) nach diesen Untersuchungen doch noch zweifelhaft ist. —

Der Einfluß der Muskularbeit auf das Harnkreatinin wurde eingehend untersucht von van Hoogenhuyze⁸⁾ und Verploegh. Die ersten Versuche kann ich übergehen, weil an jenen Tagen noch Fleisch genossen wurde. Erst von der dritten Versuchsreihe an war die Nahrung kreatinfrei.

Tabelle XX.

(Tabelle III bei van Hoogenhuyze.)

1904 Juli	8—12 Uhr		12—4 ¹ / ₂ Uhr		4 ¹ / ₂ —11 Uhr		11—8 Uhr		24 Stunden		Bemerkungen
	Harn ccm	Kreatinin g	Harn ccm	Kreatinin g	Harn ccm	Kreatinin g	Harn ccm	Kreatinin g	Harn ccm	Kreatinin g	
13.	1019	0,324	217	0,414	575	0,445	242	0,743	1204	1,926	
14.	1022	0,274	131	0,382	692	0,654	371	0,569	1293	1,879	
15.	1021	0,317	86	0,368	228	0,640	112	0,590	549	1,914	Muskelarb.
16.	1031	0,286	104	0,387	153	0,506	146	0,681	461	1,859	
19.	139	0,301	158	0,371	657	0,515	794	0,609	1748	1,796	
20.	236	0,352	164	0,358	596	0,559	528	0,654	1524	1,924	Muskelarb.
21.	138	0,291	243	0,425	748	0,589	800	0,577	1929	1,882	
22.	139	0,306	156	0,407	754	0,509	636	0,561	1685	1,784	
23.	208	0,323	148	0,364	417	0,625	146	0,651	919	1,963	Muskelarb.
24.	100	0,321	98	0,351	296	0,574	112	0,447	606	1,692	
25.	104	0,387	132	0,381	292	0,546	132	0,623	660	1,937	

Als durchschnittliche Ausscheidung von 15 Ruhetagen ergab sich bei van Hoogenhuyze 1,836 g mit einem Maximum von 1,937 g und einem Minimum von 1,692 g. „Am 15. Juli wurde eine Radfahrt gemacht, wobei in drei Stunden 54 km zurückgelegt wurden, am 20. und 23. Juli wurde jedesmal 2¹/₂ Stunden mit Hanteln von 10 kg geübt, wobei dafür gesorgt wurde, daß alle Muskeln des Körpers so viel wie möglich in Tätigkeit kamen.“ Weitere Angaben über die Zeit und die Ausführung der Muskeltätigkeit sind nicht gemacht; denn die Untersucher legen nur Wert auf die Tagesausscheidung. Dieselbe beträgt an den Arbeitstagen 1,914 g, 1,924 g und 1,963 g, übersteigt also das Durchschnittsmaß der Ruhetage von 1,836 g, liegt aber mit Ausnahme der Ausfuhr des 23. Juli von 1,963 g noch unterhalb der Maximalgrenze der normalen Tage von 1,937 g. Die Vermehrung ist also nicht besonders deutlich. Doch es fragt sich, ob die Muskeltätigkeit überhaupt soweit Einfluß hat, daß sie die Tagesausscheidung vermehrt. Meine Untersuchungen zeigen, daß das durchaus nicht der Fall ist. Am 18. III. z. B. (Tabelle XVII) sehen wir die Kreatininausscheidung von 11—1 Uhr vorm. (144,48 mg) und von 5—7 Uhr nachm. (162,54 mg) gewaltig erhöht infolge der Freiübungen, doch durch eine Minderausfuhr in den übrigen Perioden gleicht sich die Vermehrung in so hohem Maße aus, daß die Tagesausscheidung nur 1,225 g beträgt, also noch unterhalb des Durchschnittsmaßes der normalen Tage von 1,311 g liegt

(Min. = 1,143 g). Der folgende Tag zeigt die ähnliche Erscheinung. Dreimal am Tag haben wir die Steigerung der Kreatininausfuhr infolge der Muskeltätigkeit, abends von 11—1 Uhr sogar auf 182,36 mg, und doch beläuft sich die Tagesmenge durch die geringere Ausscheidung während der übrigen Tagesabschnitte auf nur 1,398 g, erhebt sich also nur wenig über das normale Durchschnittsmaß von 1,311 g, erreicht aber noch nicht die Maximalausscheidung während der normalen Tage von 1,499 g (Tabelle I). Und so läßt sich dieselbe Erscheinung auch an allen anderen Versuchstagen während der Muskeltätigkeit beobachten.

In der folgenden Versuchsreihe wird der Einfluß der Muskeltätigkeit nach vorhergegangener Übung der Muskeln und der Einfluß der Überanstrengung untersucht.

Tabelle XXI.

(Tabelle IV bei van Hoogenhuyze.)

1904 Sept. und Okt.	8—12 Uhr		12—4 $\frac{1}{2}$ Uhr		4 $\frac{1}{2}$ —11 Uhr		11—8 Uhr		24 Stunden		Bemerkungen	
	Harn ccm	Kreati- nin g	Harn ccm	Kreati- nin g	Harn ccm	Kreati- nin g	Harn ccm	Kreati- nin g	Harn ccm	Kreati- nin g		
27.	91	0,227	254	0,401	752	0,494	404	0,617	1501	1,740	Muskelarbeit übermäßige Muskelarbeit	
28.	226	0,331	164	0,370	543	0,561	503	0,594	1436	1,858		
29.	364	0,404	174	0,387	674	0,555	719	0,656	1931	2,002		
30.	135	0,345	186	0,420	464	0,571	650	0,659	1435	1,995		
1.	181	0,370	124	0,310	600	0,632	488	0,540	1393	1,851		
2.	191	0,326	210	0,398	258	0,473	205	0,644	864	1,841		
3.	103	0,266	129	0,394	244	0,618	176	0,560	652	1,838		
4.	264	0,313	195	0,387	397	0,554	464	0,620	1320	1,875		
14.	205	0,513	246	0,374	268	0,542	274	0,603	993	2,035		übermäßige Muskelarbeit
15.	303	0,291	150	0,325	233	0,544	259	0,530	945	1,690		
16.	148	0,286	180	0,430	180	0,464	284	0,591	792	1,772		
17.	124	0,330	81	0,301	159	0,623	160	0,584	524	1,839		
18.	132	0,387	96	0,333	140	0,508	246	0,643	614	1,871		

„Am 29. September wurde während 2 $\frac{1}{2}$ Stunden mit kurzen Ruhepausen mit Sandowschen Apparaten gearbeitet. Am 2. Oktober wurde übermäßige Arbeit verrichtet, nämlich morgens ein Spaziergang von 21 km von 9—12 Uhr, mittags (?) ein Spaziergang von 10 km in zwei Stunden und abends eine Arbeit von 1 $\frac{1}{2}$ Stunden mit den Hanteln.“

Vom 14. Oktober an wurde eine ganz unzureichende Kost von nur 15 Calorien pro Kilogramm pro die verzehrt, um zu untersuchen, ob der Einfluß der Muskelarbeit sich bei dieser Hungerdiät ändere. Es wurde dann „am 16. Oktober eine Radfahrt gemacht von 42 km in 2 $\frac{1}{2}$ Stunden; in der ersten Stunde wurden 22 km zurückgelegt, aber nachher konnte des Hungers und der Ermüdung wegen nur mit kleiner Geschwindigkeit gefahren werden. Mittags wurde von 2—5 Uhr ein

Spaziergang von 16 km gemacht und endlich abends noch mit Hanteln gearbeitet“. Während an 6 Ruhetagen im Mittel 1,859 mg Kreatinin zur Ausscheidung gelangten mit einem Maximum von 2,035 und einem Minimum von 1,740 g am 27. September, zeigten sich während der Tage mit Muskularbeit 2,002 g, 1,841 g und 1,772 g im Harn. Die Ausscheidung überschreitet somit nur einmal das Durchschnittsmaß, das Maximum während der Ruhetage jedoch nie. Daß und warum das auch bei meinen Versuchen der Fall ist, habe ich oben schon auseinandergesetzt. Es fragt sich nun, ob bei van Hoogenhuyze der Einfluß der Muskeltätigkeit sich nicht im Verlauf des Tages geltend macht. Für den 29. September wird keine Tageszeit für die Muskularbeit angegeben, so daß hier eine Prüfung der Ausscheidung im Verlauf des Tages unmöglich ist. — Am 2. Oktober werden morgens von 9—12 Uhr 21 km zu Fuß gegangen. Von 9—12 beträgt die Ausscheidung 0,326 g, am Vortage in derselben Periode 0,370 g ohne Muskularbeit. Wir haben also keine Erhöhung. Doch in der der Muskeltätigkeit folgenden Periode von 12—4¹/₂ haben wir eine beträchtliche Ausfuhr von 0,398 g, am Vortage nur 0,310 g und am folgenden Tage in derselben Zeit 0,394 g. Da die Muskeltätigkeit bis zum Ende der ersten Periode gedauert hat, wäre es möglich, daß die Erhöhung erst in die folgende Periode gefallen ist. Dieser Steigerung könnte dann, wie es bei allen meinen Versuchen ersichtlich ist, eine geringere Ausscheidung gefolgt sein, so daß wir am Ende der Periode von doch immerhin 4¹/₂ Stunden eine Kreatininmenge erhalten, die nicht viel das Durchschnittsmaß übersteigt. Für die anderen Muskelleistungen dieses Tages fehlen die Zeitangaben. — Über die Muskularbeiten des 16. Oktober findet sich nur eine Zeitangabe, nämlich, daß von 2—5 Uhr ein Spaziergang von 16 km gemacht wurde. In der entsprechenden Periode von 12—4¹/₂ finden wir eine Ausscheidung von 0,430 g, am Tage vorher in der gleichen Zeit nur 0,325 g und einen Tag später nur 0,301 g. Ich wüßte nicht, daß diese offensichtliche Vermehrung der Kreatininausscheidung anders gedeutet werden könnte als durch den Einfluß der Muskeltätigkeit. Möglicherweise kann, da der Spaziergang bis zum Ende dieser Periode gedauert hat, noch ein Teil der Steigerung in die nächste Periode gefallen sein, was sich natürlich bei der Länge derselben von 6¹/₂ Stunden nicht erkennen läßt. — Ich möchte hier nochmals auf einige Tatsachen aus Tabelle XVII hinweisen. Am 17. III. werden infolge der Freiübungen von 11—1 Uhr 186,0 mg Kreatinin ausgeschieden, in der folgenden Periode nur 92,0 mg. Hätten wir also die Harnmenge beider Perioden zusammen untersucht, so hätten wir den Durchschnittswert von 139,0 mg erhalten, der das normale Maß der ohne Muskeltätigkeit in dieser Zeit ausgeschiedenen Menge kaum überschreitet. Der Einfluß dieser Muskeltätigkeit wäre mithin bei der

Untersuchung 4stündiger Zeitabschnitte längst nicht so deutlich, wenn nicht überhaupt zweifelhaft gewesen.

Der Einfluß der Muskeltätigkeit während einer längeren Hungerperiode wurde von van Hoogenhuyze und Verploegh an der Hungerkünstlerin Toska an nur einem Tage untersucht. Das Ergebnis ist in Tabelle XIV schon mitgeteilt worden. Nach 7 Hungertagen, während der „möglichst vollständige Körperruhe eingehalten“ wurde, arbeitete Toska am 17. Juni von 11—1 Uhr vorm. mit kurzen Unterbrechungen mit Hanteln von je 1 kg. Die Untersucher schließen aus der Harnanalyse: „Die Muskelanstrengung verursachte plötzlich eine unzweifelhafte Vermehrung, nicht am Tage selbst, aber am folgenden. Noch am dritten Tage war der Einfluß nachweisbar.“ Tabelle XIV zeigt, daß in der Periode von 10—4, in welche die Muskelarbeit fällt nur eine Ausscheidung von 0,119 g stattgefunden hat, während am Tage vorher in derselben Zeit 0,271 g und am folgenden Tage 0,285 g ausgeschieden werden. Doch diese Minderausfuhr ist keineswegs erstaunlich. Denn bei der langen Ausdehnung der Periode von 6 Stunden kann einer evtl. Steigerung der Kreatininausfuhr durch die Muskelarbeit eine entsprechende Minderausscheidung vorangegangen oder gefolgt sein. Die Periode ist eben viel zu lang, um die tatsächlichen Verhältnisse klarlegen zu können. Die Tagesausscheidung (0,464 g) zeigt, entsprechend der Tendenz des Kreatinins, mit wachsendem Hunger abzunehmen, eine Verminderung gegenüber dem Vortage (0,597 g). Dieses Ergebnis stimmt also vollkommen mit meinen Untersuchungen überein, daß sich nämlich der Einfluß der Muskeltätigkeit nicht auf die Tagesmenge zu erstrecken braucht. Doch an den folgenden Tagen steigt die Tagesausfuhr plötzlich von 0,464 g auf 0,681 g, 0,706 g und 0,611 g und fällt dann wieder auf die normale Höhe von 0,444 g herab. Es wäre doch sehr auffällig, wenn eine starke Muskelarbeit am Morgen auf die Tagesausscheidung desselben Tages gar keinen Einfluß hätte, dagegen aber die Ausfuhr der drei (!) folgenden Tage so bedeutend steigen würde. Es fragt sich nur, ob die Vermehrung des Kreatinins keine nur scheinbare sein kann. Die starke Arbeitsleistung der Toska und der damit verbundene Energieaufwand kann von dem Organismus, da die Kohlenhydrate zum größten Teil schon während der ersten Hungertage aufgebraucht werden, nur dadurch geleistet werden, daß er vor allen Dingen das Körperfett angreift. Als Intermediärprodukte der Fettsäuren sind aber die Acetonkörper bekannt, die bei Kohlenhydratmangel, also besonders auch hier bei einem so fortgeschrittenen Hungerstadium, im Harn auftreten. Aceton ist aber gerade der Körper, der am leichtesten Kreatinin vortäuschen kann. Wir finden dann auch bei van Hoogenhuyze und Verploegh (S. 442) die Bemerkung: „Eine etwaige Acetonausscheidung haben wir leider versäumt zu

Tabelle XXII.

Juni/Juli Tag	Periode	Harn ccm	Kreatinin in g		Kreatinin pro Std. in mg	Bemer- kungen	
			vor Erhitzen mit HCl	nach Erhitzen mit HCl			
28.	8—3	218	0,447 0,488 0,591	1,526	0,456 0,493 0,601	1,550	63,9 69,7 59,1
	3—10	375					
	10—8	362					
29.	8—3	278	0,387 0,518 0,576	1,481	0,390 0,520 0,565	1,475	55,3 74,0 57,6
	3—10	504					
	10—8	337					
30.	8—3	296	0,456 0,492 0,625	1,573	0,451 0,497 0,614	1,562	65,1 70,3 62,5
	3—10	603					
	10—8	335					
1.	8—3	312	0,456 0,457 0,541	1,454	0,450 0,458 0,547	1,455	65,1 65,3 54,1
	3—10	432					
	10—8	398					
3.	8—3	354	0,499 0,482 0,631	1,612	0,501 0,483 0,626	1,610	71,3 68,9 63,3
	3—10	427					
	10—8	346					
4.	8—3	241	0,442 0,459 0,647	1,548	0,438 0,462 0,642	1,542	63,1 65,6 64,7
	3—10	358					
	10—8	355					
5.	8—3	286	0,451 0,448 0,587	1,486	0,449 0,449 0,593	1,491	64,4 64,0 58,7
	3—10	305					
	10—8	306					
6.	8—12	90	0,207 0,246 0,505 0,599	1,617	0,207 0,247 0,503 0,669	1,626	51,7 82,0 72,1 65,9
	12—3	149					
	3—10	309					
	10—8	327					
7.	8—12	122	0,226 0,228 0,473 0,618	1,545	0,226 0,228 0,472 0,624	1,550	56,5 76,0 67,6 61,8
	12—3	150					
	3—10	325					
	10—8	299					
9.	8—12	94	0,192 0,255 0,502 0,669	1,618	0,194 0,256 0,503 0,664	1,617	48,0 85,0 71,7 67,0
	12—3	152					
	3—10	389					
	10—8	400					
10.	8—12	122	0,250 0,221 0,473 0,584	1,528	0,249 0,222 0,472 0,577	1,520	62,5 73,7 67,6 58,4
	12—3	189					
	3—10	397					
	10—8	342					

Tabelle XXII (Fortsetzung).

Juni/Juli Tag	Periode	Harn ccm	Kreatinin in g		Kreatinin pro Std. in mg	Bemer- kungen		
			vor Erhitzen mit HCl	nach Erhitzen mit HCl				
11.	8—12	138	} 985	0,225	} 1,522	} 1,526	56,2	
	12—3	175		0,243			0,242	81,0
	3—10	332		0,453			0,454	64,7
	10—8	340		0,601			0,604	60,1
12.	8—12	235	} 972	0,295	} 1,543	} 1,545	73,7	
	12—3	200		0,223			0,225	74,3
	3—10	267		0,447			0,452	63,9
	10—8	270		0,569			0,572	56,9
13.	8—12	122	} 1078	0,257	} 1,486	} 1,482	64,2	
	12—3	142		0,207			0,206	69,0
	3—10	446		0,396			0,392	56,4
	1—8	368		0,626			0,616	62,6

berücksichtigen. Wir bedauern das um so mehr, weil dadurch die Verlässlichkeit der Kreatininzahlen verringert wird.“ Somit scheint mir dieser gewaltige Einfluß auf die Tagesmenge der Kreatininausscheidung doch zum mindesten sehr zweifelhaft zu sein. — Jedenfalls ist die Ansicht von van Hoogenhuyze und Verploegh, welche sie auf Grund dieser Untersuchungen vertreten (S. 432), „daß beim Menschen durch Muskelarbeit nur dann eine Vermehrung der Kreatininausscheidung im Harn eintritt, wenn der Körper gezwungen wird, nur auf Kosten des eigenen Gewebes zu leben“, nicht genügend begründet.

Zum Schluß seien dann noch jene Untersuchungen angeführt, die Pekelharing⁷⁾ von einem seiner Studenten hat ausführen lassen. Gestützt auf die früher besprochenen Untersuchungen von Pekelharing und van Hoogenhuyze¹⁶⁾, daß „beim Tonus der Gehalt an Kreatin zunehme, während das bei der schnellen Kontraktion nicht der Fall ist“, macht Pekelharing in diesen Untersuchungen einen Unterschied, zwischen „Tonus“ und „mechanischer Arbeitsleistung“, also gewöhnlicher Muskelarbeit. Die Nahrung war kreatin- und kreatininfrei. „An einzelnen Tagen wurden die Rumpf- und Extremitätenmuskeln, durch Annehmen der sog. ‚strammen Haltung‘, jedesmal während 4 Stunden in möglichst kräftige Spannung versetzt“, und zwar morgens von 8—12 Uhr. Weitere Angaben über die Dauer und die Art der Ausführung des Tonus fehlen. Die ersten Versuchstage in der Tabelle XXII kann ich übergangen; denn da die erste Periode, in die von 8—12 der Tonus fällt, zu lang ist (7 Stunden), ist die Ausscheidung in derselben wieder zu uncharakteristisch. Am 6. Juni hat die erste

Periode, in welche der Tonus fällt, eine Ausscheidung von 0,207 g Kreatinin, gegenüber einer entsprechenden Ausscheidung von 0,226 g am folgenden Tage ohne Tonus. Wir haben also keine Steigerung. Doch die folgende Periode hat am Tonustage eine Ausfuhr von 0,246 g, am nächsten Tage nur 0,228 g. Die Vermehrung ist also offenbar, da der Tonus bis 12 Uhr gedauert hat, in die folgende Periode von 12 bis 3 Uhr gefallen. — Der 9. Juni zeigt dasselbe Ergebnis. Von 12—3 Uhr haben wir am Tonustage eine Ausscheidung von 0,255 g, am Tage vorher nur 0,228 g und am folgenden Tage in derselben Zeit 0,221 g. Pekelharing vergleicht nur die Gesamttagesausscheidung. Dieselbe beträgt während der Tonustage im Mittel 1,604 g, an den normalen Tagen 1,514 g mit einem Maximum von 1,550 g, ist also im ersten Falle etwas erhöht. Diesen Tonusversuchen steht nur ein Versuch mit gewöhnlicher Muskeltätigkeit gegenüber. „Zur Vergleichung mit dem Einfluß von Muskelarbeit wurde am 12. Juli von 8—12 Uhr ein Marsch von 20 km gemacht.“ Daraufhin wurden von 8—12 Uhr 0,295 g ausgeschieden, am Vortage nur 0,225 g und am folgenden Tage 0,257 g. Sollte man nicht auch hier diese Erhöhung dem Einfluß des Marsches zuschreiben können! Pekelharing meint zwar: „Am Tage des Marsches wurde in der ersten Periode mehr Harn als gewöhnlich ausgeschieden und damit mehr Kreatinin.“ Doch ich habe an mehreren Stellen der Arbeit die vollkommene Unabhängigkeit der Harnmenge von der Kreatinigröße nachgewiesen. Auch hier in der Tabelle zeigt gleich der erste Tag, der 28. Juni, daß in 375 ccm Harn 0,488 g Kreatinin enthalten sind, in 362 ccm der folgenden Periode jedoch sogar 0,591 g. Wir können somit die Erhöhung der Kreatininausscheidung am 12. Juli doch auf das Konto der gewöhnlichen Muskelarbeit während des Marsches setzen und müssen die Berechtigung der Annahme Pekelharing's, daß nur Muskeltonus, nicht aber gewöhnliche Muskelarbeit die Kreatininausscheidung beeinflusse, bezweifeln.

Zum Schluß möchte ich noch einmal die gemachten Beobachtungen kurz zusammenfassen.:

1. Die Gesamttagesausscheidung des Kreatinins schwankt bei kreatinfreier Kost nur innerhalb mäßiger Grenzen und ist vollständig unabhängig von der Harnmenge. Mit zunehmendem Hunger sinkt das Niveau der Ausscheidungskurve.

2. Die Ausscheidung im Verlauf des Tages zeigt einen charakteristischen Verlauf mit 3 Maxima um 9—11 Uhr vorm. und 3—5 resp. 1—3 und 9—11 resp. 7—9 nachm.

3. Auf die Morgenerhebung hat weder die Nahrungsaufnahme noch ein früheres oder späteres Aufstehen Einfluß. Die Abenderhebung fällt auch mit dem Fehlen des Abendessens nicht fort.

4. Auch im Hungerzustand bleiben die drei Maxima bestehen. Doch sind die Nachmittagserhebungen nicht so regelmäßig wie an Tagen mit normaler Ernährung.

5. Kreatin findet sich normalerweise nicht im Harn, sondern nur im Hungerzustand. Mit Wiederaufnahme der Ernährung schwindet es sogleich.

6. Muskeltätigkeit jeder Art zeigt nicht nur im Hunger, sondern auch bei normaler Ernährung eine deutliche Steigerung der Kreatininausfuhr in derselben Periode, wobei aber die Tagesausfuhr nicht erhöht zu sein braucht.

Schließlich erfülle ich noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. R. Rosemann, für die gütige Überweisung des Themas und die stete hilfsbereite Unterweisung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Auch Herrn Professor Krummacher sei an dieser Stelle für manche gütige Auskunft vielmals gedankt.

Literatur.

- ¹⁾ R. Rosemann, Über den Verlauf der Stickstoffausscheidung beim Menschen. Arch. f. d. ges. Physiol. **65**, 343. 1896/97. — ²⁾ V. Tomaschny, Über den Verlauf der Harnsäureausscheidung beim Menschen. Inaug.-Diss. Greifswald 1898. — ³⁾ G. Roeske, Über den Verlauf der Phosphorsäureausscheidung beim Menschen. Inaug.-Diss. Greifswald 1897. — ⁴⁾ A. Hermannsdorfer, Über den Verlauf der täglichen Chlorauscheidung im Harn. Inaug.-Diss. Münster 1912. — ⁵⁾ O. of Klercker, Beitrag zur Kenntnis des Kreatins und Kreatinins im Stoffwechsel des Menschen. Biochem. Zeitschr. **3**, 45. 1907. — ⁶⁾ Ph. Shaffer, The excretion of Kreatinin and Kreatin in health and disease. The Amer. Journ. of physiol. **23**, 1. 1908/9. — ⁷⁾ C. A. Pekelharing, Die Kreatininausscheidung beim Menschen unter dem Einfluß von Muskeltonus. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **75**, 207. 1911. (Nach Versuchen von stud. med. J. Harkink.) — ⁸⁾ C. J. C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh, Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen. Zeitschr. f. physiol. Chemie **46**, 415. 1905. — ⁹⁾ C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh, Weitere Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen. Zeitschr. f. physiol. Chemie **57**, 161. 1908. — ¹⁰⁾ M. Jaffe, Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure im normalen Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. Zeitschr. f. physiol. Chemie **10**, 391. 1886. — ¹¹⁾ O. Folin, Beitrag zur Chemie des Kreatinins und Kreatins im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie **41**, 223. 1904. — ¹²⁾ O. Folin, Approximately complete analyses of thirty „normal“ urines. The Amer. Journ. of physiol. **13**, 45. 1905. — ¹³⁾ S. Weber, Physiologisches zur Kreatinfrage. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 93. 1907. — ¹⁴⁾ G. Lefmann, Beiträge zum Kreatinstoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie **57**, 476. 1908. — ¹⁵⁾ Fr. G. Benedikt und V. C. Myers, The Determination of Creatine and Creatinine. The Amer. Journ. of physiol. **18**, 397. 1907. — ¹⁶⁾ A. Pekelharing und C. van Hoogenhuyze, Die Bildung des Kreatins im Muskel beim Tonus und bei der Starre. Zeitschr. f. physiol. Chemie **64**, 262. 1910. — ¹⁷⁾ G. Dorner, Zur Bildung von Kreatin und Kreatinin im Organismus, besonders des Kanin-

chens. Zeitschr. f. physiol. Chemie **52**, 225. 1907. — ¹⁸⁾ E. Salkowski, Kleinere Mitteilungen: Über die Neubauersche Methode zur Bestimmung des Kreatinins im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie **10**, 113. 1886. — ¹⁹⁾ O. Folin, Laws governing the chemical composition of urine. The Amer. Journ. of physiol. **13**, 66. 1905. — ²⁰⁾ O. E. Closson, The Elimination of Creatinin. The Amer. Journ. of physiol. **16**, 252. 1906. — ²¹⁾ E. P. Kathkart, Über die Zusammensetzung des Hungerharns. Biochem. Zeitschr. **6**, 109. 1907. — ²²⁾ G. Benedikt und R. Diefendorf, The analyses of urine in a starving woman. The Amer. Journ. of physiol. **18**, 362. 1907. — ²³⁾ P. Kathkart, The influence of Carbohydrates and fats on Protein metabolism. The Journ. of physiol. **39**, 311. 1919. — ²⁴⁾ L. Wolf und E. Oesterberg, Eiweißstoffwechsel beim Hunde. Biochem. Zeitschr. **53**, 329. 1911. — ²⁵⁾ A. Gregor, Beiträge zur Physiologie des Kreatinins. Zeitschr. f. physiol. Chemie **31**, 98. 1900/01.

Berichtigung.

In der Arbeit von H. Handovsky: Bemerkungen zu der Arbeit von S. M. Neuschlosz: „Die kolloidchemische Bedeutung des physiologischen Ionenantagonismus und der äquilibrierten Salzlösungen“, dieses Archiv **185**, 7—10, muß es auf S. 9, Zeile 16 von oben statt Potenzierung heißen: synergistische Wirkung.

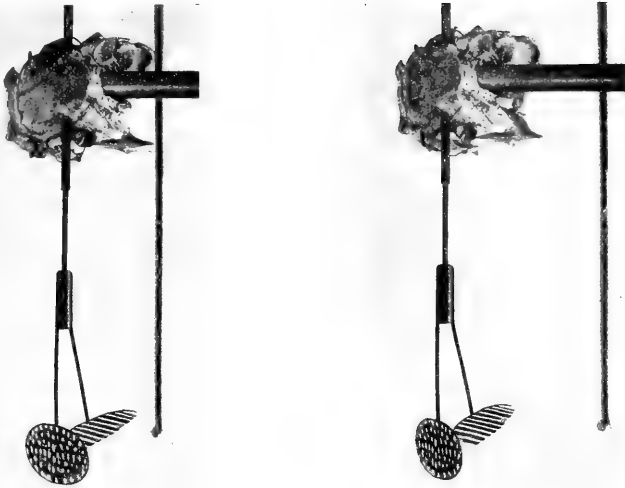


Abb. 6.

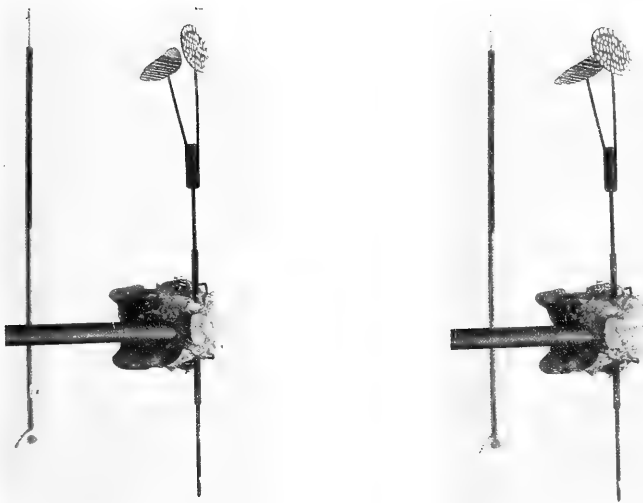


Abb. 7.



Abb. 9.

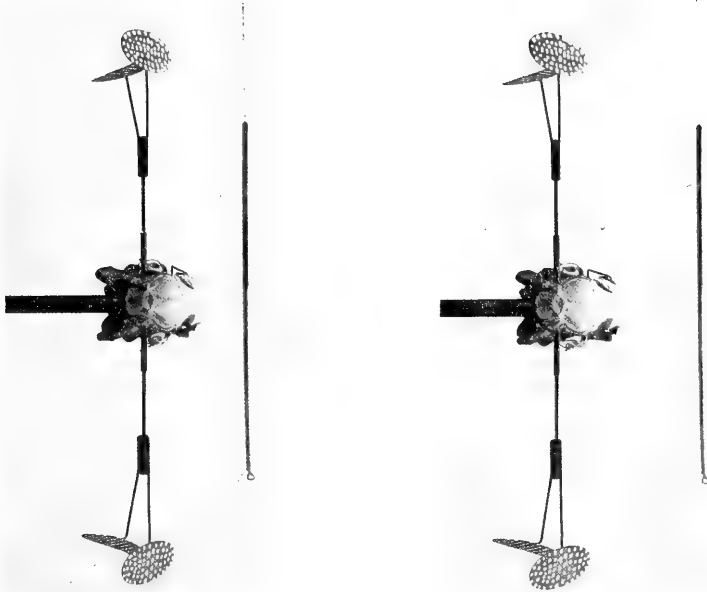


Abb. 8.



Abb. 10.



Abb. 11.

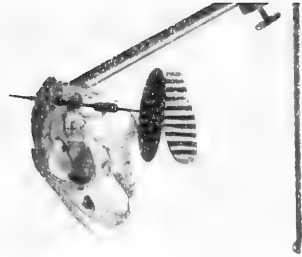


Abb. 12.

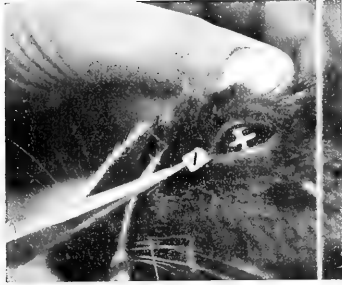


Abb. 13 a.

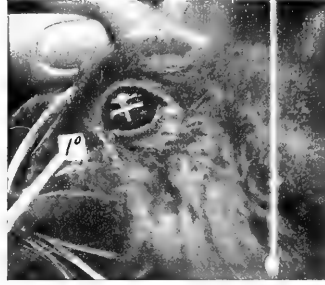


Abb. 13 b.



Abb. 13 c.



Abb. 13 d.



Abb. 13 e.



Abb. 13 f.

Die Abführwirkung des Schwefels.

Von

Dr. A. M. M. van der Willigen.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 9. Oktober 1920.)

Über die Ursachen der Abführwirkung des Schwefels sind im Laufe der Zeit verschiedene Hypothesen aufgestellt. Buchheim¹⁾ und Krause²⁾ nehmen an, daß unter der Einwirkung der Alkalien im Darne direkt ein alkalisches Schwefelmetall entsteht, das resorbiert und oxydiert wird. Sie stützen ihre Auffassung auf den Befund, daß bei gleichzeitiger Einnahme von Schwefel und kohlensaurem Natron im Harne mehr Schwefelsäure erscheint, als wenn beide Stoffe getrennt oder in Öl verteilt in den Magen gebracht werden.

Regensburger³⁾ bekämpft diese Theorie, weil er zeigen konnte, daß gesättigte Lösungen von Soda bei 40° C nicht imstande sind, aus Schwefel Schwefelnatrium zu bilden; er hält es für wahrscheinlich, daß der Schwefel in Berührung mit zersetzten Eiweißstoffen in Schwefelwasserstoff übergeht, welcher teilweise als Flatus entweicht, teilweise mit den Darmflüssigkeiten resorbiert wird oder als freies Gas durch die Wand der Capillaren in die Blutbahn übertritt.

A. Bokai⁴⁾, Stiff⁵⁾ und Heffter⁶⁾ schließen sich dieser Schwefelwasserstofftheorie an. Kanschegg⁷⁾ nimmt an, daß bei Darreichung von Schwefel per os im Darne selbst eine Oxydation von Schwefel zu Sulfat und eine Synthese von Ätherschwefelsäure stattfindet.

¹⁾ R. Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig 1878, S. 95 u. 99.

²⁾ A. Krause, Med. Dissertation, Dorpat 1853. De transitu sulfuris in urinam. Referat: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 27. 1912.

³⁾ M. Regensburger, Über die Ausscheidung der Schwefelsäure im Harne nach Aufnahme von fein verteiltem Schwefel im Darm. Zeitschr. f. Biol. **12**, 479. 1876.

⁴⁾ A. Bokai, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Darmbewegungen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **23**, 228. 1887.

⁵⁾ H. Stiff, Die physiologischen und therapeutischen Wirkungen des Schwefelwasserstoffgases. Berlin 1886.

⁶⁾ A. Heffter, Beiträge zur Pharmakologie des Schwefels. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 175. 1904.

⁷⁾ A. Kanschegg, Studien über das Verhalten des elementaren Schwefels im tierischen Organismus. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 502. 1910.

Frankl¹⁾ kommt zu dem Schlusse, daß die Abführwirkung des Schwefels auf einer teilweisen Umsetzung desselben zu schwefliger Säure beruht, welche die Darmschleimhaut reizt, wodurch Hyperämie und vermehrte Peristaltik auftritt. Eine Umsetzung von Schwefel in Schwefelwasserstoff findet er in seinen Versuchen nicht. Diese Auffassung wird von Taegen²⁾ aus dem Heffterschen Laboratorium bestritten; er zeigt die Fehlerhaftigkeit der durch Frankl verwendeten Reaktionen, findet deutlich Schwefelwasserstoff im untersten Teil des Dünndarmes und im Dickdarm nach Schwefeleinnahme und kommt zu dem Schluß, daß die Wirkung des Schwefels auf der Bildung von Schwefelwasserstoff beruht.

Alle diese Autoren versuchen allerdings eine Theorie der Schwefelwirkung zu geben, aber halten es nicht für nötig zu untersuchen, auf welche Teile des Darmkanales der Schwefel wirkt, und wie durch diese Wirkung der abführende Effekt zustande kommt. Ich habe es mir zur Aufgabe gestellt, diese Frage hauptsächlich mit Hilfe von Röntgenstrahlen zu lösen. Meine Arbeit schließt sich an die früher von Magnus und Padtberg angestellten Untersuchungen über die Abführwirkung von Senna³⁾, Rizinusöl⁴⁾, Magnesiumsulfat⁵⁾, Koloquinten⁶⁾ usw. an. Die verwendete Technik war denn auch die gleiche, wie sie in den genannten früheren Veröffentlichungen ausführlich geschildert worden ist, so daß an dieser Stelle darauf verwiesen werden kann. Eine ausführliche Darstellung der Versuchsergebnisse findet sich in meiner holländischen Dissertation⁷⁾. Hier sollen nur die Hauptergebnisse mitgeteilt werden.

Röntgendurchleuchtungen.

Zunächst habe ich eine Reihe von Normalversuchen an Katzen angestellt, welche mit 25 g Kartoffelbrei (ohne Milch und ohne Salz) und 10 g Bariumsulfat oder 5 g Wismutcarbonat gefüttert waren.

¹⁾ Th. Frankl, Über die Darmwirkungen des Schwefels. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **65**, 303. 1911.

²⁾ H. Taegen, Über die Abführwirkung des Schwefels. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 263. 1912.

³⁾ R. Magnus, Der Einfluß des Sennainfuses auf die Verdauungsbewegungen Arch. f. d. ges. Physiol. **122**, 251. 1918.

⁴⁾ R. Magnus, Der Einfluß des Ricinusöles auf die Verdauungsbewegungen. Arch. f. d. ges. Physiol. **122**, 261. 1918.

⁵⁾ J. H. Padtberg, Der Einfluß des Magnesiumsulfats auf die Verdauungsbewegungen. Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 476. 1909; Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1910, II, S. 674.

⁶⁾ J. H. Padtberg, Der Einfluß des Koloquinten-Dekokts auf die Verdauungsbewegungen. Arch. f. d. ges. Physiol. **134**, 627. 1910; Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1910, II, S. 783.

⁷⁾ A. M. M. van der Willigen, De laxeerende werking van zwavel, calomel en phenolphthaleine. Med. Dissertation Utrecht 1920.

Bei der Röntgenuntersuchung der Verdauungsbewegungen erhielt ich die gleichen Resultate, wie sie früher in den Arbeiten von Magnus, Padtberg und anderen geschildert worden sind.

Im allgemeinen glückte es nicht, durch eine einmalige Schwefelgabe eine deutliche Abführwirkung zu erzielen, vielmehr mußte der Schwefel mehrere Tage nach einander gereicht werden.

Nachdem die Katzen nach Eingabe von täglich 20 g Fleisch, 30 ccm Kartoffelbrei und einer Scheibe Schwarzbrot wenigstens 3 Tage lang feste Entleerung gehabt hatten, wurde dem Futter Schwefel zugesetzt, und zwar $\frac{1}{2}$ g Sulfur depuratum pro kg Körpergewicht. Darauf wurde stets nach einigen Tagen die Kotentleerung dünn und diarrhoisch. Die Katzen wurden darauf unter Zugabe von Bariumsulfat gefüttert und vor dem Röntgenschild durchleuchtet. Aber auf den Zusatz von Bariumsulfat trat stets feste Kotentleerung auf, trotzdem die Schwefeldosis bis auf 1g pro kg gebracht wurde. Das Bariumsulfat erscheint stets als eine harte weiße Fäkalmasse mit gelben Schwefelkörnern dazwischen. Da Bariumsulfat sich also als unbrauchbar erwies, wurden die Versuche mit Wismutcarbonat fortgesetzt.

Nachdem die Versuchskatzen nach einer Schwefeldosis von $\frac{1}{2}$ g pro kg dünne Entleerung, abwechselnd mit Diarrhöe bekommen hatten, erhielten sie an dem Tage, welcher dem Versuche vorherging, 25 g Kartoffelbrei mit $\frac{1}{3}$ g Schwefel früh am Morgen. Am folgenden Morgen nehmen dann die meisten Katzen die 25 ccm Kartoffelbrei mit 1g Sulfur depuratum pro kg und 5 g Wismutcarbonat für den Durchleuchtungsversuch spontan zu sich. Das Ganze wird mit

etwas Wasser zu einem Brei gemengt. Direkt nach dem Verzehren des Futters wird durchleuchtet und danach in Abständen von je einer Stunde bis zum Abend.

In allen sechs Durchleuchtungsversuchen war bei der ersten Aufnahme peristaltische Pylorusbewegung im Magen zu sehen und beginnende Füllung des Duodenums. Der Magen war stets stark sackförmig gefüllt, und war im Mittel aus sechs Versuchen nach 3 Stunden 27 Minuten leer. In allen 6 Durchleuchtungsreihen wurde im Dünndarme deutlich rhythmische Segmentierung festgestellt, einmal auch eine peristaltische Welle. Die Länge der Dünndarmschlingen wurde stets gemessen und in Kurve gebracht. Aus diesen 6 Kurven wurde eine mittlere Kurve ermittelt (Abb. 1).

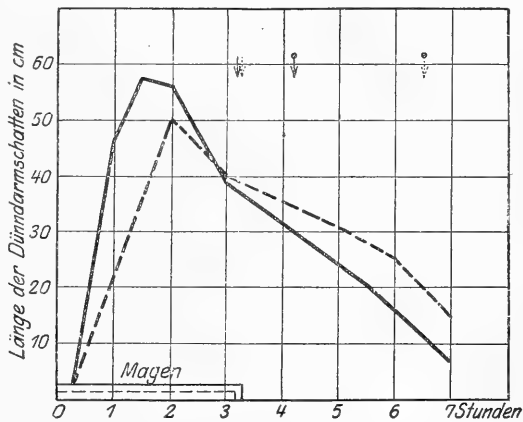


Abb. 1. Diagramm der Darmbewegungen bei Katzen nach Fütterung mit Kartoffelbrei-Wismut. Länge der Dünndarmschatten in Zentimetern. Die punktierte Linie stellt das Mittel aus den Normalversuchen dar, die ausgezogene Linie das Mittel aus 6 Versuchen, in welchen mit dem Futter 1g Schwefel pro kg Körpergewicht gegeben wurde. Die Pfeile (↓) bezeichnen das erste Auftreten von Darminhalt ins Coecum. Die Zeichen (⤵) den Anfang des Übergangs des Darminhalts in das distale Colon.

Wenn man die Kurve, welche ich ebenso wie Cannon und Magnus bei normalen Katzen nach Fütterung mit Wismut-Kartoffelbrei erhielt (----), mit dieser Kurve (——) vergleicht, so sieht man, daß die Füllung des Dünndarms bei beiden ungefähr zu gleicher Zeit beginnt, jedoch bei den Schwefelversuchen eine Kleinigkeit früher. Die Entleerung des Dünndarms erfolgt unter dem Einfluß des Schwefels schneller, die Kurve verläuft dadurch steiler. Die Wirkung auf den Dünndarm ist aber verhältnismäßig schwach. Im Dickdarm war bei 4 von 6 Versuchen Antiperistaltik des proximalen Kolons; und in 5 Versuchen eine schnelle Passage durch den proximalen Teil des Dickdarms zu sehen. Der Beginn der Kolonfüllung fällt im Mittel aus 6 Versuchen 3 Stunden 10 Min. nach der Nahrungsaufnahme. Kotentleerung folgte bei einer Katze nach 5 Stunden 45 Min., bei einer nach 12 Stunden, bei den vier übrigen später als 12 Stunden, aber innerhalb 24 Stunden nach der Nahrungsaufnahme. Die Entleerung war dünn hellrotbraun gefärbt mit gelben Schwefelbrocken darin.

Aus diesen Röntgenversuchen ergibt sich, daß außer der etwas schnelleren Entleerung des Dünndarms die Schwefelwirkung am meisten im Anfangsteil des Dickdarms in den Vordergrund tritt. Wenn wir den Beginn des Übertrittes von Darminhalt aus dem proximalen in das distale Kolon bei normalen Katzen und bei Tieren, welche Schwefel erhalten haben, miteinander vergleichen, dann ergibt sich aus nachstehender Tabelle, daß bei den Normalversuchen der Dickdarminhalt im Mittel nach 3 Stunden 15 Min. aus dem proximalen in das distale Kolon übertritt, daß dagegen in den Schwefelversuchen dieses bereits nach einer Stunde erfolgt (dreimal schon nach einer halben Stunde). Dieses bedeutet also eine sehr beträchtliche Beschleunigung der Passage durch das proximale Kolon.

Tabelle I.

Normalversuche			Schwefelversuche		
Versuchsnummer	Beginn der Dickdarmfüllung nach	Übertritt in das distale Kolon nach	Versuchsnummer	Beginn der Dickdarmfüllung nach	Übertritt in das distale Kolon nach
1	4 Std.	6 Std.	1	2 Std. 30 Min.	5 Std.
2	3 „	6 „	2	5 „	5 „ 30 Min.
3	3 „	7 „ 30 Min.	3	5 „	6 „
4	3 „	7 „	4	1 „ 30 „	2 „ 30 „
5	2 „ 30 Min.	4 „ 30 „	5	3 „	3 „ 30 „
6	4 „	8 „	6	2 „	2 „ 30 „
Im Mittel	3 Std. 15 Min.	6 Std. 30 Min.		3 Std. 10 Min.	4 Std. 10 Min.
	nach der Nahrungsaufnahme				
Passagedauer durch das proximale Kolon	3 Std. 15 Min.		1 Std. (in 3 Versuchen 1/2 Std.)		

Röntgenversuche mit Sektion.

Nach dieser Durchleuchtungsreihe wurden drei Versuche angestellt, in welchen das Röntgenbild direkt mit dem wirklichen Zustand im Darne bei der Sektion verglichen wurde. Das Röntgenbild und das Sektionsergebnis stimmten gut miteinander überein.

28. X. 19. Versuch 1. Eine Katze von 2,2 kg ist vom 13. X. ab im Versuche. Nachdem sie 3 Tage lang feste Entleerung gehabt hat, erhält sie vom 15. X. ab täglich $\frac{1}{2}$ g Schwefel pro kg. Am 22. X. wurde sie zu einem Durchleuchtungsversuche benutzt. Danach erhält sie wieder täglich $\frac{1}{2}$ g Schwefel pro kg, wonach die Entleerung stets dünn ist. Am 28. X. hat sie des Morgens keine Entleerung gehabt, sie wird mit 2 g Schwefel und 5 g Wismut in 25 cm Kartoffelbrei gefüttert. Eine Stunde nach der Nahrungsaufnahme wird sie durchleuchtet. Der Magen zeigt sich als ein breiter dunkler Schatten, der Dünndarm zeigt lange schmale, an einzelnen Stellen breitere Schatten in einer Gesamtlänge von 70 cm, in welchen hier und da rhythmische Segmentierung zu sehen ist. Der Dickdarm gibt auf dem Röntgenschirm keinen Schatten.

Sektion.

Beim Öffnen der Bauchhöhle sieht man, daß die Magenwand weiß durchscheint, daß der Dünndarm wahrscheinlich größtenteils leer und jedenfalls nicht stark mit Flüssigkeit gefüllt ist, und daß der Dickdarm in seinem proximalen Teil weichen, in seinem distalen Teil etwas konsistenteren Inhalt enthält. Die Kardie und das Rectum werden einfach, Pylorus und Ileocöcalklappe doppelt abgebunden. Der Magen enthält 19 cm saure Flüssigkeit mit Schwefel (gelb), Wismut (weiß) und Püree. Die Magenschleimhaut ist normal, nirgends gerötet: es ist reichlich Magensaft sezerniert worden. Der Dünndarm enthält in seiner oberen Hälfte eine hellgelbe, mehr flüssige, in den unteren Teilen eine mehr körnige Masse, im untersten Stück ist er so gut wie trocken. Es ist also Flüssigkeitsresorption und keine Exsudation im Dünndarm erfolgt. Die Darmschleimhaut ist vollständig bleich, keine Spur von Rötung. Der gelbe wismuthaltige Darminhalt geht bis dicht vor die Ileocöcalklappe. Bleipapier wird bei Berührung mit dem Darminhalt und der Darmschleimhaut nicht geschwärzt, ebensowenig durch den flüssigen Inhalt von Magen und Dünndarm. Das proximale Kolon enthält keine Flüssigkeit, aber Kartoffelstücken und fäkulente Massen ohne Wismut. Der Inhalt des distalen Kolons bildet keine festen Faeces, sondern eine breiartige Masse ohne freie Flüssigkeit. Die Schleimhaut des Dickdarms ist völlig normal.

28. X. 1919. Versuch 2. Eine Katze von 2 kg ist vom 13. X. ab im Versuche. Nachdem sie 3 Tage feste Entleerung gehabt hat, erhält sie täglich $\frac{1}{2}$ g Schwefel pro kg, worauf sie nach 4 Tagen dünne Entleerung und Diarrhöe bekommt. Am 24. X. wurde sie zu einem Röntgenversuche benutzt. Am 28. hatte sie des Morgens keine Entleerungen gehabt. Sie erhält 2 g Schwefel und 5 g Wismut in 25 cm Püree. Nach 3 Stunden sieht man auf dem Röntgenschirm, daß ein kleiner Magenrestschatten noch zu sehen ist, daß der Dünndarm noch einige breite Schatten in einer Länge von 24 cm zeigt, und daß das proximale Kolonstück einen dunkeln Schatten gibt.

Sektion.

Nach dem Öffnen der Bauchhöhle liegt der Magen hinter der Leber verborgen, der Dünndarm ist nicht durch Flüssigkeit gedehnt, der Dickdarm dagegen sehr

stark gefüllt, vor allem in seinem proximalen Teil. Nachdem die verschiedenen Darmabschnitte abgebunden sind, ergibt sich, daß der Magen noch etwas feuchten Kartoffelbrei, aber keine Flüssigkeit mehr enthält, daß das Duodenum leer ist, ebenso das Jejunum. Das Ileum enthält dagegen einen gelbgrauen Brei von kittartiger Konsistenz, hauptsächlich aus Wismut und Schwefel bestehend, ohne freie Flüssigkeit. Der Dickdarm enthält Gas, welches mit einer Pravazspritze aufgesaugt wird und Bleiacetat bräunt. Der Dickdarm ist mit einer püreeartigen, aber nicht flüssigen Masse gefüllt. Das Wismut geht bis ungefähr zur Hälfte des Dickdarms, der distale Abschnitt enthält kein Wismut. Der Inhalt des dicken Darmes stinkt stark. Die Schleimhaut von Magen und Darm ist vollkommen normal ohne eine Spur von Rötung oder Schleimabscheidung. Der Dünndarm und sein Inhalt bräunen Bleipapier, das darüber aufgehängt wird, nach 2 Stunden schwach.

28. X. 1919. Versuch 3. Eine Katze von 1,5 kg ist vom 13. X. ab im Versuch, erhält vom 16. X. an 0,75 g Schwefel pro Tag, wird am 22. X. zu einem Röntgenversuch benutzt, und bekommt am 28. X. 1,5 g Schwefel und 5 g Wismut in 25 ccm Püree zu fressen. Bei der Durchleuchtung 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme zeigt sich, daß nur noch eine kleine Andeutung eines Magenschattens zu sehen ist, daß der Dünndarm mit Ausnahme einer kleinen Schlinge von 10 cm Länge sich entleert hat, und daß der Dickdarm sowohl in seinem proximalen als in seinem distalen Teile mit schattengebender Masse gefüllt ist.

Sektion.

Nach dem Öffnen der Bauchhöhle zeigt sich der Magen klein, der Dünndarm leer, der Dickdarm bis an das Rectum gefüllt. Nach Abbindung der Kardias, des Pylorus, der Ileocöcalklappe und des Rectums wird der Magen geöffnet; er enthält etwas feuchten Inhalt von saurer Reaktion und fast keine freie Flüssigkeit. Der Dünndarm ist leer, nur das Ileum enthält kleine Reste einer zähen Masse, hauptsächlich aus Wismut und Schwefel bestehend. Freie Flüssigkeit ist nicht aufzufangen. Der Dickdarm ist vollkommen mit wismuthaltendem Püree gefüllt, nur das Rectum selbst ist ohne Wismut. Die Konsistenz ist dünn püreeartig, nicht flüssig. Bleipapier in einem Becherglase oberhalb der Dickdarmwand aufgehängt, wird schwarz verfärbt. Zum Vergleich wird dasselbe mit dem Dickdarm einer Katze, welche keinen Schwefel bekommen hatte, getan: das Bleipapier verfärbt sich nicht, obwohl es länger in dem Becherglase hängt. Die Schleimhaut von Magen und Darm ist vollkommen normal.

Diese drei Sektionen lehren, daß unter dem Einfluß von Schwefel im Dünndarm keine Exsudation von Flüssigkeit auftritt, sondern daß die Flüssigkeit hier in normaler Weise resorbiert wird, daß der Inhalt des Dickdarmes veränderte (breiartige) Konsistenz zeigt, daß eine beschleunigte Passage durch den Dickdarm erfolgt, daß im Dickdarm und vielleicht im Dünndarm Schwefelwasserstoffentwicklung auftritt, und daß weder die Schleimhaut des Magens noch die des dünnen oder dicken Darmes auf irgendeiner Weise gereizt wird.

Aus diesen Durchleuchtungs- und Sektionsversuchen folgt, daß die laxierende Wirkung des Schwefels hauptsächlich im Dickdarm angreift. Aus diesem Grunde erhielten nun vier Katzen nacheinander

Klystiere, und zwar jede zwei, eins mit und eins ohne Schwefel, mit einem Zwischenraum von zwei Tagen. Am Abend vorher bekamen die Tiere ein Reinigungsklysma von 50 ccm lauwarmen Wassers. Am Morgen erhielt die eine Katze 50 ccm einer 2proz. Kleisterlösung mit 5 g Wismutcarbonat, die andere dasselbe mit $\frac{1}{2}$ g Sulfur depuratum pro Kilogramm Körpergewicht dabei. Direkt nach dem Einspritzen des Klysmas wurde durchleuchtet; das Rectum und distale Kolon waren dann stark gefüllt, in das proximale Kolon war auch Wismut gelangt, und in einem von 8 Versuchen war auch schattengebende Substanz in den Dünndarm übergetreten, was nach den Untersuchungen von Cannon und Magnus nichts Abnormes ist. Im proximalen Dickdarm war Antiperistaltik zu sehen. Es wurde nun untersucht, ob in der Art der Entleerung und in dem Zeitpunkt, in welchem dieselbe erfolgte, irgendein Unterschied zwischen den Versuchen mit Schwefelklystieren und den Versuchen ohne Schwefel nachzuweisen war. Dieses war aber nicht der Fall. Wird das Klysma ziemlich schnell, z. B. nach 20 Minuten ausgestoßen, dann ist die Konsistenz dünn, bleibt es mehr als 12 Stunden im Kolon, dann wird es ziemlich fest entleert.

Was die besondere Wirkung des Schwefel auf das proximale Kolon betrifft, so muß hier noch nachgetragen werden, daß in den meisten Versuchen, in denen durchleuchtet wurde, im proximalen Kolon deutliche Antiperistaltik zu sehen war. Es steht dieses in einem interessanten Gegensatz zu den früheren Beobachtungen, welche Magnus bei der abführenden Wirkung von Ricinusöl, Senna, und Padtberg bei Koloquinten gemacht hat. Hier war unter dem Einfluß dieser Mittel die Antiperistaltik im proximalen Kolon aufgehoben. Bei der Abführwirkung des Schwefels ist dagegen etwas Derartiges nicht nachzuweisen.

Resorptionsversuche.

Es erhebt sich nunmehr die Frage, ob Schwefel die Resorption von Flüssigkeiten im Darmkanal bei der Katze beeinflußt?

In Äthernarkose wurde der Dünndarm in 3 Schlingen von ungefähr 30 cm Länge, der Dickdarm in zwei gleichen Teilen abgebunden. Abwechselnd wurde in je eine Schlinge 20 ccm Ringerflüssigkeit, in die folgende dasselbe mit 300 mg Schwefel, darauf wieder in die nächste Schlinge Ringerflüssigkeit, in die folgende Schwefel usw. eingespritzt. Darauf wurden Peritoneum und Bauchwand genäht, das Tier blieb in Äthernarkose liegen. In den ersten 2 Versuchen wurde die Bauchhöhle nach einer Stunde, in den übrigen nach zwei Stunden geöffnet.

Das Ergebnis ersieht man aus folgender Tabelle:

Tabelle II. Es wurde am Ende der Versuche in den Schlingen gefunden:

	Mit Schwefel		Ohne Schwefel		
	Dünndarm	Dickdarm	Dünndarm	Dickdarm	
	15 ccm	16 ccm	15 ccm	19 ccm	} Nach 1 Stunde
	7 „	18 „	13 „	20 „	
	5 „		14 „		
	1 ccm	20 ccm	5 ccm	14 ccm	} Nach 2 Stunden
	0 „	8 „	0,5 „	7 „	
		2 „	4 „	0 „	
			0 „		
Mittel	6 ccm	13 ccm	7 ccm	12 ccm	
Mittel aus allen Schling.	8 ccm		9 ccm		

Es ergibt sich, daß weder im dünnen, noch im dicken Darm irgendein Einfluß des Schwefels auf die Flüssigkeitsresorption nachweisbar ist. Die Darmschleimhaut zeigte nirgends Hyperämie, Schleimsekretion oder Schwellung, sondern war überall vollkommen normal. Der einzige Unterschied war, daß nach Einspritzung von Ringerlösung mit Schwefel in das proximale Kolon ein deutlich stärkerer Gestank wahrzunehmen war, als im distalen Stück. Eine Verfärbung von Bleipapier ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Wirkung von Schwefelwasserstoff auf die Dickdarmbewegung.

Da sich bei den Durchleuchtungsversuchen eine Beschleunigung im proximalen Kolon ergeben hatte, und da in den obenbeschriebenen Versuchen gefunden wurde, daß nach Schwefeldarreichung im Dickdarm Schwefelwasserstoff gebildet wird, wurde untersucht, ob diese Schwefelwasserstoffentwicklung die Ursache der beschleunigten Passage vom proximalen in das distale Kolon sein kann. Können wir diesen Vorgang durch direkte Schwefelwasserstoffeinspritzung in den Dickdarm nachmachen?

Hierüber habe ich folgende Versuche angestellt: Eine Katze, welche normale Entleerung hat, erhält nach einem Tage Fasten 25 ccm Püree mit 5 g Wismut. Sie wird durchleuchtet, um zu sehen, wann der Anfang des proximalen Kolons gefüllt ist. Ist dieses der Fall, dann wird in den Normalversuchen $\frac{1}{2}$ ccm Wasser von Körpertemperatur, in den anderen Versuchen $\frac{1}{2}$ ccm Schwefelwasserstoffwasser von 37°C mit einem Gehalt von 3,7 mg H_2S per Kubikzentimeter (wie Dr. Le Heux für mich freundlicherweise bestimmt hat) unter dem Röntgenschirme durch die Bauchhaut hin in den Anfangsteil des Dickdarmes eingespritzt.

Anfangs waren diese Versuche mit Einspritzung von 1 ccm Ringerscher Flüssigkeit bzw. Schwefelwasserstoffwasser von Zimmertemperatur ausgeführt, aber in diesem Falle tritt auch nach Einspritzung von Ringerflüssigkeit eine Beschleunigung in der Fortbewegung aus dem proximalen in das distale Kolon ein. Wahrscheinlich war die Flüssigkeitsmenge zu groß und zu kalt. Um dieses zu vermeiden, wurden die Versuche mit kleineren Flüssigkeitsmengen bei Körpertemperatur fortgesetzt, worauf keine wesentliche Beschleunigung nach Einspritzung von $\frac{1}{2}$ ccm entsteht, wie sich aus nachstehenden Protokollen ergibt.

Versuch 1. 26. I. 1920. Eine Katze von 2,1 kg ißt nach einem Tage Fasten spontan 25 ccm Kartoffelbrei mit 5 g Wismut auf. Nach 6 Stunden ist im Anfangsteil des Dickdarms ein diffuser Schatten zu sehen; jetzt wird unter dem Röntgenschirm $\frac{1}{2}$ ccm Wasser von Körpertemperatur in diesen proximalen Dickdarmteil eingespritzt. Infolge der Einspritzung entsteht eine geringe Einschnürung, von der eine peristaltische Welle ausgeht. Eine Stunde später hat sich das proximale Kolon weiter gefüllt. Zwei Stunden nach der Einspritzung ist das proximale und der Anfangsteil des distalen Kolon mit Wismutbrei gefüllt. Nach 24 Stunden liegt noch kein Kot im Käfig.

27. I. 1920. Versuch 2. Eine Katze von 2,2 kg wird mit 25 ccm Püree und 5 g Wismut gefüttert, nachdem sie einen Tag gefastet hat. Nach 3 Stunden 35 Minuten ist der Anfangsteil des Dickdarms gefüllt. Hierin wird nun $\frac{1}{2}$ ccm Wasser von Körpertemperatur eingespritzt; an der Stelle der Einspritzung entsteht eine Kontraktion der Dickdarmwand. Eine Stunde später ist das proximale Kolon etwas mehr gefüllt, 2 Stunden 15 Minuten nach der Einspritzung ist der Dickdarm in seinem proximalen und distalen Teile auf normale Weise gefüllt. Nach 24 Stunden hat die Katze wismuthaltende Entleerung.

31. I. 1920. Versuch 3. Eine Katze von 2,2 kg wird mit 25 ccm Püree und 5 g Wismut gefüttert. Nach 3 Stunden 45 Minuten ist der Anfangsteil des Dickdarms gefüllt; jetzt wird hier $\frac{1}{2}$ ccm Wasser von Körpertemperatur eingespritzt. Eine Stunde nach der Einspritzung ist das proximale Kolon weiter gefüllt. Zwei Stunden 30 Minuten nach der Einspritzung findet sich auch im Anfangsteil des distalen Kolons ein geringer Schatten, was normal ist.

4. II. 1920. Versuch 4. Eine Katze von 2,5 kg wird nach eintägigem Fasten mit 25 ccm Kartoffelbrei und 5 g Wismut gefüttert. 3 Stunden 10 Minuten später ist der Anfangsteil des Dickdarmes gefüllt; jetzt wird in dieses proximale Kolon $\frac{1}{2}$ ccm Schwefelwasserstoffwasser mit 3,7 mg H_2S pro ccm eingespritzt. An der Stelle der Einspritzung entsteht unmittelbar danach eine peristaltische Welle, durch welche Inhalt nach dem distalen Kolonteil übergetrieben wird. Antiperistaltik ist nicht zu sehen. Nach einer Stunde ist das ganze proximale und der Anfangsteil des distalen gefüllt. Der Versuch verläuft weiter ohne Besonderheiten.

4. II. 1920. Versuch 5. Eine Katze von 2,2 kg wird nach eintägigem Fasten mit 25 ccm Püree und 5 g Wismut gefüttert. 3 Stunden 20 Minuten später sind im proximalen Kolon zwei Schatten zu sehen, einer im Anfangsteil und einer ungefähr in der Mitte des proximalen Kolons. Jetzt wird hier $\frac{1}{2}$ ccm Schwefelwasserstoffwasser eingespritzt. Hierauf sofort eine peristaltische Welle im proximalen Kolon, wodurch der Inhalt deutlich weiter abwärts verschoben wird. Eine Stunde später ist der Dickdarm im proximalen Teile stark gefüllt, auch in den distalen Teil ist Wismutbrei gelangt. Der Versuch verläuft weiter normal.

6. II. 1920. Versuch 6. Eine Katze von 2,5 kg wird nach eintägigem Fasten mit 25 ccm Kartoffelbrei und 5 g Wismut gefüttert. Nach 3 Stunden 15 Minuten ist der Anfangsteil des proximalen Kolon gefüllt; hier wird nun $\frac{1}{2}$ ccm Schwefelwasserstoffwasser eingespritzt; an der Stelle der Einspritzung entsteht un-

mittelbar Peristaltik, so daß bereits nach 10 Minuten Inhalt in den distalen Teil übergetreten ist. Antiperistaltik ist nicht zu sehen. Eine Stunde später ist der Dickdarm im proximalen Teil wenig, im distalen Teil bis zum Rectum herunter mit einer, einen schwachen Schatten gebenden Inhaltmasse gefüllt. Das Wismut hat sich über das gesamte distale Kolon diffus verbreitet. Übrigens verläuft der Versuch normal.

Tabelle III.

Datum	Beginn der Dickdarmfüllung	Übergang in das distale Kolon nach Einspritzung von $\frac{1}{2}$ ccm Wasser	Datum	Beginn der Dickdarmfüllung	Übergang in das distale Kolon nach Einspritzung von $\frac{1}{2}$ ccm H_2S -Wasser
26. I. 20	6 Std.	8 Std.	4. II. 20	3 Std. 15 Min.	2 Std. 20 Min.
27. I. 20	3 „ 35 Min.	5 „ 50 Min.	4. II. 20	3 „ 20 „	4 „ 30 „
31. I. 20	3 „ 45 „	6 „ 15 „	6. II. 20	3 „ 15 „	3 „ 25 „
Im Mittel	4 Std. 27 Min.	6 Std. 42 Min.		3 Std. 17 Min.	3 Std. 45 Min.
Übergang ins distale Kolon nach:		2 Std. 15 Min.			28 Minuten (in 2 Versuchen 5—10 Minuten)

Wenn wir diese Tabelle mit der auf S. 176 vergleichen, so sehen wir, daß in den Normalversuchen beim Übertritt in das distale Stück 3 Stunden nach dem Anfang der Füllung des proximalen Kolon verstrichen sind, während hier in den Normalversuchen 2 Stunden 15 Min. verstreichen; diese geringe Beschleunigung müssen wir auf mechanische Reizung des Dickdarms durch das eingespritzte Wasser beziehen. Nach der Einspritzung von Schwefelwasserstoffwasser finden wir im Gegensatz hierzu nur 28 Minuten, manchmal sogar nur 5—10 Min. Schwefelwasserstoff ist also imstande, eine beträchtliche Beschleunigung des Übertrittes aus dem proximalen in das distale Kolon zu bewirken. Übrigens wissen wir bereits aus der Arbeit von E. C. van Leersum¹⁾ daß Schwefelwasserstoff den überlebenden Meerschweinchendarm in Tyrode selbst noch in einer Konzentration von 1:4000 000 erregt. Auch in eigenen Versuchen, die ich am überlebenden Katzendarm ausführte, fand ich, daß Schwefelwasserstoff sowohl den dünnen wie den dicken Darm erregt.

Anfangsweise mögen einige Versuche erwähnt werden, welche sich mit dem Auftreten von Schwefelwasserstoff in der Ausatemungsluft beschäftigen. Hertwig²⁾ sagt in seiner Arzneimittellehre: „Nach H_2S riechen auch die abgehenden Blähungen und der Kot, und nicht selten auch die ausgeatmete Luft.“ Claude Bernard³⁾ spritzte in das Rectum 32 ccm einer gesättigten H_2S -Lösung und

¹⁾ E. C. van Leersum, An explanation of the laxative action of white mustard seed. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 8, 285. 1916; Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1916, II, 1085.

²⁾ C. Hertwig, Arzneimittellehre für Tierärzte. S. 340, 1822.

³⁾ Claude Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. 1857. S. 59.

fand H_2S nach 65 Sekunden in der Ausatemungsluft, aber nach 5 Minuten war es daraus verschwunden. Erich Meyer¹⁾ leitete soviel H_2S in das Rectum, daß das Versuchskaninchen starb, und fand dann H_2S in der Ausatemungsluft ohne deutliche Lungenveränderungen. In beiden Fällen wurde mit einem Übermaß von Schwefelwasserstoff gearbeitet, wie es bei der Darreichung von Schwefel per os niemals erreicht wird. In keinem meiner Versuche, auch in denen, in welchen die Leber ausgeschaltet war, und das Blut aus der Vena portae direkt in die Vena cava floß, konnte ich Schwefelwasserstoff in der Ausatemungsluft nachweisen.

Versuche.

Katzen, welche keinen Schwefel per os erhalten haben, werden in eine große Glasglocke, durch welche mit 10% NaOH gereinigte Luft gesaugt wird, eingeschlossen. Die Luft, welche aus der Glocke strömt, streicht durch eine Waschflasche mit 10% Bleiacetat. Die Katzen bleiben 2 Stunden in der Glocke, aber in 3 Versuchen trat keine Verfärbung des Bleiacetats ein. Danach wurden Katzen in die Glocke gesetzt, welche so lange Schwefel erhalten hatten, daß sie Diarrhöe bekamen. Auch bei diesen Tieren konnte in 3 Versuchen keine Verfärbung des Bleiacetates konstatiert werden, auch nicht, wenn zwei Katzen gleichzeitig unter die Glocke gesetzt wurden.

Wir hielten es für möglich, daß die Leber den aus dem Dickdarm in das Blut evtl. übergetretenen Schwefelwasserstoff festhält, so daß er nicht in der Ausatemungsluft erscheinen kann. Um dieses zu untersuchen, wurde in einem Versuche nach der kürzlich von Dale und Laidlaw²⁾ angegebenen Methode eine Ecksche Fistel angelegt, und auf diese Weise die Leber umgangen. Trotz des negativen Ergebnisses möge der Versuch kurz angeführt werden, da er in anderer Richtung Interesse bietet.

12. XII. 1919. Eine Katze von 1,62 kg hat vom 9. XII. 1919 ab 1 g Schwefel pro Tag erhalten, so daß sie Diarrhöe bekommt. An dem Versuchstage erhält sie um 9 Uhr morgens 1 g Schwefel. Nach dem Verfahren von Dale und Laidlaw wird die Bauchhöhle eröffnet, und das Pfortaderblut mit Hilfe einer Kanüle, welche mit einem Stück Vene von innen bekleidet ist, direkt in die Vena cava inferior geleitet. Die Ausatemungsluft streicht durch 10proz. Bleiacetatlösung. Trotzdem das Tier zwei Stunden lang durch die Lösung ausatmet, bleibt dieselbe ungefärbt. Nach 2½ Stunden wurde ein Schwefelklysma gegeben von 50 ccm 2proz. Stärkelösung mit 3 g Sulfur depuratum. Direkt darauf kommt ungefähr 10 ccm des Klysma zurück, wobei gleichzeitig Schwefelwasserstoffgas aus dem Anus entweicht, welches Bleipapier schwarz färbt. Nach 3 Stunden hört die spontane Atmung auf, nach 3½ Stunden Herzstillstand. Bei der Sektion findet sich eine geringe Stauung der Darmwand, obwohl die Kanüle den Blutstrom gut passieren läßt. Das Jejunum ist leer, das Ileum enthält flüssigen, braunen Inhalt mit Schwefelkörnchen, der proximale Dickdarm enthält Schwefelwasserstoff, welcher Bleipapier schwärzt und flüssigen, fäkalen Inhalt, und auch im distalen Kolon findet sich H_2S und flüssiger und fester Kot.

Obwohl demnach Schwefelwasserstoff nach der Schwefeileingabe im Dickdarm vorhanden ist, erscheint dieser auch bei Umgehung der Leber nicht in der Ausatemungsluft. In diesem Versuche fand sich also wieder, daß nach Schwefeldarreichung H_2S im Dickdarm entsteht. Auch in den Flatus konnte H_2S nachgewiesen werden.

¹⁾ Erich Meyer, Über das Verhalten und den Nachweis des Schwefelwasserstoffes im Blute. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 325. 1898.

²⁾ H. H. Dale and P. P. Laidlaw, A simple method of shortcircuiting the portal circulation. Journ. of physiol. **52**, 351. 1918/19.

Zusammenfassung.

Aus allen diesen Versuchen ergibt sich, daß Schwefel einen deutlichen Einfluß auf den Magendarmkanal besitzt. Dieser äußert sich darin:

daß Füllung und Entleerung des Dünndarms etwas früher eintritt als normal;

daß die Magenentleerung und der Beginn der Dickdarmfüllung wenig Unterschied gegenüber den Normalversuchen zeigen;

daß der Übergang vom proximalen in das distale Kolon beträchtlich beschleunigt ist, was auf die Schwefelwasserstoffentwicklung im Dickdarm bezogen werden kann, die nach Schwefelegabe auftritt;

daß die Schleimhaut nicht gereizt wird, und die Flüssigkeitsresorption unbeeinflusst bleibt;

daß, obwohl mehr Schwefelwasserstoff im Dickdarm gebildet wird als normal, dieser nicht in der Ausatemungsluft nachzuweisen ist;

daß dagegen Schwefelwasserstoff in den Flatus auftritt.

Die abführende Wirkung des Schwefels beruht demnach hierauf, daß, während in der Norm der aus dem Dünndarm kommende Chymus im proximalen Kolon eingedickt wird, unter dem Einfluß des aus dem Schwefel entstehenden Schwefelwasserstoffes die Passage durch das proximale Kolon so beschleunigt wird, daß die Eindickung hier nicht oder jedenfalls nur unvollständig erfolgen kann.

Die Abführwirkung des Kalomels.

Von

Dr. A. M. M. van der Willigen.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. Oktober 1920.)

Die abführende Wirkung des Kalomels wird in der neuesten Auflage des Lehrbuchs der Pharmakologie von Meyer und Gottlieb¹⁾ vor allem auf eine Erregung der Drüsensekretionen und Hemmung der Resorption bezogen, so daß im Darmkanal reichliche Flüssigkeitsansammlung mit nachfolgender Entleerung dünnflüssiger Massen eintritt. Meyer - Betz und Gebhardt²⁾ haben bei 3 Menschen Röntgendurchleuchtungen nach Kalomelgabe vorgenommen und dabei eine vermehrte Peristaltik im ganzen Verlaufe des Darmkanales und vollständige Entleerung desselben festgestellt.

Tierversuche zur genauen Analyse der Abführwirkung des Kalomels, vor allen Dingen mit dem Röntgenverfahren, sind meines Wissens bisher nicht angestellt worden. Über derartige Experimente soll im nachfolgenden berichtet werden.

Zur Bestimmung der sicher abführenden Dosis erhielten zwei Katzen 100 mg Kalomel pro kg [im Anschluß an die Mitteilung von Valeri³⁾, welcher mit dieser Dosis arbeitete]. Zwei andere erhielten 50 mg, und zwei 200 mg Kalomel pro kg. Alle drei Dosen riefen dünne Entleerung und Erbrechen hervor. Während aber die Dosis von 50 mg nur eine geringe Entleerung verursachte, bewirkte die Dosis von 200 mg kräftige Diarrhöe; die Wirkung von 100 mg steht ungefähr in der Mitte. Darum wurden meine Versuche mit der Menge von 200 mg pro kg angestellt.

Im ganzen stellte ich 33 Versuche an, von denen 19 mit Hilfe von Röntgenstrahlen. Als Versuchstiere dienten ausschließlich zahme Katzen, welche gefüttert wurden. Bei den Durchleuchtungsversuchen wurde Bariumsulfat verwendet.

¹⁾ Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 4. Aufl. 1920.

²⁾ F. Meyer - Betz und Th. Gebhardt, Röntgenuntersuchungen über den Einfluß der Abführmittel auf die Darmbewegungen des gesunden Menschen. Münch. med. Wochenschr. **59**, 1793, 1861. 1912.

³⁾ G. B. Valeri, Se la bile modifichè l'azione dell' aloe e del calomelano. Arch. internat. de pharm. et de thérap. **19**, 315. 1909.

Röntgenversuche.

a) Kalomel direkt mit dem Futter gegeben.

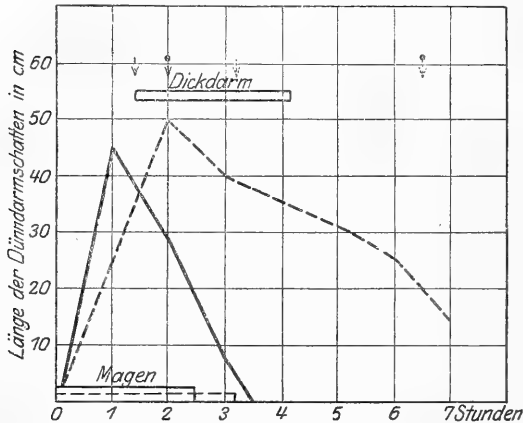
Gibt man 200 mg Kalomel zugleich mit dem aus 25 cm Kartoffelbrei und 10 g Bariumsulfat bestehenden Futter, so erhält man das in folgender Kurvenzeichnung dargestellte Ergebnis.

Die Magenentleerung dauert in den Kalomelversuchen im Mittel $2\frac{1}{2}$ Stunden (am schnellsten $1\frac{1}{2}$ Stunde), gegenüber 3 Stunden 7 Minuten in meinen Normalversuchen. Das ist eine deutliche, wenn auch nicht sehr hochgradige Beschleunigung der Magenentleerung. Diese ist um so auffälliger, als ich in meinen Versuchen die Tiere stets füttern mußte, was an sich selbst die Magenentleerung verlangsamt.

Aus der Kurve, welche die Länge der Dünndarmschatten in Zentimetern angibt, ergibt sich, daß der Einfluß des Kalomels auf den Dünndarm sehr deutlich und konstant ist. Die Passage des Darminhaltes durch den Dünndarm erfolgt so schnell, daß dieser sich niemals

Abb. 1. Diagramm der Darmbewegung bei Katzen nach Fütterung mit Kartoffelbrei-Bariumgemenge. Die Kurven geben die Länge der Dünndarmschatten in Zentimetern wieder. Die punktierte Linie stellt das Mittel aus zahlreichen Normalversuchen dar, die ausgezogene Linie das Mittel aus 6 Versuchen, in denen mit der Nahrung 200 mg Kalomel pro kg per os gegeben wurde. Die horizontale Linie unten gibt die Dauer der Füllung des Magens, die horizontale Linie oben die des Dickdarmes an. Die Pfeile (∇) geben das erste Auftreten des Darminhaltes im proximalen Kolon und die Zeichen (∩) den Übergang in das distale Kolon an.

so stark füllen kann wie unter normalen Umständen. Sieht man nach Fütterung mit Kartoffelbrei-Barium normaliter auf dem Röntgenschirm nur in einzelnen Teilen des Dünndarms das Spiel der Pendelbewegungen, das zur rhythmischen Segmentierung der Dünndarmschatten führt, so nehmen unter dem Einfluß des Kalomels diese Bewegungen beträchtlich an Stärke und Umfang zu. Die gesamte Nahrungsmasse im Dünndarm wird in kleine Teile gespalten, welche lebhaft hin und her getrieben werden, so daß das Bild auf dem Röntgenschirm aussieht, als ob Fische in einem Teiche hin und her huschen. Auch die peristaltischen Wellen sind beträchtlich vermehrt und fast bei jeder Durchleuchtung an einer oder mehreren Stellen zu sehen. Das Ergebnis ist, daß der ganze Dünndarminhalt sehr viel schneller



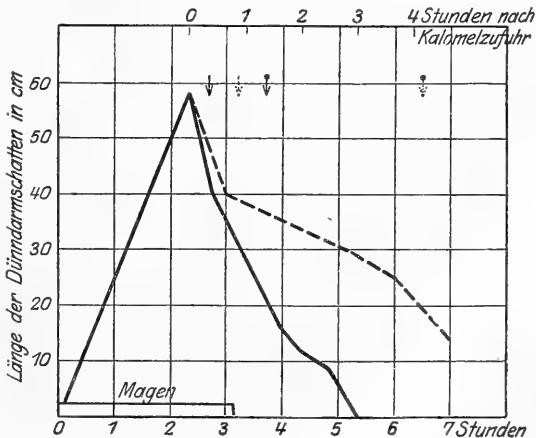
nach dem Dickdarm hingetrieben wird, so daß die ersten Dickdarmschatten bereits nach 1 Stunde 27 Min., statt normaliter nach 3 Stunden 10 Min. zu sehen sind. Im Mittel sind nach 3 Stunden 30 Min. auf dem Röntgenschirm im Dünndarm keine Schatten mehr zu sehen, während in den Normalversuchen hierfür mehr als 7 Stunden nötig sind. Während der Übertritt vom Darminhalt aus dem proximalen in das distale Kolon in den Normalversuchen sehr langsam, fast unmerklich, stattfindet, ist auch hier unter dem Einflusse des Kalomels eine beträchtliche Beschleunigung wahrzunehmen. Im distalen Kolon tritt bereits im Mittel 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme ein Schatten auf, einmal war das distale Kolon schon nach einer Stunde bis an das Rectum gefüllt. Kotentleerung trat im Mittel nach 4 Stunden 9 Min. auf, so daß die Passage durch den Dickdarm in 2 Stunden 42 Min. erfolgt. Wenn man bedenkt, daß unter normalen Umständen hierfür zwölf und mehr Stunden nötig sind, dann wird deutlich, welche beträchtliche Beschleunigung hier eintritt.

Die Konsistenz der Faeces ist stets die eines dünnen bis flüssigen Breies, in welchem häufig Schleim, aber niemals Blut vorkommt. In 5 unter 6 Versuchen gibt der ganze Magendarmkanal nach der Kotentleerung auf dem Röntgenschirm keinen einzigen Schatten mehr.

b) Darreichung des Kalomels bei maximaler Dünndarmfüllung.

In einer zweiten Reihe von 5 Versuchen wurde Kalomel gegeben, wenn die Dünndarmfüllung ihr Maximum erreicht hatte. Abb. 2 macht die Ergebnisse deutlich.

Abb. 2. Diagramm der Darmbewegungen bei Katzen nach Fütterung mit Kartoffelbrei-Bariumgemenge. Länge der Dünndarmschatten in Zentimetern. Die punktierte Linie stellt das Mittel der Normalversuche dar, die ausgezogene Linie das Mittel aus 5 Versuchen, in welchen durchschnittlich nach 2½ Stunden 200 mg Kalomel per os gegeben wurde. Die horizontale Linie gibt die Dauer der Magenfüllung an, die Pfeile (↓) entsprechen dem ersten Auftreten vom Darminhalt im proximalen Kolon und die Zeichen (⋮) dem ersten Übergang in das distale Kolon.



Schon bei der ersten Durchleuchtung nach der Kalomelgabe treten in den normaliter breiten Dünndarmschatten an verschiedenen Stellen

lebhaft Pendelbewegungen auf, wodurch die Darmschlingen schnell zu schmalen Stücken segmentiert werden. Noch deutlicher in das Auge fallen die peristaltischen Wellen, welche allen Dünndarminhalt im Mittel nach 2 Stunden 56 Min. nach der Kalomeldarreichung oder 5 Stunden 13 Min. nach der Nahrungsaufnahme (im Gegensatz zu mehr als 7 Stunden in Normalversuchen) aus dem dünnen in den dicken Darm hinübertreiben. Die Dünndarmbewegungen sind ebenso lebhaft oder noch lebhafter als in der ersten Versuchsreihe. Schon 1 Stunde 26 Min. nach der Kalomelgabe hat der Darminhalt das distale Kolon erreicht. Der Inhalt passiert dann sehr schnell durch den ganzen Dickdarm, so daß die Kotentleerung im Mittel 9 Stunden 48 Min. nach der Kalomelgabe (1 mal nach 3 Stunden, 1 mal nach 25 Stunden) eintritt. In 2 Fällen war deutlich Schleim in den Faeces vorhanden. In 2 Fällen war, nach der ersten Kotentleerung, der ganze Magendarmkanal leer.

c) Kalomel bei maximaler Dickdarmfüllung gegeben.

Um ein deutliches Bild von der Kalomelwirkung auf den Dickdarm zu bekommen, wurden Katzen am Abend vorher mit 25 ccm Kartoffelbrei und 10 g Barium gefüttert; am folgenden Morgen befindet sich dann aller Darminhalt im Dickdarm. Jetzt wird Kalomel per os gegeben.

Das Ergebnis von 6 Versuchen war, daß die Antiperistaltik im proximalen Kolon nicht aufhört, sondern sogar besonders deutlich zu sehen ist, im Gegensatz z. B. zu den Versuchen mit Senna¹⁾, Rizinusöl¹⁾ und Koloquinten²⁾, in denen niemals Antiperistaltik im proximalen Dickdarm wahrzunehmen ist. Antiperistaltik im proximalen Dickdarm wurde z. B. im Versuch 13 zweimal, in Versuch 15 dreimal, in Versuch 17 zweimal und in Versuch 18 einmal wahrgenommen. Dieses Phänomen ist also sehr konstant. Auch die Verschiebung des Darminhaltes aus dem proximalen ins distale Kolon ist beschleunigt. Ich konnte Peristaltik, welche im distalen Stück des proximalen Kolons begann und sich nach dem distalen Kolenteil fortbewegte, in Versuch 13, 15 (dreimal) 17 und 18 wahrnehmen. In Versuch 14 und 16 ließ sich keine Peristaltik feststellen.

Hieraus ergibt sich also, daß der Mechanismus der Kalomelwirkung in einer außerordentlichen Verstärkung und Beschleunigung der normalen Kolonbewegungen besteht. Kalomeldarreichung bildet geradezu ein geeignetes Verfahren, um diese Bewegung zu Demonstrationszwecken hervorzurufen. Die Kombination von Antiperistaltik, wödurch (wenn kein Abführmittel eingenommen ist) der Inhalt des proximalen Kolons gegen das Coecum getrieben, durchgemengt und auf diese Weise

¹⁾ R. Magnus, Archiv f. d. ges. Physiol. **122**, 251 u. 261. 1908.

²⁾ J. W. Padtberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **134**, 627. 1910.

einer starken Wasserresorption und Kotbildung zugänglich gemacht wird, und dazwischen von Zeit zu Zeit auftretenden peristaltischen Wellen, durch welche der Inhalt der distalen Hälfte des proximalen Kolons nach dem distalen Kolon hinübergeschoben wird, läßt sich meines Wissens auf keine Weise so deutlich zur Anschauung bringen.

Diese verstärkten Dickdarmbewegungen rufen nun im Mittel 3 Stunden 28 Min. nach der Kalomeldarreichung Kotentleerung hervor, wie aus nachstehender Tabelle hervorgeht.

Versuch	Zeit der Kalomeldarreichung nach der Nahrungsaufnahme	Zeit der Kotentleerung nach der Nahrungsaufnahme	Zeit der Kotentleerung nach der Kalomelgabe
13	9 Std. 35 Min.	13 Std.	3 Std. 25 Min.
14	9 „ 50 „	12 „	2 „ 10 „
15	10 „ 5 „	15 „ 30 Min.	5 „ 25 „
16	10 „ 30 „	15 „ 5 „	4 „ 35 „
17	9 „ 20 „	12 „ 55 „	3 „ 35 „
18	9 „ 15 „	10 „ 55 „	1 „ 40 „
Im Mittel	9 Std. 15 Min.	13 Std. 14 Min.	3 Std. 28 Min.

Die Konsistenz der Entleerung ist teils fest mit Barium darin, teils besteht dieselbe aus dünnem, gelbgrauem Bariumbrei mit Schleim. Nur einmal wurde kein Schleim in der Entleerung angetroffen; einmal folgte nach der ersten Entleerung eine zweite mit Blut und Schleim darin. In 4 von diesen Versuchen war nach der Entleerung kein Schatten mehr auf dem Röntgensschirm zu sehen.

Aus diesen Röntgenversuchen ergibt sich, daß Kalomel sowohl den dünnen als den dicken Darm zu vermehrten Bewegungen erregt, und der Inhalt dadurch so schnell fortbewegt wird, daß man bei der Entleerung beinahe unveränderten Duodenalinhalt vor sich hat, wie Coenen¹⁾ dies ausdrückt;

daß Kalomel wirksam ist, sowohl wenn es gleichzeitig mit der Nahrung oder bei maximaler Dünndarm- oder Dickdarmfüllung gegeben wird;

daß Kalomel häufig zu einer vollständigen Entleerung des ganzen Darmkanales führt, wobei auch harte Kotteile ausgestoßen werden:

daß Kalomel harte Kotballen, welche schon vorher im Dickdarm vorhanden waren, nicht erweicht, sondern als solche austreibt.

Sektionsversuche.

Hierauf wurde das Röntgenbild mit dem wirklichen Zustande des Darmkanales verglichen, wie er sich bei der Sektion fand.

25. II. 1920. Versuch 1. Eine Katze von 3 kg wird mit 25 cem Kartoffelpüree, 10 g Barium und 200 mg Kalomel pro kg gefüttert. Nach einer Stunde

¹⁾ J. A. L. Coenen, Over de antifermentatieve Werking van calomel in het darmkanaal. Akad. Proefschr. Amsterdam 1887.

sieht man auf dem Röntgenschirme, daß der Magen noch gut gefüllt ist; der Dünndarm ist in einer Länge von 57 cm gefüllt und zeigt peristaltische Wellen und lebhaft rhythmische Segmentierung; im Dickdarm ist noch kein Schatten zu sehen. In Narkose wird der Bauch geöffnet. Man sieht, daß der Magen stark, der Dünndarm mäßig und der Dickdarm stark gefüllt ist. Beim Öffnen des Magens findet sich in diesem ein dünner weißer Brei von Barium und Kartoffelbrei; der Inhalt des ganzen Dünndarms ist ein gelber feuchter Brei mit Püree und Barium darin. Der Dickdarm enthält in seinem distalen Abschnitt harte Faeces ohne Barium. Die Schleimhaut des ganzen Magendarmkanals zeigt nirgends Schleimsekretion oder Hyperämie; nur im Mittelstück des Dünndarms findet sich an einigen Stellen eine geringe Hyperämie.

1. III. 1920. Versuch 2. Eine Katze von 2,7 kg erhält 25 cem Kartoffelbrei mit 10 g Barium und 200 mg Kalomel pro kg. Nach 2 Stunden sieht man auf dem Röntgenschirm, daß der Magen noch gut gefüllt ist, daß der Dünndarm in einer Länge von 47 cm Peristaltik und rhythmische Segmentierung zeigt, und daß der Anfangsteil des Dickdarmes gefüllt ist. In Narkose wird die Bauchhöhle geöffnet. Der Magen zeigt sich als ein blasser, mäßig gefüllter Sack, der Dünndarm ist teilweise leer, teilweise stark gefüllt, der Dickdarm ist in seiner ganzen Länge gefüllt. Der Magen enthält einen dünnen, weißgefärbten Bariumbrei, die Magenschleimhaut ist normal. Der Dünndarm ist in seinem Anfangsteil vollständig trocken und enthält hier und da trockene Bariumklumpen; je mehr wir zum Ileum kommen, desto feuchter wird der Inhalt, so daß im Ileum selbst, welches stark gefüllt ist, 4 cem freie Flüssigkeit mit dünnem, weißem Bariumbrei vorhanden sind. Der Anfangsteil des Dickdarmes enthält gelben flüssigen Inhalt mit Barium darin, im distalen Kolon sitzt weißer fäkaler Brei ohne Barium. Die Schleimhaut ist überall normal, nur im Ileum zeigt sich deutliche Schleimsekretion. Bei diesem Versuche ist der flüssige Mageninhalt auffallend, gegenüber der trockenen Konsistenz des Inhaltes im Anfang des Dünndarmes, während am Ende des Dünndarmes der Inhalt wieder dünner und flüssig wird. Dieses kann entweder durch Sekretion oder durch schnelle Verschiebung des Darminhaltes verursacht sein. Dicht unterhalb des Pylorus liegt ein kleiner gelbgefärbter Bariumpfropfen, weiter ist der Inhalt des Dünndarmes weiß, der des Dickdarmes gelb von Farbe.

1. III. 1920. Versuch 3. Eine Katze von 2,3 kg frißt spontan 25 cem Püree, 10 g Barium und 200 mg Kalomel pro kg. Nach 2½ Stunde findet sich auf dem Röntgenschirm, daß noch ein kleines Stück des Dünndarms und der ganze Dickdarm bis an das Rectum gefüllt ist; zwischen Diaphragma und Dickdarm liegt ein kleiner Schatten, wahrscheinlich eine Andeutung des Pylorus. Beim Öffnen der Bauchhöhle findet sich, daß Netz und Darmwand nirgends Hyperämie zeigen, daß der Magen leer ist, der Dünndarm in seiner ganzen Länge schlaff, nur an wenigen Stellen etwas gefüllt, der Dickdarm überall mit weichen Inhalt stark gefüllt ist. Beim Öffnen des Magens zeigt sich die Schleimhaut normal, im Pylorusteil liegt ein Bariumklümpchen, der Dünndarm ist im Anfangsteil trocken ohne Inhalt, in seinem mittleren Teil feucht mit Schleimsekretion, im unteren Stück findet sich Schleimsekretion mit freier Flüssigkeit und wenig Barium darin, keine Hyperämie der Schleimhaut. Im Dickdarm findet sich halbflüssiger Brei, welcher im distalen Teil etwas konsistenter ist. Hierin findet sich Barium mit braunen, fäkalen Massen gemengt; es besteht geringe Schleimsekretion, aber keine Hyperämie der Schleimhaut.

Aus diesen drei Sektionen ergibt sich also:

daß Kalomel im Magendarmkanal keine Hyperämie hervorruft, im Magen und in der oberen Hälfte des Dünndarms keine Schleimsekre-

tion verursacht, in der unteren Hälfte des Dünndarms dagegen und im Dickdarm Schleimsekretion mäßigen Grades hervorruft, wie auch schon Jacobse Boudewynse¹⁾ unter Talmas Leitung 1887 festgestellt hat. Der Darminhalt besitzt stets die Konsistenz eines dünnen halbflüssigen Breies.

Versuche über Resorption und Sekretion im Darmkanal.

Zur Entscheidung der Frage, ob Kalomel einen Einfluß auf die Resorption und Sekretion von Flüssigkeiten im Darmkanale ausübt, wurden 5 Versuche angestellt.

In Äthernarkose wurde die Bauchhöhle eröffnet, vom Dünndarm drei Schlingen von je 30 cm Länge abgebunden, der Dickdarm vorsichtig nach dem Rectum zu entleert, und danach in zwei Hälften abgebunden. Abwechselnd wurde in je einen Darmabschnitt 20 ccm Ringerlösung, in den folgenden dieselbe Menge Ringer mit 100 mg Kalomel eingespritzt usw. Darauf wurde die Bauchhöhle geschlossen und die Bauchhaut genäht. Das Tier blieb beim ersten Versuch 2 Stunden unter Narkose, bei den übrigen 1 Stunde. Danach wurde die Bauchhöhle eröffnet und der Inhalt der Schlingen sowie die Beschaffenheit der Schleimhaut festgestellt. Das Ergebnis sieht man aus nachstehender Tabelle.

	Mit Kalomel 100 mg		Normal		Versuchsdauer Std.
	Dünndarm ccm	Dickdarm ccm	Dünndarm ccm	Dickdarm ccm	
	6 — 0,5 —	31 ∅ □	0	14	2
	7 — 16 — 8,5 — 19 — ∅ 0,5 ∅ 19 —	14 — 17 — 19 — 19 — 5	10 — 1,5 — 8,5 — 16 — 14 — 17 —	15 — 12 — 16 — 21 —	1
Mittel	9,6	17,5	9,5	15,6	
Mittel aller Schlingen	13		13		

— Schleimsekretion, ∅ Hyperämie, □ Schleimhautblutung.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß, obwohl an einzelnen Stellen, vor allem im Ileum und im proximalen Dickdarm, unter dem Einfluß des Kalomels Schleimsekretion eintritt, von einer Flüssigkeitsabscheidung in den dünnen und dicken Darm keine Rede sein kann. Im Dünndarm finden wir überhaupt keinen Unterschied in der Flüssigkeitsresorption zwischen den Schlingen mit und ohne Kalomel. Im Dickdarm besteht ein geringer Unterschied, indem unter dem Einfluß von Kalomel etwa 10% weniger resorbiert wird als in den Schlingen ohne Kalomel,

¹⁾ C. A. L. Jacobse Boudewynse, Over de werking van calomel en cinnaber op het slymvlies van maag en darmen. Akad. Proefschrift. Utrecht 1887.

aber dieser Unterschied liegt innerhalb der Versuchsfehler. Nimmt man das Mittel aus allen Versuchen, so findet sich überhaupt kein Unterschied zwischen den Schlingen mit und ohne Kalomel.

Dieses Ergebnis steht in direktem Gegensatz zu den Angaben von Fleckseder¹⁾. In unseren Versuchen hat sich irgendein Einfluß des Kalomels auf die Flüssigkeitsresorption oder -sekretion im Darne nicht feststellen lassen.

In einzelnen Fällen kommt es nach den verwendeten großen Kalomeldosen zu einer Hyperämie der Schleimhaut; dieselbe ist aber meistens nicht sehr hochgradig. Nur in einem Falle trat im Dickdarm eine Schleimhautblutung auf.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse dieser Versuche können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Bei Katzen kann man durch 200 mg Kalomel per os weiche bis flüssige Entleerung hervorrufen, welche häufig Schleim enthält und einmal unter 25 Versuchen auch Blut.

Mit Hilfe von Röntgenstrahlen kann man feststellen, daß diese Kalomeldosis eine geringe Beschleunigung der Magenentleerung verursacht, die Fortbewegung des Darminhaltes durch den dünnen und den dicken Darm beträchtlich beschleunigt, den Dünndarm hochgradig zu verstärkten Pendelbewegungen und Peristaltik erregt, im proximalen Teile des Dickdarms die Antiperistaltik eher verstärkt als vermindert, aber auch hier daneben sehr kräftige peristaltische Wellen hervorrufft, durch welche der Inhalt in noch flüssigem Zustand sehr schnell in den distalen Abschnitt des Dickdarmes verschoben wird. Hier wird die Masse durch kräftige Peristaltik nach dem Rectum transportiert und nach einigen Stunden durch Defäkation als dünnflüssiger Brei ausgestoßen.

Die Resorption im Darmkanal wird nicht behindert. Eine Flüssigkeitsabscheidung ist weder im dünnen noch im dicken Darne nachzuweisen, nur tritt im Ileum und im proximalen Dickdarm geringe Schleimsekretion auf.

Die laxierende Wirkung des Kalomels beruht demnach auf einer sehr starken Erregung der Bewegungen des Dün- und Dickdarmes, wodurch der Inhalt so schnell nach dem Rectum fortbewegt wird, daß Resorption und Kotbildung nicht zustande kommen können.

Kalomel bildet ein geeignetes Mittel, um die normalen Bewegungen des proximalen Kolons, Antiperistaltik und daneben peristaltische Wellen, durch welche der Inhalt nach dem distalen Kolon weiter befördert wird, zur Anschauung zu bringen.

¹⁾ R. Fleckseder, Die Kalomeldiurese. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 409. 1912.

Die Abführwirkung des Phenolphthaleins.

Von

Dr. A. M. M. van der Willigen.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 9. Oktober 1920.)

Phenolphthalein wurde vor etwa 20 Jahren als Abführmittel in die Therapie eingeführt. Die laxierende Wirkung des Phenolphthaleins, das verwendet wurde, um die Herkunft einer bestimmten Weinsorte zu erkennen, wurde 1900 durch v. Vamossy¹⁾ in Budapest entdeckt. Es stellte sich heraus, daß Personen, die den mit dem Indikator versetzten Wein tranken, Diarrhoe bekamen, aber bei Tierversuchen konnten v. Vamossy und Unterberg²⁾ keine laxierende, aber auch keinerlei schädliche Wirkung nachweisen. v. Vamossy stellte die merkwürdige Hypothese auf, daß das Phenolphthalein, weil es schwer im Darne resorbiert wird, auf die Weise der salinischen Abführmittel wirken sollte. Dieses ist schon dadurch unmöglich, da die wenigen Zentigramme, welche purgierend wirken, hierfür unzureichend sind (Fleig)³⁾.

Eine kritische Übersicht über die Literatur wird von Magnus im 2ten Bande von Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie gegeben. Auf diese sei hier verwiesen.

Da über den Mechanismus der Abführwirkung des Phenolphthaleins nichts bekannt ist, habe ich es unternommen, dieses hauptsächlich mit Hilfe von Röntgenstrahlen zu untersuchen.

Bestimmung der wirksamen Dosis.

Die wirksame Phenolphthaleindosis zu bestimmen, ist nicht ganz einfach, da die Verbindung bei Tieren viel schwächer wirkt als bei Menschen, so daß einige Autoren überhaupt keine Wirkung bei ihren Versuchstieren fanden; mit Recht geben Abel und Rowntree⁴⁾ an, daß unter dem Einfluß von Phenolphthalein

¹⁾ Z. v. Vamossy, Ist Phenolphthalein ein unschädliches Mittel zum Kenntlichmachen von Tresterweinen? Chem.-Ztg. **24**, Nr. 64. 1900. Über ein neues Abführmittel (Purgen). Therap. d. Gegenw. 1902, S. 201.

²⁾ E. Unterberg, Beiträge zur abführenden Wirkung des Purgens. Therap. d. Gegenw. 1902, S. 203.

³⁾ M. C. Fleig, Etude physiologique et thérapeutique de deux purgatifs synthétiques, la phénolphthaleine et le sodophthalyl (disodoquinone phénolphthaleinique soluble). Arch. internat. de pharmacol. et de thérap. **18**, 327. 1908.

⁴⁾ J. J. Abel and J. G. Rowntree, On the pharmacological action of some phtaleins and their derivatives, with especial reference to their behavior as purgatives. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 1909, I, 231.

die Konsistenz der Faeces allerdings nicht flüssig wird, aber von trockener bröcklicher Beschaffenheit in eine mehr feuchte, weiche, kittartige Masse übergeht. Ich habe anfangs meinen Versuchskatzen 50 und 100 mg pro kg gegeben, aber dieses ist wirkungslos. Mit der Dosis von 200 mg wird die Entleerung manchmal etwas dünner. Mit 500 mg geht das besser, so daß mit dieser Dosis vier Röntgenversuche unter Verwendung von Bariumsulfat angestellt wurden, aber die Konsistenz der Faeces war dann jedesmal hart. Darum wurden die Versuche etwas anders eingerichtet. Nachdem die Katzen einige Tage lang täglich 1 g Phenolphthalein pro kg bekommen hatten, bis die Entleerung weich wurde, erhielten sie am Versuchstage die doppelte Dosis. Auf Grund der bei den Schwefelversuchen gemachten Erfahrungen wurde für die Durchleuchtung Wismutcarbonat benutzt. Auffallend war, daß häufig in den Entleerungen Eingeweidewürmer angetroffen wurden.

Röntgenversuche.

Die Röntgenversuche wurden auf dieselbe Weise eingerichtet, wie das in der Arbeit über die Abführwirkung des Schwefels¹⁾ eingehend beschrieben worden ist.

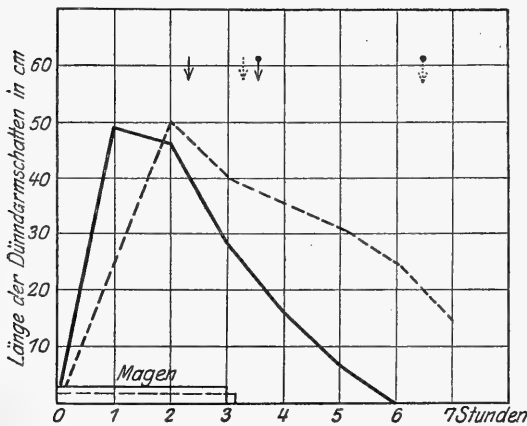


Abb. 1. Diagramm der Darmbewegungen bei Katzen nach Fütterung mit Kartoffelbrei- und Wismutgemenge. Länge der Dünndarmschatten in Zentimetern. Die punktierte Linie stellt das Mittel aus den Normalversuchen dar, die ausgezogene Linie das Mittel aus 6 Versuchen, in denen mit dem Futter 2 g Phenolphthalein pro kg Körpergewicht per os gegeben wurde. Die horizontale Linie gibt die Dauer der Magenfüllung an. Die Pfeile (↓) geben das erste Auftreten von schattengebender Substanz im proximalen Kolon, die Zeichen (⚡) den Übergang in das distale Kolon an.

Die Protokolle sind in meiner Dissertation²⁾ ausführlich mitgeteilt. Aus ihnen ergibt sich, daß unter dem Einfluß des Phenolphthaleins die Magenentleerung im Mittel nach etwa 3 Stunden vollendet ist. Es findet sich also kein Unterschied mit den Normalversuchen. Wenn wir ein Diagramm für die Mittelwerte der Füllung und Entleerung des Dünndarmes zeichnen, bekommen wir nebenstehende Abbildung.

Die Kurve zeigt, daß Phenolphthalein tatsächlich einen Einfluß auf die Bewegungen des Dünndarmes besitzt, welcher

hierin besteht, daß die Dünndarmfüllung etwas, die Dünndarmentleerung deutlich schneller eintritt als in der Norm. Der Dünndarm ist im Mittel nach 6 Stunden leer, und gibt keinen Schatten mehr auf dem Röntgen-

¹⁾ Siehe oben S. 174.

²⁾ A. M. M. van der Willigen, De laxeerende werking van zwavel, calomel en phenolphthaleine. Academisch Proefschrift, Utrecht 1920.

schirm, während in den Normalversuchen nach 7 Stunden stets noch deutlicher Inhalt vorhanden ist. Man sieht bei der Durchleuchtung, daß die Pendelbewegungen, welche zur rhythmischen Segmentierung des Dünndarminhalts führen, beträchtlich verstärkt sind, aber doch nicht in dem Maße wie das unter dem Einfluß von Kalomel eintritt. Dünndarmperistaltik in der Richtung nach dem Dickdarm zu wurde bei 3 Durchleuchtungen gesehen. Diese Peristaltik tritt hier etwas häufiger auf als in den Normalversuchen, aber doch lange nicht so stark wie unter dem Einfluß von Kalomel.

Im proximalen Kolon treten im Mittel zuerst Schatten auf nach 2 Stunden 24 Min. (gegen 3 Stunden 15 Min. in Normalversuchen). Auch hier finden wir, ebenso wie unter dem Einfluß von Schwefel, einen beschleunigten Übergang nach dem distalen Kolon, so daß hier bereits 3 Stunden 36 Min. (gegenüber 6 Stunden 30 Min. in den Normalversuchen), nach der Fütterung Schatten auftreten. Nachstehende Tabelle macht diese beträchtliche Beschleunigung deutlich.

Normalversuche			Versuche mit Phenolphthalein		
Versuchsnummer	Beginn der Dickdarmfüllung nach	Übergang in das distale Kolon nach	Versuchsnummer	Beginn der Dickdarmfüllung nach	Übergang in das distale Kolon nach
1	4 Std.	6 Std.	1	2 Std.	3 Std.
2	3 „	6 „	2	2 „	3 „
3	3 „	7 „ 30 Min.	3	2 „	3 „
4	3 „	7 „	5	3 „	5 „
5	2 „ 30 Min.	4 „ 30 „	6	3 „	4 „
6	4 „	8 „			
Im Mittel	3 Std. 15 Min.	6 Std. 30 Min.		2 Std. 24 Min.	3 Std. 30 Min.
	nach der Nahrungsaufnahme				
Passagedauer durch das proximale Kolon	3 Std. 15 Min.		1 Std. 12 Min.		

Im proximalen Kolon wurde zweimal von 5 Versuchen Antiperistaltik bemerkt. Die Kotentleerung erfolgte im Mittel 13 Stunden 42 Min. nach der Nahrungsaufnahme (einmal nach 4 $\frac{1}{2}$ Stunden, 2 mal erst nach 24 Stunden); die Konsistenz ist die von weichem Glaserkitt; niemals wurde flüssige Entleerung beobachtet. Nach der Kotentleerung findet man das distale Kolon gewöhnlich vollständig leer und auch im proximalen Kolon nur noch geringe Reste schattengebender Substanz. Während unter normalen Umständen bei Verwendung von Wismutcarbonat der entleerte Kot schwarz aussieht infolge der Bildung von Schwefelwismut, ist nach Eingabe von Phenolphthalein die Entleerung weiß. Die Passage durch den Dickdarm findet wahrscheinlich so schnell statt, daß es daselbst zu einer starken Schwefelwasserstoffentwicklung

nicht kommt. Auf Zusatz von Lauge färbt sich der Kot dunkelrot, er enthält also deutliche Mengen Phenolphthalein.

Bei 6 Katzen, welche vorher kein Phenolphthalein erhalten hatten, wurde 2 g pro kg Phenolphthalein per os gegeben, um festzustellen, ob durch eine einmalige große Dosis bei Katzen Abführwirkung hervorgerufen werden kann. Dies glückte jedoch nicht. Alle 6 Tiere bekamen nach 36 Stunden feste, harte, Wismut haltende Entleerung. Vor dem Röntgenschild war bei einem Tiere beschleunigter Übergang aus dem proximalen in das distale Kolon zu sehen. Zwei Katzen hatten erst feste, Wismut haltende Entleerung und den Tag darauf dünnen Stuhl, in dem noch Spuren Phenolphthalein nachzuweisen waren. Um die obenbeschriebene Abführwirkung zu zeigen, müssen die Katzen demnach mehrere Tage hintereinander Phenolphthalein erhalten.

Bei 2 Katzen, welche 14 Tage lang täglich 1 g Phenolphthalein und an dem Tage des Röntgenversuches 2 g bekommen hatten, ließ sich nach Beendigung der Zufuhr von Phenolphthalein bei dem einen Tier nach 3, bei dem anderen nach 6 Tagen noch eine deutliche Wirkung auf den Darmkanal feststellen, da auf dem Röntgenschild beschleunigter Übergang aus dem proximalen in das distale Kolon zu sehen war. Zehn Tage später waren bei der einen Katze noch Spuren von Phenolphthalein in den Faeces nachzuweisen. Diese langdauernde Nachwirkung beruht, wie Abel und Rowntree¹⁾ gezeigt haben, auf einem intermediären Kreislauf. Es findet Resorption im Darm und Wiederausscheidung durch die Galle statt.

Einfluß von langdauernder Darreichung.

Bei keiner einzigen Katze konnte Eiweiß im Harn nachgewiesen werden, auch nicht nach 14 Tage langer Darreichung von Phenolphthalein. Im Harn tritt nach Zusatz von Alkali eine leicht rote Verfärbung auf. Während die übrigen Tiere alle vollständig gesund blieben, starb eine Katze während der Phenolphthaleinperiode. Dieses Tier hatte in seinen letzten Lebenstagen Erbrechen, im Urin ließ sich kein Eiweiß und kein Blut nachweisen. Bei der Sektion fand sich keine erkennbare Todesursache. Makroskopisch waren keine Veränderungen zu sehen. Die mikroskopische Untersuchung, welche freundlicherweise von Prof. R. de Josselin de Jong vorgenommen wurde, ergab, daß die Darmwand normal war, nur das Schleimhautepithel war (vermutlich postmortal) abgelöst. Die Leber war normal. In den Nieren waren die Zellen unter der Rinde vacuolisiert, die tieferliegenden Zellen dagegen nicht. Es handelt sich hier vermutlich um postmortale Veränderungen, ebenso wird auch eine leichte parenchymatöse Degeneration zu erklären sein. Hämorrhagische Nephritis, wie sie Holz²⁾ gefunden hat, ließ sich trotz besonders darauf gerichteter Aufmerksamkeit nicht nachweisen.

Röntgenversuche mit Sektion.

Hierauf wurde das Röntgenbild mit der direkt darauffolgenden Sektion verglichen.

¹⁾ A. a. O.

²⁾ B. Holz, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 29.

Versuch 1. 4. V. 1920. Eine Katze von 2,4 kg hat 12 Tage hintereinander 1 g Phenolphthalein erhalten. Am Versuchstage erhielt sie 2 g Phenolphthalein pro kg in 25 cm Kartoffelpüree und 5 g Wismut. Nach 2 $\frac{1}{2}$ Stunden sieht man auf dem Röntgenschirm, daß der Magen noch stark gefüllt ist, dichte Dickdarmschatten finden sich in einer Länge von 50 cm, der Anfangsteil des Dickdarmes ist etwas gefüllt. Darauf Sektion. Beim Öffnen der Bauchhöhle finden sich Peritoneum und Netz vollständig normal, sie zeigen keine Spur von Hyperämie; der Magen scheint weiß durch und ist gefüllt, der Dünndarm enthält deutlichen Inhalt, aber ist nicht stark gebläht und von normaler Farbe. Der proximale Dickdarm ist wenig, der distale stärker gefüllt. Magen, Dünndarm und Dickdarm werden abgebunden. Beim Eröffnen des Magens kommt ziemlich trockener weißer Kartoffelbrei zutage, welcher durch Sodalösung direkt dunkelrot verfärbt wird. Der Dünndarm ist im Jejunum ziemlich leer, aber enthält im Ileum eine hellgelb gefärbte, ziemlich trockene Püremasse. Das proximale Kolon enthält einen kleinen, Wismut haltenden Klumpen von trockener Beschaffenheit; der Inhalt des distalen Kolons besteht aus braungefärbtem Faecesbrei von weicher, kittähnlicher Konsistenz, welcher auf Alkalizusatz dunkelrot gefärbt wird. Die Schleimhaut des Magendarmkanals zeigt nirgends Hyperämie oder Schleimsekretion, Sie wird durch Alkali rotgefärbt. Die rote Farbe dringt in ein und ist mit Wasser nicht vollständig abzuwaschen. Die Galle färbt sich mit Alkali leicht rosa, was normale Galle nicht tut. Der Harn enthält kein Eiweiß und zeigt auf Alkalizusatz keine Verfärbung. Fruchtwasser und Mageninhalt eines im Uterus vorhandenen Foetus färben sich mit Alkali nicht rot. Im ganzen Magendarmkanal findet sich kein Bandwurm.

Versuch 2. 5. V. 1920. Eine Katze von 2,2 kg hat 14 Tage lang 1 g Phenolphthalein pro kg erhalten. Sie wird mit 2 g Phenolphthalein pro kg in 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismut gefüttert. 3 Stunden später findet sich bei der Röntgendurchleuchtung, daß der Magen noch einen kleinen Schatten gibt; der Dünndarm zeigt breite, stark gefüllte Schlingen in einer Länge von 38 cm; der Dickdarm zeigt in seinem proximalen Teile einen dichten Schatten; im Anfang des distalen Kolons ist der Schatten sehr diffus.

Sektion. Beim Öffnen der Bauchhöhle ergibt sich, daß es sich um ein auffallend gut genährtes Tier handelt, es besteht starke Fettablagerung. Die Därme sind nicht injiziert und von normaler Farbe. Der Magen wird an der Kardie und am Pylorus abgebunden, dasselbe geschieht an der Ileocoecalklappe und am Rectum. Die Gallenblase enthält wenig klare gelbe Galle, welche nach Zusatz von Lauge erst rot, dann braun gefärbt wird. Der Magen enthält weißliche Flüssigkeit mit Wismut und nur wenig Kartoffelbrei; der Mageninhalt färbt sich nach Laugenzusatz direkt dunkelrot. Die Magenschleimhaut zeigt keine Spur von Hyperämie oder Schleimsekretion, nach Zusatz von Lauge verfärbt sie sich rot, aber die rote Farbe ist abzuwaschen. Der Dünndarm ist in seinem obersten Abschnitt nur stellenweise, in seiner unteren Hälfte im Zusammenhang gefüllt mit nicht flüssiger, kittähnlicher Speisemasse, der Inhalt wird durch Lauge dunkelrot gefärbt; es besteht keine Hyperämie oder Schleimsekretion und die Schleimhaut färbt sich unter Lauge stark rot, aber die Farbe ist abzuwaschen. Der Dickdarm ist ganz gefüllt, das proximale Kolon und der Anfang des distalen Kolons mit dünnem, wismuthaltigem Kartoffelbrei, der distale Abschnitt des distalen Kolons mit einer braungefärbten Masse ohne Wismut. Im Dickdarm finden sich nirgends feste Faeces. Die Schleimhaut ist bleich, färbt sich mit Lauge rot, die rote Farbe ist abzuwaschen. Die Niere zeigt, wie das mit dem Ernährungszustand des Tieres übereinstimmt, das Bild der Fettniere.

Das Ergebnis dieser zwei Sektionen läßt sich dahin zusammenfassen, daß unter dem Einfluß von Phenolphthalein keine Reizung der Schleimhaut des Magendarmkanales eintritt, daß die Resorption im Dünndarm anscheinend nicht gehindert wird, und daß keine abnorme Sekretion auftritt. Die gelbweiße Farbe des Darminhaltes widerlegt die Hypothese, daß im Darm aus der Lactonform des Phenolphthaleins das rotgefärbte Alkalisalz entstehen soll, welches einen Sauerstoff in Chinonbindung enthält¹⁾, denn erst bei Behandeln mit Alkali tritt die rote Färbung auf²⁾. Es kann also die abführende Wirkung des Phenolphthaleins nicht auf das Vorhandensein eines Chinonringes bezogen werden³⁾.

Auffallend war, daß bei beiden Sektionen der Magendarmkanal vollständig frei von Eingeweidewürmern gefunden wurde, welche sich sonst bei fast jeder Katze finden.

Versuche über Resorption und Sekretion.

Wie in den beiden vorhergehenden Mitteilungen beschrieben, so wurden auch in den Versuchen mit Phenolphthalein je drei Dünndarmschlingen und zwei Dickdarmschlingen abgebunden. Abwechselnd wurde in eine Schlinge 20 ccm Ringersche Flüssigkeit oder 20 ccm Ringer mit 200 mg Phenolphthalein eingespritzt. Das Ergebnis war, daß sich weder auf die Resorption noch die Sekretion in den Darmschlingen irgendein Einfluß des Phenolphthalein feststellen ließ, und daß auch keine Entzündung, Reizung der Schleimhaut oder Schleimsekretion auftrat. Der Inhalt der Schlingen färbte sich erst auf Zusatz von Alkali rot.

	Phenolphthalein		Normal		Versuchsdauer
	Dünndarm	Dickdarm	Dünndarm	Dickdarm	
	7 ccm	18 ccm	0 ccm	18 ccm	2 Stunden
	0 „	18 „	0 „	17 „	
	0 „	18 „	0 „	15 „	
	0 „		0 „		
	0 „				
Mittel	1 ccm	18 ccm	0 ccm	17 ccm	
Mittel aus allen Schlingen	8 ccm		7 ccm		

¹⁾ A. Brissemoret, Soc. Biol. 55, 48. 1903.

²⁾ J. J. Abel u. J. G. Rowntree, a. a. O.

³⁾ R. Magnus, Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Berlin 1920. Bd. 2.

Zusammenfassung.

Das Ergebnis dieser Versuche kann folgendermaßen zusammengefaßt werden.

Bei Katzen kann man durch eine Einzeldosis von 2 g Phenolphthalein per os keine abführende Wirkung hervorrufen. Dagegen wird bei Eingabe von $\frac{1}{2}$ —1 g täglich mehrere Tage hintereinander die Konsistenz der Faeces von hartbröckelig zu weich kittartig verändert. Flüssige Entleerung läßt sich bei Katzen durch Phenolphthalein nicht hervorrufen.

Mit Hilfe von Röntgenstrahlen kann man feststellen, daß diese Dosis Phenolphthalein keinen Einfluß auf die Dauer der Magenentleerung ausübt, daß sie die Füllung des Dünndarms wenig, die Entleerung desselben nach dem Dickdarm hin dagegen deutlich beschleunigt, daß sie den Dünndarm zu verstärkten Pendelbewegungen, und in geringem Grade auch zu stärkerer Peristaltik erregt, so daß der Inhalt eher als in den Normalversuchen das proximale Kolon erreicht. Von hier aus wird der Inhalt schnell nach dem distalen Kolon und nach dem Rectum transportiert. Ein Einfluß auf die Antiperistaltik des proximalen Kolons ist nicht deutlich.

Die Resorption im Darmkanal wird nicht beeinträchtigt, abnorme Flüssigkeitssekretion läßt sich weder im dicken noch im dünnen Darne nachweisen.

Die abführende Wirkung des Phenolphthaleins beruht demnach neben einer geringen Erregung der Dünndarmbewegungen darauf, daß, während normaliter der aus dem Dünndarm kommende Chymus im proximalen Kolon eingedickt wird, diese Eindickung hier nicht oder nur in viel geringerem Grade stattfinden kann, weil das proximale Kolon zu schnell durchlaufen wird.

Über zentrale Hemmung und die Wechselwirkung der Sehfeldstellen.

Von
U. Ebbecke.

(Aus dem Physiologischen Institut in Göttingen.)

(Eingegangen am 11. Oktober 1920.)

Durch die Arbeiten Sherringtons über Rückenmarksreflexe ist in den physiologischen Begriff der Hemmung größere Klarheit gebracht worden. Nachdem der physikalische Hemmungsbegriff von Herbart¹⁾ in die Psychologie übernommen war, wo er die Erscheinungen der Aufmerksamkeit, die „Enge des Bewußtseins“, durch das gegenseitige Sichverdrängen der widerstreitenden Vorstellungen erklären sollte, wurden von den Physiologen periphere (Weber, Eckhard) und zentrale (Setschenow, Goltz) Hemmungserscheinungen aufgefunden, so daß nunmehr der Begriff der Erregung durch den ihm gegenüberstehenden aber eng mit ihm zusammengehörigen Begriff der Hemmung ergänzt ist. Zentrale Hemmungen pflegen, wie aus der Rückenmarksphysiologie hervorgeht, als negative Begleiterscheinungen mit zentralen Erregungen einherzugehen.

Für die Entwicklung der Anschauung von den physiologischen Hemmungserscheinungen möchte ich hier auf die Zusammenstellung von H. E. Hering²⁾ verweisen und nur hervorheben, daß, zum mindesten bei dem heutigen Stand der Kenntnisse, zentrale Hemmung und periphere Hemmung scharf voneinander zu scheiden sind. So sicher es spezifische periphere Hemmungsnerven gibt, so unwahrscheinlich ist die Existenz spezifischer zentraler Hemmungsfasern oder Hemmungszentren. Daher ist jedes Problem für sich in Angriff zu nehmen. Während bisher die Rückenmarksphysiologie aus den motorischen Äußerungen reflektorischer Erregungen ihre Schlüsse gezogen hat, soll hier versucht werden, die sensiblen und sensorischen Reizreaktionen zur Frage der zentralen Hemmung heranzuziehen.

¹⁾ Herbart, Psychologie als Wissenschaft. Versuch einer Statik und Mechanik des Geistes. 1824.

²⁾ H. E. Hering, Die intrazentralen Hemmungsvorgänge in ihrer Beziehung zur Skelettmuskulatur Ergebnisse der Physiologie I, 2, S. 503.

Sensible Hemmung.

Bei der Untersuchung der Temperaturempfindungen¹⁾ wurde ich auf den Antagonismus aufmerksam, der zwischen entgegengesetzten Temperaturerregungen besteht. Durch Anbringen dicht benachbarter thermischer Reize, Anlegen verschieden temperierter kleinflächiger Metallscheiben oder Quecksilberkuppen, läßt sich zeigen, daß ein stärkerer Kältereiz einen schwächeren Wärmereiz in der Nachbarschaft hemmt und umgekehrt; die schwächere Erregung kommt nicht zu Bewußtsein oder wird, wenn sie vorher empfunden war, ausgelöscht. Auf dieser, normalerweise wirksamen, antagonistischen Hemmung beruht es, daß eine einheitliche Temperaturempfindung resultiert, obgleich eine thermische Einwirkung häufig sowohl die Kältepunkte wie die Wärmepunkte der Haut reizt. Noch auffälliger nun kommen solche sensiblen Hemmungen zur Beobachtung, wenn man als zu hemmende Empfindung das eigentümliche Gefühl von Kribbeln, Vibrieren, Ameisenlaufen nimmt, wie es sich bei Nervendruck entwickelt, und als hemmenden Reiz das breite sanfte Überstreichen der Haut.

Bei dem sog. Einschlafen eines Armes oder Beines gibt es ein Stadium, in dem Hand oder Fuß unempfindlich geworden sind und eine temporäre sensible Drucklähmung eingetreten ist. Bevor es hierzu kommt, oder wenn eine Lähmung wieder zurückgeht, treten die Parästhesien und Schmerzen als Reizerscheinungen auf, wie sie jedem aus Erfahrung bekannt sind und sich experimentell leicht durch einen langsamen, anhaltenden Druck auf einen Nervenstamm oder durch Umlegen einer schnürenden Binde hervorrufen lassen. Dabei werden die durch den Druck in den Nervenfasern bald hier, bald dort entstehenden Reizwirkungen im Gebiet der Nervenendigungen, am Arm hauptsächlich in den Fingerspitzen, lokalisiert. Bei mäßigem Druck kommen die Parästhesien in den verschiedensten Abstufungen vor, als ein Gefühl von Schwere, Müdigkeit und dumpfem Schmerz, als Stechen und Prickeln oder als ein leises, rasches, innerliches Vibrieren. Außer von der Stärke des Druckes und individuellen Unterschieden hängt der Grad der Parästhesien auch von der Dauer der Einwirkung ab. Ist der Schnürdruck von geringer Stärke, so setzen die Parästhesien erst nach zwei, drei Minuten ein, nehmen zunächst zu, dann aber trotz Fortdauern des Druckes wieder ab und sind nach mehreren Minuten verschwunden, um erst nach Abnehmen der Binde für wenige Minuten wieder aufzutauchen. Wie es hiernach scheint, braucht der Reiz eine gewisse Latenzzeit, bis er durch Summierung wirkt, danach kommt es zu einer Art Adaptation, und erst die Aufhebung des Druckes ist wieder ein neuer Reiz, indem, wie man sich etwa vorstellen kann, innere Verschiebungen, die zum Ausgleich führten, plötzlich rückgängig gemacht

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. 169, 395.

werden. Eine Parallele hierzu bieten die Erregung eines, von längerem Druck plötzlich befreiten motorischen Nerven, die sich als „Entlastungszuckung“ (v. Uexüll) des zugehörigen Muskels am Nervmuskelpräparat äußert, und verwandte Erscheinungen auf dem Gebiet des Tastsinns, wo eine nicht zu starke gleichmäßige Belastung von langer Dauer allmählich nicht mehr empfunden wird und erst das Abheben und die damit verbundene, entgegengesetzt gerichtete Deformation eine neue Empfindung verursacht. Ähnlich beschreibt Goldscheider¹⁾, wie eine quetschende Hautklemme, die einen lebhaften, unter Umständen anfänglich noch anschwellenden Schmerz erzeugt, nach wenigen Minuten reizlos wird und bei ihrer Abnahme der Schmerz neu aufflammt. Eine entferntere Ähnlichkeit findet sich auch in dem Verhalten eines Nerven gegenüber dem konstanten Strom.

Abgesehen von den aus inneren Ursachen eintretenden Schwankungen läßt sich ein solches leises, rasches, innerliches Vibrieren durch gleichzeitige Hautreize beeinflussen. Breitflächiges Bestreichen der Hand schwächt oder unterdrückt das Gefühl des Vibrierens, welches aber beim Aufhören des Streichens sogleich wiederkehrt. Es ist also deutlich die eine Empfindung durch die andere gehemmt. Umgekehrt ist auch die andere Empfindung beeinflußt, das Streichen wird dumpfer, „taub“ empfunden. Nähere Untersuchung dieser sensiblen Hemmung ergibt: Es handelt sich nicht um eine Aufmerksamkeitsablenkung. Denn abgesehen davon, daß es nicht schwer ist, trotz des Streichens die Aufmerksamkeit auf das Gefühl des Vibrierens konzentriert zu halten, was bei dem Versuch Voraussetzung ist, macht es keinen Unterschied, ob die Versuchsperson selbst oder eine zweite Person das Bestreichen vornimmt; dagegen bleibt der Erfolg aus, wenn das Streichen über die Hand der anderen Seite oder eine andere Körperstelle geführt wird, wobei auch die Aufmerksamkeit abgelenkt würde. Wie hieraus hervorgeht, ist die Hemmung eine Nachbarschaftswirkung. Bestreichen des gleichseitigen Oberarms hat eine ganz geringe, des Unterarms eine stärkere Wirkung, Bestreichen der Hand hat vollen Erfolg. Ähnlich wie das Streichen wirkt ein kräftiges Drücken der Fingerspitzen.

Daß spezifische Hemmungszentren oder Hemmungsfasern für die Hemmung des ungewöhnlichen Vibriergefühls beständen, ist von vornherein unwahrscheinlich. Es liegt die Annahme nahe, daß die zweite Erregung im Zentrum irradiierend eine negative Wirkung auf die erste ausübt, wobei die Stärke der Hemmungswirkung mit der Entfernung sehr rasch abnimmt. So fand sich auch bei der antagonistischen Hemmung der Temperaturempfindungen die Reichweite der Hemmung nur sehr gering. Allgemein lehrt eine daraufhin gerichtete Durch-

¹⁾ Über Irradiation und Hyperästhesie. Arch. f. d. ges. Physiol. 165, 1.

musterung der Hemmungserscheinungen, daß in vielen Fällen die Nachbarschaft der sich beeinflussenden Erregungen offensichtlich, in anderen wenigstens nicht unwahrscheinlich ist. Wie schon bei den Temperaturempfindungen (l. c. S. 452ff.) erörtert wurde, sind als Sitz dieser Hemmungen, die ohne Einfluß von Willkür und Bewußtsein reflexmäßig analog den motorischen Hemmungen am Rückenmarkstier vor sich gehen, spinale Zentren zu vermuten. Schließlich ist bei dem Versuch erwähnenswert, daß gerade die breitflächige Reizung den besten Erfolg gibt, während ein viel stärkerer, aber räumlich beschränkterer Reiz, wie Stechen oder Quetschen einer Handstelle, das Vibriergefühl kaum oder gar nicht beeinflusst. Im allgemeinen ist gerade die Hemmungswirkung von Schmerzreizen am häufigsten und am besten bekannt, wenn durch einen starken Schmerz eine andere Empfindung „übertönt“ und „betäubt“ wird. Um so mehr ist hervorzuheben, daß der einfache, aber ausgedehnte Berührungsreiz unter Umständen noch stärkere Hemmung gibt. Das gleiche gilt auf motorischem Gebiet, wo ein Krampf oder eine rhythmische Bewegung durch einen Schmerzreiz, aber auch durch milden ausgebreiteten Hautreiz unterbrochen wird.

An der hier geschilderten sensiblen Hemmung lassen sich nun zwei Eigentümlichkeiten demonstrieren, die für Hemmungserscheinungen charakteristisch sind. Erstens wirkt derselbe Reiz, der unter Umständen hemmt, unter anderen Umständen verstärkend. Zweitens kann die Hemmung von einer deutlichen, entgegengesetzt gerichteten Nachwirkung gefolgt sein.

Hemmungsänderung. Starke sensible Reizerscheinungen durch Nervendruck werden durch gleichzeitiges Streichen verstärkt. Jede Berührung oder Bewegung der Hand ist dann lästig, ja schmerzhaft; die beruhigende Wirkung des Streichens hat sich in ihr Gegenteil verkehrt. Außer den Versuchen mit Nervendruck oder dem natürlichen „Eingeschlafensein“ lassen sich die Erfahrungen der ärztlichen Praxis heranziehen über den wechselnden Einfluß, den gleichzeitiger Hautreiz auf Nervenschmerzen ausübt. Die beruhigende und schmerzlindernde Wirkung des leichten wiederholten Streichens, der sanften Massage, oder von Kälte- und faradischen Reizen wird ja häufig therapeutisch angewendet. So können etwa Kopfschmerzen auf diese Weise beseitigt, geheilt werden. Ebenso zweckmäßig ist das unwillkürliche Verhalten eines Kindes, das sich einen schmerzenden Körperteil, an den es sich gestoßen hat, zu reiben pflegt. Dagegen wird in allen Fällen, wo die Schmerzen hochgradig sind, von den Kranken jede Berührung der schmerzenden Stelle ängstlich vermieden. Die verschiedenen Stadien der Empfindlichkeit lassen sich gut an Fällen beobachten, wo, etwa durch eine Schußverletzung, ein N. ischiadicus zeitweise gelähmt ist und allmählich unter häufigen Schmerzanfällen

seine Funktion wiedergewinnt. Zu der Zeit, wo die Empfindung wiederkehrt und die Schmerzhaftigkeit groß ist, verträgt der kranke Fuß nicht einmal den leisen Druck der Bettdecke, er muß in Watte gewickelt und durch einen Bügel vor Berührung geschützt sein. Später, wenn die Besserung schon weiter vorgeschritten ist, zieht der Kranke es umgekehrt vor, sich auf die schmerzende Seite zu legen, weil er dann — infolge der gleichzeitigen, ausgebreiteten Druckempfindungen des Beines — den leisen, dumpfen, ziehenden Schmerz weniger spürt, und liebt es, sich den kranken Fuß lange Zeit reiben zu lassen. So wird es auch verständlich, warum über schmerzenden Körperstellen bald ein warmer, bald ein kalter Umschlag angenehmer empfunden wird. Denn abgesehen von der hyperämisierenden und anämisierenden Wirkung, die sich erst nach einiger Zeit einstellt, wirkt die Wärmeapplikation unmittelbar hauptsächlich als Ausschaltung von Hautreizen, während die Kälteapplikation selbst ein ausgebreiteter Hautreiz ist, und es kommt auf das Stadium der Empfindlichkeit an, ob das eine oder andere erwünscht ist.

Wieder läßt sich diese Erscheinung der Umkehr einer Hemmungswirkung in Beziehung setzen mit den Erscheinungen auf motorischem Gebiete, wo bekannt ist, daß beispielsweise ein Schmerzreiz reflektorisch die Vasoconstrictoren erregt und den Blutdruck steigert, dagegen nach Ermüdung, Alkohol oder Chloralwirkung die Gefäße erweitert oder daß die Reizung eines afferenten Beinnerven, die gewöhnlich eine Erschlaffung der Streckmuskeln des Beines bewirkt, im Zustande der Strychninvergiftung die Strecker zur Kontraktion bringt. In diesen Fällen pflegt man von Reflexumkehr zu sprechen und kann analog bei der sensibeln Hemmung die Erscheinung als Hemmungsumkehr bezeichnen oder, um einer Verwechslung mit dem gleich zu besprechenden Hemmungsrückschlag vorzubeugen, als *Hemmungsänderung*.

Hemmungsrückschlag. Die zweite charakteristische Eigentümlichkeit, die bisher nur bei den Reflexen gefunden war und nun auch für die sensible Hemmung nachgewiesen wird, ist der *Hemmungsrückschlag*.

Das leise Vibriergefühl, das durch den Streichreiz unterdrückt war, kehrt im Augenblick, wo das Streichen aufhört, mit einer anfänglichen, kurz dauernden Verstärkung wieder. Der Name Rückschlag ist recht bezeichnend, indem er an eine gespannte Feder erinnert, die heruntergedrückt war und mit Beseitigung des Druckes in ihre Anfangslage zurückschnellt, dabei aber im ersten Augenblick noch etwas nach der entgegengesetzten Richtung hinauschießt. Das leise „Summen“, wie das Gefühl in der Hand wohl auch charakterisiert wird, schweigt, solange die Hand bestrichen wird; sobald das Streichen aufhört, surrt es laut auf, um gleich danach mit der ersten

gleichmäßigen Stärke fortzufahren. Sogar dann, wenn das Summen schon so schwach geworden war, daß es kaum oder eben nicht mehr merklich ist, wird es mit dem Aufhören des Streichens, das selbst ohne besondere Wirkung war, durch sekundäre Wirkung für einen Augenblick wieder zur deutlichen Empfindung aufgefrischt.

Bei dieser Nachwirkung ist die Ähnlichkeit mit den von Sherrington beschriebenen motorischen Rückschlagserscheinungen ohne weiteres klar. Als Beispiele seien angeführt das Verhalten der rhythmischen Pendelbewegungen, des Kratzreflexes und des Kniereflexes nach zeitweiliger Hemmung. Die Freusberg'schen Zeitmarkierbewegungen des Rückenmarkshundes mit herabhängenden Hinterbeinen lassen sich durch faradische pathische Reizung des Schwanzes unterdrücken; sobald die Hemmung aufhört, kehren sie mit anfänglich gesteigerter Lebhaftigkeit, vergrößerter Amplitude und etwas beschleunigtem Rhythmus wieder. Die gleiche anfängliche Verstärkung zeigt ein durch geeignete Reizung einige Zeit hindurch unterhaltener Kratzreflex, nachdem er durch eine eingeschaltete Hemmung, durch pathischen Fußreiz, unterbrochen war. Wird in regelmäßigen Abständen am Rückenmarkstier ein Kniereflex hervorgerufen und die Kontraktion des Kniestreckers registriert, so zeigen sich die Kontraktionen nach einer zwischengeschalteten antagonistischen Hemmung zunächst größer als zuvor. So wird auch ein Streckreflex lebhafter und anhaltender, wenn kurz vorher ein Beugereflex vorangegangen war. Es kann sogar vorkommen, daß eine, längere Zeit reflektorisch unterhaltene Beugerkontraktion ohne äußeren Reiz durch eine „spontan“ auftretende Streckerkontraktion unterbrochen wird, indem die antagonistische Hemmung durch Rückschlag zeitweilig in eine Gegenhemmung umschlägt. Diese Rückschlagserscheinungen haben dadurch besondere Bedeutung erlangt, daß sie das Auftreten rhythmischer Bewegungen erklären, die durch den Wechsel von Hemmung und Gegenhemmung entstehen und die sich durch gleichzeitige und ungefähr ausgeglichene Reizung antagonistischer Zentren künstlich erzielen lassen [Sherrington¹⁾, Forbes²⁾, Graham-Brown³⁾].

Hemmung, Hemmungsänderung und Hemmungsrückschlag sind demnach gemeinsame Eigentümlichkeiten nervöser, sensibler und motorischer, Zentren. Daher ist zu fordern, daß eine vollständige Erklärung der Hemmung sich auch auf die zugehörigen Erscheinungen von Hemmungsänderung und Hemmungsrückschlag erstreckt. Ohne daß hier auf die strittige Natur der Hemmung näher eingegangen werden kann, sei, um nur die Hauptrichtungen, die vertreten sind, zu nennen,

¹⁾ C. S. Sherrington, Journ. of physiol. **47**, 196. 1913.

²⁾ A. Forbes, Proc. of the Roy. Soc. **85**, 278. 1912.

³⁾ T. Graham-Brown, Ergebnisse der Physiologie. 1913, S. 279; 1916, S. 480.

bemerkt, daß die Assimilations-Dissimilationstheorie von Hering und Gaskell die Hemmungsänderung nicht beachtet, während die Interferenztheorie von Verworn¹⁾ und die Drainierungstheorie von Mc. Dougall²⁾ den Hemmungsrückschlag unerklärt läßt.

Gerade der Hemmungsrückschlag spricht stark gegen die Auffassung der Hemmung als einer durch schwache, schnell aufeinanderfolgende Erregungen bedingten, rasch einsetzenden und nach Aufhören der Reizung rasch verschwindenden relativen Ermüdung, wie sie Verworn und F. W. Fröhlich vertreten. Ja, der Rückschlag übertrifft sogar die Wirkung einer Erholung; die rhythmischen Pendelbewegungen beim Rückenmarkshund, durch Ausschalten des Reizes (Aufheben der herabhängenden Hinterbeine) sistiert, kehren danach in der vorigen Stärke, durch Einschalten eines Hemmungsreizes (Schwanzreizung) sistiert, kehren mit gesteigerter Lebhaftigkeit wieder. Der Befund von Veszi³⁾ läßt sich, wie auch Baglioni⁴⁾ tut, als typische Antagonistenhemmung deuten, da eine schwache Reizung des Antagonistenzentrums sich bereits in der Hemmung des tätigen Agonistenzentrums äußern kann, ohne noch selbst zu einer antagonistischen Muskelkontraktion zu führen.

Jedenfalls ist, bei Berücksichtigung von Hemmungsänderung und Hemmungsrückschlag, noch immer der alte Herbart'sche Gedanke in Form eines Wettstreites, einer Konkurrenz benachbarter nervöser Bezirke möglich, wie er auch in der Drainierungstheorie zum Ausdruck kommt⁵⁾, wenn auch nicht gesagt werden kann, welche physikalische Energie oder chemische Substanz es sein soll, die sich benachbarte Bezirke streitig machen. Vielleicht sind Erscheinungen am Nerven — Anodenhemmung mit „Rückschlag“ bei Unterbrechung des konstanten Stromes — in Analogie zu setzen. Die Tatsache der Hemmungsänderung führt zu der Annahme, daß gleichzeitig, auf zweierlei Weise, erregende und hemmende Einflüsse von einem Zentrum auf ein anderes irradiieren können, so daß es von den Umständen abhängt, welcher Effekt überwiegt. Für unsere folgenden Betrachtungen ist es wichtig, auf die Gegenhemmung hinzuweisen, die sich in dem gehemmten Zentrum B durch das Ansteigen seiner Erregbarkeit entwickelt und die Erregungshöhe des primär hemmenden Zentrums A nach Art einer „Ermüdung“ herabsetzt. Die Gegenhemmung verhindert, wenn sie kräftig genug ist, eine nach dem Aufhören der Reizung in A fortgehende Nachentladung (kompensatorischer Effekt) oder führt, wenn sie noch kräftiger ist und Stärke und Reizungsgrad in A und B sich einigermaßen die Wage halten, zu einer abwechselnden Entladung (alternierender Effekt). Eine in

¹⁾ Verworn, Erregung und Lähmung. Jena 1914; Allgemeine Physiologie. Jena 1915; Artikel „Erregbarkeit“ in Zeitschr. f. allg. Physiol. **12**, 1911.

²⁾ Mc Dougall, The nature of inhibitory processes within the nervous system. Brain 1903, S. 153.

³⁾ Der einfachste Reflexbogen im Rückenmark. Zeitschr. f. allg. Physiol. **11**. 1910.

⁴⁾ Die Hautreflexe der Amphibien. Ergebnisse der Physiologie **13**, 528. 1913.

⁵⁾ Vgl. auch James, Principles of psychology. Bd. 2, S. 579ff.

Gang befindliche Erregung kann besonders leicht gehemmt werden, wenn die zweite, andere Zentren in Tätigkeit setzende Reizung ungewöhnlich stark ist (pathische Hemmung); aber die zweite Reizung kann auch, wenn sie schwach ist, ohne selbst das antagonistische B in Tätigkeit zu setzen, nur durch Ausgleich der Erregungshöhe von A und B hemmend wirken, wobei beide Erregungen unerschwerlich sind, und kann durch Verteilung und Zerstreuung der Erregungen hauptsächlich als Beruhigung wirken, wie es bei ausgebreiteten sanften Reizen der Fall ist (taktile Hemmung).

Um die allgemeinere Verbreitung der Hemmungseigentümlichkeiten zu zeigen, seien Beispiele von sekretorischer Hemmung und psychophysischer Hemmung angeführt.

Sekretorische Hemmungen.

Pawlow¹⁾ berichtet, wie ein Versuchshund mit Speichelfistel auf einen passenden Reiz hin reflektorisch oder durch bedingten Reflex Speichel sezerniert, wie die Sekretion stockt, wenn der Hund geärgert und abgelenkt wird, und sehr reichlich fließt, wenn der Hund in große Wut versetzt wird. Hier hat also dieselbe Wirkung, deren Erfolg einmal in einer Störung, Ablenkung, Hemmung besteht, das andere Mal einen verstärkenden Erfolg auf die sekretorische Innervation, wenn die von der zunächst antagonistischen Erregung ausgehende Irradiation stark genug ist, um allgemein die Erregbarkeit zu erhöhen. Auch Pawlow spricht davon, wie der bedingte Reflex auf den Fremdling (Anfallreflex) im einen Fall den Nahrungsreflex mitaufbläht, während bei geringerer Intensität die Erregung auf jenem Reflex konzentriert bleibt und den Nahrungsreflex herabsetzt. Ähnlich läßt sich das Verhalten der Schweißsekretion betrachten. Erregung der Schweißzentren und der Vasoconstrictorenzentren pflegen einander entgegengesetzt zu sein; schwitzende Haut ist gewöhnlich rot und reichlich durchblutet, blasse, kalte Haut ist trocken. Dagegen können bei ungewöhnlicher Erregungsstärke auch beide Zentren zugleich tätig sein beim kalten Schweiß der Angst, der Erstickung und der größten Aufregung. Daß nach einer länger dauernden, reflektorisch oder zentral bedingten, Vasoconstriction das Nachlassen des Gefäßtonus häufig von Schweißausbruch begleitet wird, ist vielleicht die Folge einer leichten Wärmeretention bei engen Hautgefäßen. Mehr auf Hemmungsrückschlag aber deutet die Erfahrung, daß mitunter schon das Eintreten des Schlafes und das damit verbundene Absinken des Gefäßtonus genügt, um bei unveränderter Außentemperatur Schwitzen herbeizuführen, wie es besonders an sehr heißen Tagen zu bemerken ist oder bei erschöpften, kachektischen oder tuberkulösen Menschen auffällt.

¹⁾ Die Erforschung der höheren Nerventätigkeit, Festschr. Groningen 1913. S. 11.

Psychophysische Hemmungen.

Auf psychophysischem Gebiet läßt sich der Schlaf, oder vielmehr das Einschlafen, als eine Hemmung auffassen. Unstreitig wirken als Ursachen des Schlafes, des allgemein herabgesetzten funktionellen Nerventonus, sowohl die Ausschaltung erregender Reize als die Ansammlung von Ermüdungsstoffen. Für jene Wirkung dienen die gewöhnlichen, das Einschlafen befördernden Veranstaltungen und der Strümpell'sche Versuch, für diese die höchsten Grade einer Ermüdung, die den Menschen wie durch Narkose übermannt, als Beispiel. Aber diese beiden Erklärungen versagen dort, wo ein Mensch, wie es häufig geschieht, sich zum Schlafen anschickt, ohne müde zu sein und ohne daß die äußeren Bedingungen günstig sind, nur weil es die gewohnte Stunde des Schlafes ist oder weil er einschlafen will. Hier erscheint das Einschlafen als ein Willensakt, so daß von einigen Nervenärzten die nervöse Schlaflosigkeit, das Nichteinschlafenkönnen, als ein Symptom von Aboulie bezeichnet ist. Ein besonderes subcorticales Schlafzentrum anzunehmen, wie es geschehen ist, dessen Erregung die übrige Gehirntätigkeit ausschaltet, wäre wohl nur eine Worterklärung, die einen neuen unbekanntem Faktor einführt. Dagegen fügt sich das Einschlafen den anderen bekannten Hemmungserscheinungen ein, wenn wir uns die Herabsetzung der allgemeinen Erregungshöhe als eine gleichmäßige Verteilung und Ausgleichung der Einzelregungen vorstellen, ähnlich wie sie durch sanfte ausgebreitete und unbestimmte periphere Reize erzielt wird. Für den einschlafenden Menschen bedeutet der Gedanke an Schlaf, Ruhe, tatenlos wohliges Hingeebensein zugleich das Gegenteil von Aufmerksamkeitsanspannung und Konzentrierung, eine „Zerstreuung“, die sich in der Ideenflüchtigkeit des Denkens vor dem Einschlafen äußert und der wohl eine Zerstreuung in der Verteilung der psychophysischen Erregungen entspricht. Indem die Erregungen zugleich „oberflächlich“ und mannigfaltig werden, hemmen sie einzelne stärkere Erregungen, die als innere Weckreize wirken würden, und führen durch Nivellierung zu einem Absinken, das sich dann, sobald die Reizschwelle passiert ist, automatisch weiter vertiefen kann. Die Analogie der Beseitigung eines mäßigen Schmerzes durch leichtes Bestreichen gäbe ähnliche Verhältnisse in kleinem Maßstabe.

Daß die psychischen Erscheinungen bei der Aufmerksamkeitswirkung physiologisch zu den Hemmungserscheinungen zu rechnen sind, ist von verschiedenen Seiten betont. Denn hier geht die Verstärkung einer Vorstellung oder Vorstellungsguppe gewöhnlich mit der Abschwächung, Ablenkung, Verdrängung, Unterdrückung einer anderen Vorstellung einher, wobei die Hemmung wechselseitig sein kann, so daß durch Rückschlag periodische Unterbrechungen, unwillkürliche „Aufmerksamkeitschwankungen“ entstehen. Während inten-

sive Aufmerksamkeitsanspannung unempfindlich für andere Eindrücke macht, hat andererseits die noch intensivere Anspannung zuweilen eine allgemeine Aufgeregtheit und Erregbarkeitserhöhung zur Folge. Um recht einfache Beispiele für psychophysische Hemmungswirkung zu haben, denke man an den sog. Wettstreit der Gesichtsfelder, wenn dem rechten und linken Auge gleichzeitig zweierlei nicht verschmelzbare Bilder unter dem Stereoskop dargeboten werden und nun in unregelmäßigem, unwillkürlichem Wechsel bald der eine, bald der andere Eindruck obsiegt, oder an die umkehrbaren, in zweierlei Sinn plastisch deutbaren geometrischen Figuren (Neckerseher Würfel, Schrödersche Treppe), wo dieselbe Zeichnung bald vor-, bald zurückzuspringen scheint, je nachdem welche, in wechselseitiger Hemmung auftauchende, Deutung sich gerade dem Bewußtsein aufdrängt.

Für die Hemmung willkürlicher Bewegungen sei als Beispiel angeführt die Unterbrechung einer in Gang befindlichen Tätigkeit infolge eines plötzlichen Einfalls oder eines, die Aufmerksamkeit fesselnden, überraschenden Eindruckes, wenn etwa zwei Menschen, die sich im Gehen unterhalten, durch ein besonders spannendes Thema veranlaßt werden, stehenzubleiben, oder wenn ein Mensch durch eine wichtige, unvermutete Nachricht gleichsam statuenhaft versteinert wird. Auch hier kann der „Stupor“ sich bei gesteigertem Erregungsgrad in eine „Agitation“ verwandeln. Dafür, daß die Nachbarschaftswirkung einer hemmenden Erregung am stärksten ist, gibt es hier mehrere Belege. So ist der, an der Reaktionszeit meßbare, Störungseffekt eines Nebenreizes am stärksten, wenn der störende Reiz demselben Sinnesgebiet angehört wie der zu beachtende Reiz. Es ist nicht schwer, gleichzeitig einem Gespräch aufmerksam zu folgen und den eigenen Namen zu schreiben, dagegen nicht möglich, mit dem Fuß eine Acht, mit der Hand den Namen zu schreiben, und schon schwierig, während die rechte Hand eine bestimmte gleichförmige Bewegung ausführt, mit der linken Hand eine andere Bewegung zu machen, ohne unwillkürlich in die der rechten Hand symmetrische Bewegung zu geraten.

Wechselwirkung der Sehfeldstellen.

Es ist kein Zufall, daß Hering seine allgemeinbiologische Assimilations-Dissimilations-Theorie sowohl für die Erklärung der Hemmungserscheinungen wie der optischen (und thermischen) Erscheinungen spezialisierte. Die Ähnlichkeit zwischen beiden Gebieten ist in der Tat groß. Zwar bei den Temperaturempfindungen scheinen, nach den Untersuchungen über den Einfluß der Hautdurchblutung, Kontrast und Adaptation rein peripher, durch Veränderungen der Hauttemperatur bedingt. Beim Lichtsinn ist eine ähnlich einfache Deutung nicht möglich. Doch handelt es sich sowohl beim Lichtsinn wie beim Temperatursinn

um antagonistische (Warm-kalt-, Schwarz-weiß-) Erregungen. Und gerade die Wechselwirkung der Sehfeldstellen zeigt dasselbe Verhalten, das von der reziproken Innervation der Reflexe bekannt ist, in auffälliger Weise.

Die Auffassung von der physiologischen Natur der gegensätzlichen Beeinflussung bei den Lichtempfindungen, die hier Voraussetzung ist, war schon von Johannes Müller ausgesprochen und von Plateau betont, wurde dann von Helmholtz verlassen, der die Erscheinungen teils als Ermüdung, teils als unbewußte Urteilstäuschung erklärte, und ist von Hering mit neuen Beweisen wohl endgültig sichergestellt. Außer den Heringschen Arbeiten seien von dahinzzielenden Untersuchungen zitiert die von Tschermak¹⁾, Sherrington²⁾, Hess³⁾, Ebbecke⁴⁾.

Sherrington⁵⁾ hebt in mehreren Bemerkungen bei Besprechung der spinalen Induktion die Ähnlichkeit im Verhalten der Beuge- und Streckreflexe und des visuellen Kontrastes hervor und McDougall⁶⁾ und Starling⁷⁾ haben sich ihm angeschlossen. Auch bei Langendorff⁸⁾ findet sich ein solcher Hinweis, und neuerdings bezeichnet Brücke⁹⁾ die Parallele zwischen Lichtsinn und motorischer Innervation als vielversprechend und fruchtbar. Diesem Gedanken nachzugehen und ihn genauer auszugestalten, wurde ich veranlaßt durch den anfangs geschilderten Befund, der deutlich zeigt, wie groß die Übereinstimmung im Verhalten der motorischen und sensiblen Innervationen ist, und durch die Erwägung, daß diese das Verständnis der optischen Kontrasterscheinungen erleichternde Auffassung zugleich einige Konsequenzen für die Lehre vom Lichtsinn ergibt. Denn da Hering, wie er selbst betont, sich zunächst auf die Feststellung der physiologischen Wechselwirkung beschränkt und darauf verzichtet hat, etwas über deren Natur auszusagen, erscheint eine Fortführung in der angegebenen Richtung erwünscht. Wir setzen also im folgenden an Stelle der von afferenten Nervenfasern zugeleiteten Erregung des Reflexzentrums

¹⁾ A. Tschermak, Kontrast und Irradiation. *Ergebnisse der Physiologie* II, 2, S. 726.

²⁾ C. S. Sherrington, On reciprocal action of the retina. *Journ. of physiol.* 21, 33.

³⁾ C. Hess, Untersuchungen zur Lehre von der Wechselwirkung der Sehfeldstellen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 179, 50.

⁴⁾ U. Ebbecke, Über das Augenblicksehen und Über das Sehen im Flimmerlicht. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 185, 181 u. 196. 1920.

⁵⁾ Sherrington, Schaefer's textbook of physiology. Bd. 2, S. 840. The integrative action of the nervous system. London 1910. S. 208.

⁶⁾ McDougall, The nature of inhibitory processes. *Brain* 1903. S. 153.

⁷⁾ E. H. Starling, Principles of human physiology. 1912. S. 652.

⁸⁾ O. Langendorff, Physiologie des Rückenmarks in Nagels Handb. d. Physiol. Bd. 4, S. 282.

⁹⁾ E. Th. Brücke und H. Wastl, Zur Kenntnis der antagonistischen Reflexe des Froschrückenmarks. *Zeitschr. f. Biol.* 70, 395. 1919.

die durch den Lichtreiz bewirkte Erregung der optischen Bahnen und beurteilen die Erregung statt nach der motorischen Äußerung der Muskulatur nach der Empfindungsäußerung des Bewußtseins. Von diesem Standpunkt aus entspricht das positive Nachbild der bekannten Nacherregung oder Nachentladung, die besonders bei stark erregbaren Reflexzentren den Reiz einige Zeit überdauern kann; der Simultankontrast zeigt, daß benachbarte Sehfeldstellen im Verhältnis reziproker Innervation zueinanderstehen; und der Sukzessivkontrast oder das negative Nachbild ist ein Hemmungsumschlag.

Das positive Nachbild ist von der Heringschen Theorie am schwersten zu erklären und auch wohl am wenigsten berücksichtigt; denn die Annahme, daß dabei die sonst einsetzende Selbststeuerung und das Zustandekommen der gegensinnigen Stoffwechselfase beeinträchtigt sei, weil die Reizung das zur Assimilation dienende Material erschöpft habe, ist bei der kurzen und schwachen Reizung, die zumal bei vollausgeruhtem dunkeladaptiertem Auge für ein positives Nachbild (tertiäres Bild) genügt, nicht recht wahrscheinlich. Steht es aber auf gleicher Stufe mit der gewöhnlichen Nachentladung, so ist ohne weiteres verständlich, warum es besonders dann auftritt, wenn der Reiz absolut oder im Verhältnis zum Reizzustand der Nachbarschaft sehr stark ist und die primäre Wirkung die sekundäre Gegenwirkung überwiegt. Eine Analogie des dunkeladaptierten Auges etwa mit dem Rückenmark eines Winter- und Eisfrosches träfe wenigstens in dem einen Punkte zu, daß in beiden Fällen reichlich zerfallsfähiges Material angesammelt ist.

Der Simultankontrast, zum Beispiel das Grünerscheinen eines kleinen grauen Fleckes auf rotem Untergrunde, bedeutet hiernach: Die auf äußeren Reiz erfolgte Roterregung einer Sehfeldstelle hemmt die ihr entgegengesetzte, antagonistische Grünerregung der gleichen Gegend und hemmt zugleich in der Umgegend die gleichnamige Roterregung oder vielmehr, da Hemmung nur die sekundäre Folge einer Erregung ist, sie erregt in der Nachbarschaft die entgegengesetzte Grünerregung, so wie die Erregung spinaler Beugezentren mit Hemmung der gleichseitigen und Erregung der ungleichseitigen Streckzentren einhergeht.

Hört die primäre Reizung auf, so erfolgt im Sukzessivkontrast der Hemmungsrückschlag oder Umschlag, indem die vorher gehemmten Erregungen nun ihrerseits, auch ohne entsprechende äußere Reizung, hervortreten. Hierin kommt zum Ausdruck, was zu beweisen Hering sich besonders angelegen sein ließ, daß das negative Nachbild mehr ist als eine bloße Ermüdung und eine aktive Gegenwirkung bedeutet, der zufolge ein grauer Fleck für eine rotermüdete Stelle des Auges gesättigter grün erscheinen kann als ein grüner Fleck für eine unbelichtete, ausgeruhte Stelle.

Zur anschaulichen Erläuterung diene der Hering'sche Versuch¹⁾. Man lege auf eine schwarze (oder auch weiße) Unterlage zwei breite Blätter bunten, z. B. roten Papiere, schiebe sie so zusammen, daß sie nur einen schmalen Spalt zwischen sich lassen, und fixiere einen Punkt des Spaltes mehrere Sekunden lang. Während man immer weiter fixiert, schiebe man langsam die beiden roten Blätter beiseite. Nun sieht man den Spalt als schönen roten Streifen und kann die Färbung durch Annäherung der roten Blätter wieder hemmen. Daß beim Wegziehen der roten Blätter auch der Untergrund ein wenig getönt ist, wird gewöhnlich gar nicht bemerkt; ebensowenig wird der Spalt zwischen den roten Blättern durch Simultankontrast grünlich gesehen, weil die Helligkeitsdifferenzen dafür ungünstig sind. Nach Helmholtz müßte hier der vorgestellte, auf Urteilstäuschung beruhende, aber nicht bewußt wahrgenommene Kontrast das Auge für Grün ermüdet haben. Nach unserer Anschauung erklärt sich der Versuch als ein Hemmungsumschlag, verstärkt durch die vom matt getönten Umfeld ausgeübte antagonistische Erregung.

Ist die physiologische Natur des Simultankontrastes und die im Sukzessivkontrast neben der Ermüdung enthaltene aktive Gegenwirkung zugestanden, so ist damit zugleich festgestellt, daß es Gegenfarben, gegensätzlich angeordnete Paare von Farben gibt. Freilich führt hier, soviel ich sehe, die Auffassung über die Hering'sche Lehre hinaus oder entfernt sich von ihr. Denn da es sich bei zentralnervösen Hemmungen immer um mindestens zwei Neurone oder Neuronengruppen handelt — einzellige Hemmungen etwa eines Infusors, dessen Galvanotaxis durch gleichzeitige Thigmotaxis gehemmt wird²⁾, kommen hier kaum in Frage —, so heißt das, daß Roterregung, Grünerregung, Blauerregung, Gelberregung selbstständige, nur in paarweisem Antagonismus und reziproker Beziehung zueinanderstehende Erregungen sind. Die Gegenfarbenpaare werden in selbstständige antagonistische Einzelglieder zerlegt, statt daß sie einheitliche Substanzen mit Assimilierung-Dissimilierung wären. Aber diese Konsequenz, möchte ich meinen, ist nicht zu scheuen. Dieselbe Veränderung wurde vor längerer Zeit in der Lehre vom Temperatursinn vorgenommen. Sie ist dem Satz von den spezifischen Sinnesenergien gemäß, und sie behebt die Schwierigkeit, assimilative Erregungen oder gar die Fortleitung assimilativer Erregungen annehmen zu müssen. Experimentell einzelne Blaupunkte oder Rotpunkte durch Abtasten der Netzhaut mit punktförmigen Lichtreizen nachzuweisen, wie versucht worden ist, kann deshalb nicht gelingen, weil ein Punktreiz für die Buntempfindung unerschwellig bleibt oder bei Verstärkung nur durch Irradiation wirkt. Vielleicht, daß die subjektiv entoptisch beim Druck auf das geschlossene Auge wahrgenommenen bunten Punkte auf die spezifische Erregbarkeit der einzelnen Elemente hindeuten. Jedenfalls ist die verschiedene Farbempfindlichkeit der einzelnen Zapfen durchaus möglich und wahrscheinlich.

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **43**, 266. 1888.

²⁾ Jennings (unter Verworn), Journ. of physiol. **21**, 305.

Bei den Sauropsiden, Reptilien und Vögeln haben die Untersuchungen von Hess und Garten sowohl das Vorkommen roter und gelber Ölkügelchen, die zwischen Innen- und Außenglied der Zapfen eingeschaltet sind, als die größere Rotgelbempfindlichkeit im Sehen dieser Tiere nachgewiesen. Auf die Reizrezeptoren der Zapfenaußenglieder wirken die Ölkügelchen wie kleine vorgesetzte Farbbrillen, so daß hier Rotzapfen und Gelbzapfen anzunehmen wären. Sind auch solche Ölkügelchen im Säugetierauge nicht vorhanden, so ist doch wohl denkbar, daß die verschiedene Verteilung der photochemisch beeinflussbaren Reizstoffe eine Differenzierung der Zapfen bedingt, so daß sie zwar für Licht alle empfindlich bleiben, für bestimmte Teile des Spektrums aber besonders sensibilisiert sind.

Zu berücksichtigen ist hierbei nach der v. Kries'schen Zonentheorie und den Ausführungen von G. E. Müller¹⁾, daß die Lehre von den Gegenfarben nicht unbedingt schon ein Urteil über die Verteilung der Farbempfindlichkeit in den primär rezipierenden Netzhautelementen enthält, sondern daß sehr wohl weiter zentral eine Umordnung stattfinden kann.

Eine wesentliche Erleichterung erfährt das Verständnis der rhythmischen optischen Reizreaktionen, indem sie mit den rhythmischen Reflexen in Parallele gesetzt werden. Abgesehen von den unregelmäßigen Schwankungen, die ein im Verschwinden begriffenes negatives Nachbild zeigt und die den Aufmerksamkeitsschwankungen beim Betrachten eines Schwellenreizes zu vergleichen sind, kommen periodische Nachbildschwankungen beim Übergang eines positiven Nachbildes in ein negatives vor, worauf besonders Plateau²⁾ Wert gelegt hat. Am deutlichsten wird der rhythmische Erfolg im Anschluß an eine ganz kurzdauernde Netzhautreizung. Da aus neuer Zeit viele ausgedehnte Beobachtungen über die periodischen Nachbilder vorliegen³⁾, darf die Erscheinung hier als bekannt vorausgesetzt werden. Es handelt sich um das primäre, sekundäre und tertiäre Bild oder, nach der anderen Bezeichnung, um die sechs aufeinanderfolgenden Phasen abwechselnder Erhellung und Verdunklung, die innerhalb der ersten Sekunden als Wirkung einer Momentbelichtung oder eines bewegten Reizlichtes zu beobachten sind. v. Kries meint, daß der Stäbchenapparat mit einer dreimaligen, der Zapfenapparat mit einer zweimaligen Erregung antwortet, gibt aber zu, daß damit weder die mehrfache Reaktion noch das exakte Zusammenfallen des komplementären Zapfennachbildes mit der zweiten Stäbchenrerregung erklärt ist. Von unserem Standpunkt aus entspricht der rhythmische Reizerfolg den alternierenden Reflexen mit Hemmung und Hemmungsrückschlag,

¹⁾ G. E. Müller, Zur Psychophysik der Gesichtsempfindungen. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg. **10** u. **14**.

²⁾ Annalen d. Physiol. u. Chemie **32**, 543. 1834.

³⁾ Zusammenfassende Darstellungen bei v. Kries, Nagels Handb. d. Physiol. Bd. 3, S. 220—226. — Hamaker, Über Nachbilder nach momentaner Helligkeit. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg. **21**, 1. 1899. — C. Hess, Zur Kenntnis des Ablaufs der Erregung im Sehorgan. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg. **21**, 1.

ähnlich wie Hess den oszillatorischen Charakter des Reizerfolges hervorhebt.

Es ist charakteristisch, daß der Reiz dabei nicht übermäßig stark sein darf, wenn nicht die primäre Erregung, unbeeinflußt durch die Gegenhemmung, bestehen bleiben soll. Ist der Unterschied im Reizzustand der belichteten Stelle gegenüber der Umgebung geringer, so treten eine Art Pendelbewegungen auf, wobei mit jedem Male die Ausschläge kleiner, die Helligkeiten geringer und die Zeiten, die eine Phase anhält, größer werden, wie Schwingungen eines aus dem Gleichgewicht gebrachten Systems, die erst steiler, dann flacher sind. Dabei sind einerseits die Gegenfarben als Antagonistenpaare, andererseits aber auch die Schwarzempfindung als der Weiß- und der Buntempfindung antagonistisch anzusehen. Während gewöhnlich das sekundäre Bild komplementär gefärbt ist, bleibt bei besonders starker Bunterregung, bei ganz gesättigt buntem Reizlicht, die Farbgegenwirkung aus, so daß das sekundäre Bild ausnahmsweise gleichfarbig ist [Hess¹]. Die schlechtere Sichtbarkeit des sekundären Bildes im fovealen Gebiet läßt sich außer durch die Besonderheiten der Dunkeladaptation vielleicht auch dadurch verständlich machen, daß man die von Hermann gefundene foveal geringere Wirksamkeit des Simultankontrastes heranzieht. In einem Gitterwerk horizontaler und vertikaler schwarzer Streifen auf weißem Grunde, oder farbiger Streifen auf andersfarbigem Grunde, erscheinen durch Binnenkontrast kleine unscharfe, hellgraue Kreise in den Kreuzungsstellen; aber jeder solcher Kreis verschwindet, sobald man ihn fixiert. Ähnlich finde ich den Sukzessivkontrast unter Umständen zentral schwächer als parazentral, so daß nach Augenblicksehen ein negatives Nachbild hinter den perpalpebral belichteten Lidern nur dann zum Vorschein kommt, wenn der Blick seitlich neben das Objekt gerichtet war. Auf Grund der Hering'schen Feststellung, daß der Kontrast die optischen Fehler, die durch physikalische Irradiation entstehende Unschärfe, korrigiert, ist es wahrscheinlich, daß der Kontrastmechanismus dort, wo die optischen Fehler aus physikalischen Gründen am geringsten sind, im zentralen Sehen, am wenigsten entwickelt ist. Doch gelten die Gesetzmäßigkeiten der simultanen und sukzessiven Induktion und des Alternierens antagonistischer Wirkungen sowohl für die zentralen wie für die peripheren Bezirke des Sehens.

Die Wichtigkeit der auf die primäre Wirkung unmittelbar folgenden Gegenwirkung wird dadurch größer, daß sie, wie ich an einem deutlichen Falle beweisen konnte²), nicht nur im Rückschlag nach Aufhören des Reizes, sondern noch während des Reizes einsetzt. Sie entspricht daher der in späteren Stadien sichtbar werdenden Gegenwirkung, die nach Aufhören des Reizes zu dem gewöhnlichen negativen Nachbild, während des Reizes aber zur lokalen Adaptation und gleichsinnigen Induktion führt. Bei längerem Fixieren wird ein graues, zunächst grünlich erscheinendes Infeld auf rotem Grunde rötlich getönt, während das rote Umfeld an Sättigung verliert, so daß beide einen gleichen grau-roten Eindruck machen; allgemeiner verwischen sich dabei die ursprünglichen Unterschiede der Färbung und Helligkeit. Wie nun das Sehen im Flimmerlicht zeigt, setzt diese, die primäre Wirkung dämpfende

¹) C. Hess, Untersuchungen zur Lehre von der Wechselwirkung der Sehfeldstellen. Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 69. 1920.

²) Ebbecke, Über das Sehen im Flimmerlicht. Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 196. 1920.

teilweise sogar überwiegende Gegenwirkung mit Abnahme von Helligkeit, Irradiation und Kontrast schon innerhalb der ersten halben Sekunde ein. So behält die Reizwirkung nur einen Augenblick ihre ursprüngliche Stärke und ist das Auge, seiner Bestimmung gemäß, höchst empfindlich für Veränderungen und wenig empfindlich für gleichbleibende Reize.

Als ein Faktor der Adaptation betrachtet wird nun die Schwarzempfindung in ihrer Sonderstellung unter den Gesichtsempfindungen verständlich. Ihr entspricht keine äußere physikalische Reizart, und es gibt keine Schwarzrezeptoren. Aber deswegen das Schwarz nicht für eine echte Empfindung zu halten, wäre ein Trugschluß. Auch die vielvertretene Ansicht, Schwarz sei die Empfindung optischer Ruhe und Reizlosigkeit, läßt sich nicht aufrechterhalten. So wenig die physikalische Zusammengesetztheit des weißen Lichtes etwas über eine Zusammengesetztheit der Weißempfindung und Weißerregung aussagt oder das Grün deswegen als Mischfarbe zu erklären ist, weil bekanntlich die Maler das Grün aus Blau und Gelb mischen, so wenig darf das Wissen vom Fehlen eines direkten äußeren Reizes das Urteil über die Natur der Schwarzempfindung und Schwarzenerregung beeinflussen. Wie notwendig die strenge Trennung physikalischer und physiologischer Betrachtung ist, zeigte seinerzeit die Newton-Goethe'sche Polemik. Niemand zweifelt, daß Kälte eine recht starke Empfindung ist, obgleich es physikalisch nur ein Weniger an Wärme und immer noch eine erheblich lebhaftere, weit vom absoluten Nullpunkt entfernte Molekularbewegung ist. So ist auch das Schwarz ein Weniger an Licht. Der vollkommenste Lichtabschluß, etwa eines geschlossenen Auges bei Nacht, bringt nicht Schwarz, sondern Grau hervor; wie der Lichtnebel und das Eigenlicht der Netzhaut zeigt, unterliegt die Netzhaut auch bei Fehlen äußerer Reize den inneren chemischen Reizen, so daß eine völlige optische Ruhe niemals im Leben vorkommt. Schwarze Buchstaben auf weißem Papier strahlen, wie Hering zeigte, bei guter Tagesbeleuchtung das Mehrfache des Lichtes aus, wie das weiße Papier bei einer, zum Lesen noch ausreichenden, Dämmerbeleuchtung. Selbst bei Betrachtung eines physikalisch ideal schwarzen Körpers sehen wir intensives Schwarz nur dann, wenn es sich von einem hellen Untergrunde abhebt, und unter dieser Bedingung sind die „schwarzen“ Netzhautstellen doch durch Dispersion in den etwas trüben Augenmedien und durch Reflexion vom Augenhintergrund beleuchtet. So muß man sagen: Eine Sehfeldstelle empfindet Schwarz, wenn die auf sie wirkenden Lichtreize beträchtlich geringer sind als die auf die Umgebung wirkenden; Schwarzempfindung ist nur die Folge eines simultanen oder sukzessiven Kontrastes, das heißt, sie ist eine Lichtwirkung, wenn auch eine indirekte.

Damit sind wir soweit, das Ergebnis in den Ausdrücken der Reflexphysiologie formulieren zu können. So wie pathische Reizung eines Beines den Beugereflex dieses Beines und den Streckreflex des anderen, nicht direkt gereizten Beines hervorruft und wie die Roterregung einer Stelle mit Grünhemmung dieser Stelle und Grünerregung der Umgebung einhergeht, so hemmt eine Weißerregung die gleichlokalisierte Schwarz-erregung und fördert die Schwarz-erregung der Nachbarschaft. Umschlag und Gegenhemmung wirken bei den primär gehemmten Schwarz-erregungen genau so wie bei den antagonistischen Bunterregungen. Wenn es also auch keine spezifischen Schwarzrezeptoren gibt, so muß es doch in irgendeiner anderen, weiter zentral gelegenen Region der optischen Bahn ebensoviel Schwarzneurone wie Weißneurone geben. Eine ähnliche Stellung nehmen die amakrinen Zellen der Netzhaut ein, die wie nebengeschaltete Relaisstationen ohne direkte Beziehung zum Sinnesepithel in der inneren Körnerschicht liegen und über deren Funktion sich sonst noch keine Anhaltspunkte finden.

Der Sitz der Kontrastwirkung ist, wie hieraus hervorgeht, nicht in den Rezeptoren, sondern weiter zentral zu suchen, zu welcher Schlußfolgerung auf andere Weise auch Tschermak¹⁾, Brückner²⁾ und Köllner³⁾ gelangten. Da neben der monokularen Hauptkontrastwirkung auch binokularer Kontrast vorkommt, ist zu schließen, daß die gegenseitige hemmende und erregende Beeinflussung antagonistischer Bahnen auf verschiedenen Stufen der vielgliedrigen Neuronenleiter zur Wirkung kommt.

Wenn aber die Schwarzneurone immer nur indirekt, nie direkt erregt werden und insofern doch ihre Sonderstellung behalten, so wird ein Lichtreiz sozusagen doppelt, durch seine direkte und seine indirekte Wirkung, empfunden, und es ist zu fragen, wozu diese unökonomisch scheinende Verdoppelung nötig oder nützlich ist. Die Antwort ist, wie ich meine, daß nur so gegenüber der Helligkeitswirkung ein Kontrast möglich ist. Nur durch Randkontraste werden trotz der Irradiation scharfe Grenzen geschaffen, und nur durch Sukzessivkontrast wird das Auge für Veränderungen empfindlich gehalten und gegen Dauerreize abgestumpft, mit anderen Worten adaptiert. Diese letztere Aufgabe ist um so wichtiger, als die optischen Rezeptoren eine sehr geringe Dämpfung und sehr lange Nachwirkung haben im Vergleich zu den physikalisch vollkommen gedämpften akustischen Rezeptoren, wodurch das Auge ohne die Gegenregulierung für Erkennung plötzlicher Helligkeitsverminderung untauglich wäre. Wie auf Seite 200 gesagt, verhindert die Gegenhemmung, wenn sie kräftig genug ist, eine nach dem Aufhören der Reizung fort-

¹⁾ Tschermak, Kontrast und Irradiation. Ergebnisse der Physiologie II, 2, S. 774—778.

²⁾ A. Brückner, Zur Lokalisation einiger Vorgänge in der Sehsinns substanz. Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 241. 1911; Zeitschr. f. Augenheilk. **38**, 1. 1917.

³⁾ Köllner, Arch. f. Augenheilk. **80**, 63. 1916.

gehende Nachentladung (kompensatorischer Effekt) oder führt, wenn sie noch kräftiger ist und Stärke und Reizungsgrad von Agonist und Antagonist sich einigermaßen die Wage halten, zu einer abwechselnden Entladung (alternierender Effekt). Die nervöse Adaptation durch Gegenhemmung kommt als dritter Faktor zu der äußeren physikalischen Adaptation durch Pupillenreflex und der im Sehepithel selbst gelegenen, verhältnismäßig langsam wirkenden chemischen Adaptation durch Schwinden und Ansammeln von Sehpurpur hinzu.

Zur Erläuterung einer derartigen Adaptation diene im folgenden Schlußabschnitt der Nachbildwechsel bei Belichtungsänderung. Wie bekannt, erscheint ein und dasselbe Nachbild auf dunklem Grunde hell, auf hellem Grunde dunkel, und es ist leicht, durch abwechselndes Schließen und Öffnen der Augen ein Nachbild beliebig positiv oder negativ zu sehen. Das bedeutet nach der Fechner-Helmholtz'schen Erklärung, daß nach der Einwirkung von Licht erstens Reizung fortbesteht, zweitens die Empfänglichkeit für neue Reize vermindert ist¹⁾. Die Nacherregung geht mit herabgesetzter Erregbarkeit einher. So ausgedrückt, besteht aber ein scharfer Gegensatz zu dem Verhalten der spinalen Reflexerregungen, bei denen eine schwache Reizung für einige Zeit eine gesteigerte Erregbarkeit hinterläßt und gerade die Reizsummation eine wichtige Rolle spielt. Liegt der Widerspruch in der Tatsache oder in ihrer Deutung? Daß die Deutung zum mindesten nicht alle Fälle von Nachbildwechsel trifft, zeigt ein Beispiel, auf das ich in den letzten Jahren aufmerksam wurde, und das ich auch als Gegenstück zu einer neuerdings von Hess geschilderten Beobachtung²⁾ hier anführen möchte.

Hat man sich durch einen kurzen Blick in die Sonne ein starkes, längerdauerndes Nachbild entworfen, das nun beim Blick gegen den Himmel dunkel, bei geschlossenen Augen hell erscheint, so kann man den Wechsel der Belichtung auch dadurch wahrnehmen, daß man abwechselnd vor die geschlossenen Augen die Hände hält und dadurch das Licht, das sonst durch die Lider ins Auge dringt, größtenteils abblendet, und die Hände wieder abhebt. Nach mehrmaligem Wechsel sieht man nun bei doppelt verdunkelten Augen das helle, bei einfach geschlossenen Augen aber das dunkle Nachbild. Wechselt man wieder einige Male zwischen Öffnen und Schließen der Augen, so ergibt Augenschluß wie zuerst das positive Nachbild und so fort. Dieselbe Belichtung also bedingt bald das positive, bald das negative Nachbild, je nachdem, welche Belichtung vorausgegangen und welcher Adaptationsgrad der Augen vorhanden war.

¹⁾ Helmholtz, *Physiol. Optik.* 3. Aufl. Bd. 2, S. 199.

²⁾ C. Hess, *Untersuchungen zur Lehre von der Wechselwirkung der Sehfeldstellen.* Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 63. 1920.

Natürlich kann man nicht annehmen, daß die Netzhautstelle, wenn sie wegen Ermüdung auf die stärkere Belichtung schlechter reagierte als ihre Umgebung, sich während dieser Zeit erholt hätte, oder daß während der Dauer des positiven Nachbildes ihre Ermüdung zugenommen hätte. Zur Erklärung verhilft aber die Trennung der Rezeptorenstation als Ort der Reizumsetzung und Nacherregung und der weiter zentral gelegenen Station als Ort der Beeinflussung durch antagonistische Induktion. Wenn ein schwaches Nachbild auf gleichmäßigem, unverändertem Hintergrunde bald verschwindet und sein Erfolg, am Bewußtsein gemessen, aufgehört hat, so ist deswegen die Nachwirkung selbst keineswegs aufgehoben. Das lehrt ein Belichtungswechsel, der das Nachbild sogleich wieder auffrischt; wie bekannt, werden schwache oder verschwundene Nachbilder durch abwechselndes Öffnen und Schließen der Augen wieder sehr deutlich. Was das Nachbild vorher zum Verschwinden gebracht hatte, war die Gegenwirkung der gleichsinnigen Induktion oder lokalen Adaptation. Denken wir uns bildlich ein Antagonistenpaar als zwei Schalen einer Wage, so können wir der Schiefstellung der Wage, dem Ausschlag des Zeigers nicht ansehen, ob die Verschiebung durch Belastung der einen oder Entlastung der anderen Seite entstanden ist. Nehmen wir in dem Bilde die Belastung als Reizwirkung, so geht zunächst mit der Senkung (Erregung) der Schale A die Hebung (Hemmung) der Schale B einher (Simultankontrast) und die Gegenwirkung besteht in einem Zufügen von Gewichten zu der Schale B, oder in einem Umladen von Gewichten von A auf B, bis ein neuer Ausgleich geschaffen (lokale Adaptation) oder doch die Gewichts-differenz verkleinert ist. Für die Betrachtung ist es gleichgültig, ob der Belastung eine äußere Reizung oder eine Nacherregung der Rezeptorenstation entspricht; beim Nachbild ist das zweite der Fall. Es möge A zugleich das Infeld, B das Umfeld, a und b die entsprechenden Rezeptorenstellen bedeuten. Dann ist zwischen A und B ein Ausgleich hergestellt, obgleich zwischen a und b erhebliche Erregungsdifferenzen bestehen bleiben. Folgt nun auf die Dunkelheit Belichtung, so werden a und b auf ungefähr gleiche Erregung gebracht, die von a mag sogar durch Summation etwas größer sein; trotzdem ist der Zuwachs von Gewicht in B erheblich größer, Schale B sinkt, und das Infeld wird dunkler gesehen (negatives Nachbild). Nachdem die Differenz von B und A in umgekehrter Weise ausgeglichen ist, erfolgt mit dem Aufhören der Belichtung eine Erregungsverminderung in a und b, die aber in a, wo die Nacherregung weitergeht, beträchtlich geringer ist; Schale A ist wieder schwerer und das Infeld heller. Solange aber das Nachbild noch gesehen wird, ist der Ausgleich unvollkommen und in diesem Zustande gibt es, wie schon Fechner findet, einen mittleren Belichtungsgrad, in dem das Nachbild gerade verschwindet. Im Bereich

der mittleren Belichtung kann, wie meine Beobachtung zeigt, ein Nachbild positiv oder negativ erscheinen, je nachdem der Hemmungsrückschlag in Addition oder Subtraktion zu bringen ist. Daß dabei der Rückschlag anfänglich am stärksten ist, lehrt die Hess'sche Beobachtung. Ähnlich geht die Pupille bei ihrer Reaktion gleichsam über das Ziel hinaus, bevor sie ihre endgültige Einstellung erreicht.

Für die Wirkungsweise der nervösen Adaptation ergibt sich daraus folgender Schluß. Da zentraler gelegene Mechanismen vorhanden sind, die längerdauernde „tonische“ Erregungsdifferenzen der einzelnen Netzhautstellen ausgleichen, so kommt von der peripheren Erregung jeweils nur derjenige Teil zur Wirksamkeit im Bewußtsein, der sich auf die schon vorher bestehende, zugrunde liegende Erregung aufsetzt und der um so kleiner ist, je näher die vorherige Erregung bereits dem überhaupt erreichbaren Maximum war. Allgemein hat ein Lichtreiz für das Bewußtsein eine geringere Wirksamkeit, wenn er auf eine, durch Belichtung oder auch durch andere Reize, in Erregung gehaltene Netzhaut trifft, nicht weil die Netzhauterregung geringer wäre — sie ist im Gegenteil größer, wie Aktionsstrommessungen zeigen¹⁾ — sondern weil nur die Erregungsdifferenz, nicht die absolute Erregungshöhe zur Wirkung im Bewußtsein kommt.

Zusammenfassung.

Das durch Reizung der Armnervenstränge hervorgerufene Vibrationsgefühl wird durch breitflächiges Bestreichen der Hand ausgelöscht, kehrt aber danach mit einer anfangs vermehrten Lebhaftigkeit wieder. Der Befund dient zur Erläuterung der zentralen sensiblen Hemmung.

Hemmung, Hemmungsrückschlag und Hemmungsänderung sind gemeinsame Eigentümlichkeiten nervöser, motorischer und sensibler, Zentren.

Sie finden sich ebenfalls auf sekretorischem Gebiet (Innervation der Speichel- und Schweißsekretion) und auf psychophysischem Gebiet (Schlaf, Aufmerksamkeit).

Die Lehre von der zentralen Hemmung und reziproken Innervation ist auf die optischen Erregungen anwendbar, wie an verschiedenen Kontrast- und Nachbilderscheinungen gezeigt wird, und führt zu einer Weiterbildung der Gegenfarbentheorie mit Zerlegung der „Sehsubstanzen“ in einzelne, nebeneinander und hintereinander geschaltete Neuronenglieder. Es ergeben sich Konsequenzen für die Erklärung der Schwarzempfindung und Schwarzerregung und für den nervösen Mechanismus der Adaptation.

¹⁾ A. Kohlrausch, Die Netzhautströme der Wirbeltiere in Abhängigkeit von der Wellenlänge des Lichtes und dem Adaptationszustand des Auges. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1918, S. 195.

Entoptische Versuche über Netzhautdurchblutung.

Von
U. Ebbecke.

(Aus dem Physiologischen Institut in Göttingen.)

(Eingegangen am 11. Oktober 1920.)

Über die Blutversorgung der Netzhaut unterrichten anatomische Methoden und ophthalmoskopische Methoden. Es gibt noch eine dritte Methode, die einigen Aufschluß darüber gibt, die entoptische. Purkinje, der die Aufmerksamkeit auf die subjektiven Gesichtserrscheinungen lenkte und dem wir so viele Beschreibungen entoptischer Phänomene verdanken — seine „Beiträge zur Kenntnis des Sehens in subjektiver Hinsicht“, erschienen vor nun hundert Jahren (Prag 1819), das zweite, Goethe gewidmete Bändchen sechs Jahre später¹⁾ — zeigte, wie bekannt, verschiedene Weisen, die eigenen Netzhautgefäße zu Gesicht zu bringen; so kann man etwa durch diasklerale Belichtung den Verlauf der größeren Gefäßäste kennenlernen oder mittels der dicht vorm Auge hin und herbewegten stenopäischen Öffnung den gefäßlosen Hof in der Mitte des Gesichtsfeldes sehen und messen und in dessen Umgebung die kleinsten capillaren Gefäßverästelungen betrachten²⁾. Man kann aber auch entoptisch einiges über die Strömung in den Netzhautgefäßen erfahren. Vierordt³⁾, der durch Hinstarren auf eine gleichmäßig belichtete flimmernde Fläche die Blutkügelchen in seinen Netzhautgefäßen rollen sah, bestimmte daraus die Geschwindigkeit der Blutbewegung in den Capillaren zu $\frac{1}{2}$ mm in der Sekunde, in Übereinstimmung mit den sonst mikroskopisch am Capillarkreislauf festgestellten Zahlen. Die Wiederholung in der von Vierordt beschriebenen Weise gelingt mir nicht, und auch die von Vierordt⁴⁾ und Laiblin⁵⁾ beschriebene Figur

¹⁾ Siehe auch Thomsen, Über Johannes Evangelista Purkinje und seine Werke. Skandinav. Arch. f. Physiol. **37**, 1. 1918.

²⁾ Eine Abbildung davon gab kürzlich C. Hess, Arch. f. Augenheilk. **86**, 89. 1920.

³⁾ K. Vierordt, Die Wahrnehmung des Blutlaufes in der Netzhaut des eigenen Auges. Arch. f. physiol. Heilk. 1856, S. 255.

⁴⁾ K. Vierordt, Die Chorioidealgefäßfigur des Auges. Arch. f. physiol. Heilk. 1856, S. 567.

⁵⁾ A. Laiblin, Die Wahrnehmung der Chorioidealgefäße des eigenen Auges. Diss. Tübingen 1856.

der Aderhautgefäße vermag ich nicht zu sehen, obgleich ich seit Jahren die entoptischen Erscheinungen verfolge. Ich sehe nur, ähnlich wie Nagel¹⁾, wenn ich das linke normalsichtige Auge schließe und mit dem rechten weniger schtüchtigen auf eine gleichmäßige Fläche blicke, schon nach kurzer Zeit im Wettstreit der Sehfelder das dunkle Gesichtsfeld des geschlossenen Auges auftauchen und darin ein schnelles Strömen und Strudeln in durcheinander geschlungenen Bahnen, was in wechselnder Deutlichkeit und am deutlichsten in der Gegend des Blickpunktes erscheint und mit dem bei ganz schwacher Belichtung vor geöffneten Augen häufigen Hin- und Herspringen zahlloser winziger Pünktchen nicht zu verwechseln ist. Dagegen ist es für jedermann leicht, beim Blick gegen eine recht helle gleichmäßige Fläche, etwa gegen den wolkenlosen oder gleichmäßig bedeckten Himmel oder gegen ein Schneefeld, die kleinen Lichtflecken zu sehen, kleine, etwas geschwänzte Kreise, die durch das Gesichtsfeld huschen, auftauchen und verschwinden, in gekrümmten aber bestimmten Bahnen verlaufend, wahrscheinlich Lücken zwischen den roten Blutkörperchen, wo das Licht ohne Absorptionsverlust auf das Sehepithel fällt [Abelsdorff und Nagel²⁾]. Und an diesen Lichtflecken kann man schön feststellen, wie äußere Einflüsse die Blutströmung in der Netzhaut verändern. Betrachtet man die in geschlängelten Windungen hineilenden Punkte mit einem Auge und übt auf das Auge einen geringen allmählich verstärkten Druck aus, so sieht man, wie die Bewegung sich verlangsamt, wie die kontinuierliche Bewegung in eine rhythmisch beschleunigte übergeht, wie sie abwechselnd stockt und wieder in Gang kommt, wie schließlich die Punkte in den Pausen nicht nur stillstehen sondern zurückfließen, bis die Bewegung ganz aufgehoben ist. Ist es soweit gekommen, dann ist das Auge temporär blind geworden, erholt sich aber ganz rasch wieder, wenn der Druck aufhört. So zeigt der Versuch entoptisch genau dieselben Veränderungen der Blutströmung, die sich bei mikroskopischer Betrachtung einer Froschschwimmhaut erkennen lassen, wenn etwa die Triebkraft des Herzens immer mehr nachläßt oder aus anderen Gründen sich eine Stase entwickelt. Zugleich zeigt sich die Wichtigkeit der Blutversorgung des Auges für seine Funktion. Wie den Augenärzten bekannt ist, führt Embolie der Art. centralis retinae zu einer plötzlich einsetzenden Erblindung. Außer der Anämie läßt sich auch, wie ich gleich hier hervorheben möchte, eine Hyperämie des Augenhintergrundes herstellen; beim Aufhören des Augendruckes zeigt sich das Huschen

¹⁾ W. Nagel, Anm. in Helmholtz, Physiologische Optik. 3. Aufl. S. 9.

²⁾ Abelsdorff und Nagel, Über die Wahrnehmung der Blutbewegung in den Netzhautcapillaren. Zeitschr. f. Physiol. u. Psychol. d. Sinnesorg. **34**, 291. 1904. Vgl. auch Lohmann, Entoptische Erscheinungen in Nagels Handb. der Physiologie. Ergänzungsbd. S. 91.

der Lichtfleckchen lebhafter, rascher und reichlicher als vor dem Druckversuch, auf die Anämie ist, wie wir es sonst von zeitweilig abgeschnürten Gliedmaßen kennen, die reaktive Hyperämie gefolgt.

Da so durch Druck leicht der Durchblutungsgrad der Netzhaut verändert werden kann, habe ich mich mit der Frage beschäftigt, welche entoptisch sichtbaren Veränderungen sich dabei feststellen lassen, um so vielleicht über die Beziehung zwischen Blutversorgung und Funktion Genaueres zu erfahren. Von den Erscheinungen, die sich da einstellen, sind viele bekannt und beschrieben; einige neue Befunde kamen hinzu. Das Wiederfinden selbstgefundener Erscheinungen in der Literatur gibt dem Beobachter zunächst die Sicherheit, daß es sich bei diesen „subjektiven“ Beobachtungen durchaus nicht, wie es den Anschein haben könnte, um willkürliche und unkontrollierbare Dinge handelt. Denn obgleich individuelle Verschiedenheiten vorkommen — ein Mensch mit stark pigmentiertem Augenhintergrund wird manche Erscheinungen anders sehen als ein Mensch mit schwachem Augenpigment oder die Färbungsintensität der Macula wird deren entoptische Sichtbarkeit beeinflussen, zum Teil geben schon die beiden Augen eines Beobachters verschiedene Resultate¹⁾ —, so überrascht doch im ganzen vielmehr die Gleichförmigkeit und Übereinstimmung, mit der die Einzelheiten von einem Beobachter häufig ohne Kenntnis des anderen beschrieben werden. Außerdem ist die Kenntnis möglichst aller entoptischen Erscheinungen durch eigenen Augenschein erforderlich, um die einzelnen Beobachtungen systematisch einreihen und in dieses noch ziemlich verworrene Gebiet mehr Ordnung bringen zu können. Dazu möge auch die folgende Untersuchung beitragen.

Wenn wir zunächst die rein physikalischen Wirkungen betrachten, so kann der auf das Auge ausgeübte Druck lokal oder allgemein sein, seitlicher Druck durch einen an das Augenlid und den darunter befindlichen Augapfel herangebrachten runden oder spitzen Gegenstand oder Druck von vorn. Aber jede Art äußeren Drucks erhöht zugleich den Augeninnendruck. Denken wir uns den Augapfel als einen Ball mit elastischer, unkomprimierbarer Wandung, der mit Flüssigkeit unter Druck (gegen 27 mm Hg) gefüllt und versteift ist, und in dessen Wandung kleine, mit Flüssigkeit gefüllte, ausquetschbare Röhren laufen, so wird der Ball auf Druck von einer Seite nach der anderen Seite hin etwas ausweichen. Das zeigt sich, wenn beide Augen geöffnet sind, im Auftreten von Doppelbildern und, wenn das andere Auge geschlossen ist, in Scheinbewegung der Gegenstände. Da die Möglichkeit auszuweichen

¹⁾ Bei mir ist das linke Auge normalsichtig, das rechte mit angeborenem Kolobom behaftet, mit $\frac{5}{6}$ Sehschärfe und bei starkem Licht leichter geblendet; im allgemeinen scheint das monokulare Beobachten einem Menschen, der zwei verschiedene Augen hat, leichter zu fallen.

beschränkt ist, wird an der gedrückten Stelle der Ball eingebault und werden die dort in der Wand verlaufenden Gefäße leer gequetscht, so wie irgendeine Hautstelle an der Oberfläche durch Druck anämisiert werden kann. Auch die gegenüber an die knöcherne Augenhöhle ange-drückte Stelle wird ähnlich, nur schwächer, betroffen. Zugleich steigt, wegen der Unkomprimierbarkeit der Innenflüssigkeit und des Widerstandes der Umgebung, der intraokulare Druck, was indirekt auch die anderen Gefäße zusammenpreßt. Seitlicher lokaler Druck macht allerlei Nebenerscheinungen, die unter Umständen stören, Ablenkung des Auges aus der Mittellinie, Deformation von Bulbus und Cornea mit verminderter Sehschärfe, Druckphosphene. Will man nur die Wirkungen des allgemeinen Druckes, so kann man das Auge von vorn her mit den zusammengelegten Fingerspitzen oder dem weichen Handballen pressen, muß es aber dabei geschlossen halten, so daß man nicht im Hellen beobachten kann. Daher verwandte ich zum Teil eine einfache Vorrichtung, die beide Störungen vermeidet und zugleich die Messung der Druckstärke gestattet: Eine kleine passende Glaskapsel wird luftdicht vors Auge gesetzt und durch das Ansatzrohr Luft hineingepumpt; ein eingeschaltetes Manometer erlaubt, ähnlich wie bei der Blutdruckmessung, die Höhe des auf das Auge ausgeübten Luftdruckes in Millimetern Quecksilber oder Zentimetern Wassersäule abzulesen. Der luftdichte Abschluß der Kapsel macht einige Schwierigkeiten; sie wird am besten nach Art eines Monokels fest eingeklemmt gehalten. Während der Drucksteigerung achtet die Versuchsperson auf die Veränderungen im Gesichtsfelde.

Als Schädigungen durch Augendruck kommen in Betracht: eine individuell in sehr verschiedener Stärke auftretende, reflektorische Vagusreizung; die wohl besonders bei älteren Menschen zu berücksichtigende Gefahr einer Netzhautblutung beim Aufhören des Druckes, wenn durch plötzliche Entspannung die Gefäße überfüllt werden, so wie Netzhautblutung und -ablösung den Augenärzten nach Glaukoperation bekannt ist; etwaige durch den Sauerstoffmangel hervorgerufene und nicht mehr ganz reversible Erstickungsfolgen an der Netzhaut; eine mangelhafte Ausgleichung der akuten Bulbusdeformation. Im allgemeinen hinterlassen, wie es scheint, Augenversuche der verschiedensten Art eine gewisse Lichtscheu. Als warnendes Beispiel pflegt Fechner angeführt zu werden. Immerhin empfiehlt es sich, die Versuche nur an sich selbst vorzunehmen. Berücksichtigt man aber, wie häufig wir uns, etwa nach dem Erwachen, recht kräftig die Augen reiben, so wird man die Gefahr nicht überschätzen. Bei der sehr großen Zahl von Druckversuchen, die ich seit 1917 an mir ausführte, fehlte meist eine deutliche Schädigung, zuweilen stellten sich Augen- und Kopfschmerzen ein, die Versuche mit dem Luftdruck führten bei Übertreibung zuweilen zu einer Anwandlung von Übelkeit und sogar gelegentlich zu leichtem Schwindelgefühl; am unangenehmsten, weil bis heute bestehend, war ein sich entwickelnder unregelmäßiger Astigmatismus des linken Auges.

Als Nebenbefund sei erwähnt, daß dieselbe kleine Glaskapsel, durch einen Schlauch mit einer Mareyschen Kapsel in Verbindung gesetzt,

dienen kann zur Registrierung der pulsatorischen Schwankungen des Augapfels als Ganzen. Ich erhielt auf die einfache Weise deutliche, wenn auch niedrige Pulskurven, die sich von den gewöhnlichen Carotis- und Radialiskurven charakteristisch unterscheiden. Ansteigender und absteigender Schenkel nehmen gleiche Zeit in Anspruch, so daß der Gipfel der Kurve in der Mitte eines Bogens liegt; im aufsteigenden Schenkel finden sich zwei flache bogenförmige anakrote Erhebungen. Auch der Einfluß der Atembewegungen kommt in den Kurven gut zum Ausdruck.

Schon bei einer Steigerung des Augendruckes um 10–30 mm Hg zeigt sich beim Blick gegen eine gut belichtete Fläche, in hellen Linien gezeichnet, die rhythmisch pulsierende Gefäßfigur. Mit jedem Pulsschlage blitzen die Gefäßstämme, die von der Gegend des blinden Flecks ausgehen, auf, wie es Purkinje¹⁾ andeutungsweise gesehen und Stigler²⁾ genauer beschrieben hat. Die Bemerkungen die ich hinzufügen kann, führen zur Deutung der Erscheinung und zu einigen Angaben über die Netzhautzirkulation.

Als Erklärung liegt am nächsten: Immer, wenn aus irgendeinem Grunde die Schwankungen der Gefäßweite besonders ausgiebig werden und die sich ausdehnenden Gefäßwände kräftig gegen ihre Unterlage klopfen, nehmen wir das Klopfen, so wie wir es unter Umständen an den Fingerspitzen mit dem Tastsinne fühlen, an der Netzhaut als Lichterscheinung wahr. Gegenüber der Erklärung durch inadäquate mechanische Reizung des Sehepithels möchte ich aber auf den Befund Wert legen, daß der Versuch nicht im Dunkeln gelingt, so günstig auch sonst die Bedingungen sein mögen. Licht ist eine unerläßliche Vorbedingung. Stellt man etwa den Druckversuch im künstlich erhellten Zimmer an, dessen elektrisches Licht man abwechselnd an- und ausdreht, so erscheint die pulsierende Gefäßfigur nur auf der hellen Wand. Der Befund würde eine geringere Empfindlichkeit der dunkeladaptierten Netzhaut für inadäquate Reize bedeuten, wenn sich nicht folgende einfachere Erklärung fände. Der systolische Anstieg des Innendruckes, der die Wand ruckweise dehnt, verschiebt zugleich das Gefäß als Ganzes etwas aus seiner Lage, wenigstens solche Gefäße, die geschlängelt und nicht fest auf ihrer Unterlage angeheftet sind, wie es bei den Netzhautgefäßen der Fall ist. Man betrachte, um sich den Vorgang zu veranschaulichen, die kleinen Exkursionen, welche die weite geschlängelte Schläfenarterie eines stark erhitzten Menschen mit jedem Pulsschlage macht, oder die Bewegungen, die ein zusammengerollter oder in Windungen gelegter Gartenschlauch beim Andrehen des Wasser-

¹⁾ Purkinje, l. c. Bd. 1, S. 134.

²⁾ R. Stigler, Beiträge zur Kenntnis von der entoptischen Wahrnehmung der Netzhautgefäße. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg. **39**, 327. 1905.

hahnes vollführt. Durch die plötzliche Verschiebung der Netzhautgefäße in der Systole, der während der Diastole ein allmähliches Zurückgehen in die alte Lage folgt, fällt das äußere Licht auf vorher beschattete, lokal dunkeladaptierte Netzhautstellen, wo es stärker wirkt als an den helladaptierten, und fällt auch der Gefäßschatten auf andere Stellen als vorher. Eine Bestätigung der Erklärung gibt die Beobachtung: Die rhythmisch auftauchenden Gefäßlinien sind doppelt konturiert, genauer gesagt, läuft eine helle, ziemlich scharfe und eine mattgraue verschwommene Linie nebeneinander, was hiernach ohne weiteres verständlich ist.

Noch eine andere Beobachtung möchte ich zum Beweis anführen: Drückt man das gegen den hellen Himmel gerichtete offene Auge durch kurzen Druck so stark, daß einen Augenblick alle Arterien zugequetscht sind, und läßt dann plötzlich mit dem Druck nach, so springen Lichtpünktchen und Lichtlinien auf. Hat man durch häufige Wiederholung und Gewöhnung gelernt, die Einzelheiten des momentanen Vorganges zu erkennen, so sieht man, daß auch diese Figur dem Gefäßverlauf entspricht. Und zwar tauchen kurze Gefäßstrecken rasch hintereinander auf; zuerst sehe ich drei schmale Linien, die ziemlich horizontal von der Gegend des blinden Fleckes zur Netzhautmitte ziehen, und einige Gefäßstückchen in der Umgebung des blinden Fleckes; dann folgen in etwas langsamerem Tempo mehr periphere Abschnitte; der Gesamteindruck ist der von auseinandergezogenen Lichtpunkten, die sich von der Mitte nach dem Rande zu bewegen, ähnlich wie das rasch aufeinanderfolgende Aufleuchten und Verlöschen mehrerer nebeneinander feststehender Glühlampen den Eindruck einer Lichtbewegung macht. Der Vergleich mit dem Drehen des Wasserhahnes am Gartenschlauch paßt hier genau, und die Erklärung ist damit gegeben. Man sieht entoptisch, wie sich die leergequetschten kleinen Arterien der Netzhaut von der Eintrittsstelle der Zentralarterie her füllen, mit einer abschätzbaren Geschwindigkeit, so wie man an einer anämisierten Hautstelle das Wiedereinströmen des Blutes verfolgen kann. Auch dieser Versuch gelingt nur im Hellen. Im Dunkeln sieht man beim plötzlichen Nachlassen eines ganz kurzdauernden Druckes einen hellen, schmalen Ring um den blinden Fleck herum aufleuchten.

Ist demnach sichergestellt, daß die pulsierende Gefäßfigur nicht auf den pulsatorischen Kaliberschwankungen sondern auf den pulsatorischen Lokomotionen der Netzhautgefäße beruht, so sagt der Befund zweierlei aus: Erstens ist die Schnelligkeit, mit der sich die lokale Dunkeladaptation entwickelt, so groß, daß die Pause zwischen zwei Herzschlägen dazu ausreicht; eine Feststellung, die für den mit dem Begriff der Momentanadaptation Vertrauten nichts Überraschendes hat. Zweitens ist ein mechanischer Reiz von einer Stärke, die wir mit dem Tastsinn deutlich empfinden, für die Netzhaut unwirksam, entgegen der üblichen Annahme von der guten Wirksamkeit inadäquater mechanischer Reizung.

Im übrigen sind die Bedingungen, unter denen die pulsatorischen Schwankungen des Gefäßinnendruckes mit ihren Folgen am ausgiebigsten sind für die Netzhautgefäße dieselben wie für die Gefäße des übrigen Körpers, und die entoptische Beobachtung erlaubt, diese Bedingungen

anschaulicher und genauer kennenzulernen als es die ophthalmoskopische Betrachtung ermöglicht. Der Augenarzt, der die Arterien des Augenhintergrundes bei Aorteninsuffizienz, bei gesteigertem intraokularem Druck oder bei mangelhafter Gefäßfüllung nach Blutverlusten pulsieren sieht, ist geneigt, diesen Puls der kleinen Gefäße oder „Capillarpuls“ für pathologisch zu halten. Dagegen ist vielen Menschen aus eigener Erfahrung bekannt, daß bei Gelegenheiten, wo das Herz besonders kräftig schlägt — etwa nach angestrengtem Lauf oder erhitzendem Bergsteigen —, im Gesichtsfeld ein Pulsieren zu sehen ist, ohne erkennbare Umrisse oder Zeichnung, nur als rhythmische Erhellung oder rhythmische Verdunkelung des Gesichtsfeldes. Aus dieser allgemeinen Wirkung, die leicht zu theoretischen Trugschlüssen verleitet, entwickelt sich die scharfe Zeichnung der rhythmischen Gefäßfigur bei Zunahme des intraokularen Druckes. Daß diese Zeichnung vorher nicht erkannt wird, liegt teils an der Kleinheit der Gefäßexkursionen, teils, wie man allmählich zu sehen lernt, daran, daß das subjektive Pulsieren in der Gegend des unschärfsten Sehens, an der äußersten Peripherie stattfindet. Erst bei weiterer Zunahme des Augendruckes rückt es auch gegen die Mitte hin vor. Dabei kann die Steigerung des intraokularen Drucks außer durch äußeren Druck auf den Augapfel auch von innen her durch ein starkes „Pressen“ — Ausatmungsbewegung bei geschlossener Stimmritze mit venöser Stauung — erreicht werden. Faßt man die Bedingungen zusammen, so ergibt sich: Druckdifferenz und Füllungsunterschied in den Gefäßen während Systole und Diastole und damit die Gefäßexkursionen nehmen zu proportional dem Schlagvolumen des Herzens, der Weite der zuführenden Gefäße, da ja schlaffere Gefäße nachgiebiger sind und stärker kontrahierte Gefäße die rhythmische Spritzenwirkung mehr abdämpfen, und der Höhe des von außen auf den Gefäßen lastenden Druckes bis zu dem Punkte, wo der Außendruck oder Gewebsdruck dem diastolischen Druck des betreffenden Gefäßes ungefähr gleichkommt. Am meisten wirkt die Kombination dieser drei Faktoren.

Zum Vergleich sei erwähnt, daß bei Messung des Blutdruckes nach Riva - Rocci der diastolische Druck subjektiv an dem Pulsationsgefühl unter der um den Arm gelegten Manschette festgestellt werden kann und daß ein Capillarpuls der Fingerspitzen normalerweise, entgegen der üblichen klinischen Ansicht, die den Capillarpuls von Krankheiten her kennt, objektiv an der Färbung und subjektiv am Gefühl des Klopfens leicht nachweisbar ist an einer durch Eintauchen in sehr warmes Wasser hyperämisierten Hand mittels fein abgestuften Außendruckes. So erklärt sich das bekannte Pulsieren in entzündeten Körperstellen, wo die Gefäße weit und der Gewebsdruck erhöht sind. Ähnliche Prinzipien liegen der neuen Methode der Sphygmovoluletrie zugrunde.

Die Beobachtung, daß die pulsierende Gefäßfigur zuerst am Rande des Gesichtsfeldes sichtbar wird und hier sogar sehr häufig auch ohne künstliche Drucksteigerung vorkommt — man kann das subjektive Pulsieren, wenn man darauf zu achten gewöhnt ist, beim Blick gegen

eine sehr helle Fläche sehr oft angedeutet sehen —, sagt weiter über die Blutversorgung der Netzhaut aus, daß die Netzhautperipherie schwächer durchblutet ist als die Netzhautmitte. In jenen Gefäßen, die von der Quelle, dem Eintritt der Zentralarterie, am weitesten entfernt sind, ist der Blutdruck schon geringer und kann leicht einmal der Augeninnendruck ihren diastolischen Blutdruck übertreffen, so daß er den Inhalt rhythmisch auspreßt. Daß aber die rhythmische Unterbrechung der Durchblutung für die Funktion nicht gleichgültig ist, lehrt ein Versuch. Setzt man den die pulsierende Gefäßfigur hervorruhenden mäßigen Augendruck von 10—30 mm Hg längere Zeit fort, so fängt das Gesichtsfeld allmählich an sich zu verdunkeln, obgleich doch die Durchblutung nicht völlig aufgehoben war, und zwar bleibt von der Umdunkelung und temporären Erblindung das mittlere Gesichtsfeld am längsten frei, in Übereinstimmung mit dem, was die Augenärzte von Glaukomanfällen wissen. Daß mit der Beeinträchtigung der arteriellen Zufuhr die venöse Stauung verbunden ist, zeigt sich darin, daß nun, nach längerer Zeit fortgesetztem und dann wieder abgeschwächtem Druck, oft schon beim einfachen Blick gegen eine gleichmäßige Fläche, deutlicher noch im Augenblicksehen, die stetigen, viel breiteren, dunklen verschwommenen Streifen des Venennetzes zum Vorschein kommen, so daß ich die gestauten Netzhautvenen gleichzeitig mit den scharfbegrenzten pulsierenden Linien der Netzhautarterien sehen kann. Da ferner die ungünstigeren Ernährungsbedingungen der Netzhautperipherie sich auch in der Verteilung der Aderhautgefäße ausdrücken — sowohl mikroskopisch wie, an geeigneten Fällen mit schwach pigmentiertem Augenhintergrund, ophthalmoskopisch läßt sich feststellen, daß die Gefäße der Choriocapillarmembran die dichtesten Maschen in der Netzhautmitte bilden und das Gefäßnetz, je weiter zur Peripherie, um so weitmaschiger und spärlicher wird —, so läßt sich verstehen, daß die periphere Retina bei älteren Menschen mikroskopisch, wie mir von anatomischer Seite gezeigt wurde, Vakuolenbildungen zeigt, die den Eindruck degenerativer Veränderung machen. Ob nun die Netzhautperipherie schwächer durchblutet ist, weil sie weniger funktioniert, oder weniger funktioniert, weil sie schwächer durchblutet ist, jedenfalls stehen Grad der Sehfunktion und Grad der Blutversorgung in enger Beziehung zueinander.

Dasselbe lehren die Druckphosphene, die seit langem bekannten und beschriebenen Folgen eines auf die Netzhaut ausgeübten lokalen Druckes oder Zuges¹⁾. Schon ganz leiser Druck genügt, um an der ent-

¹⁾ Vgl. Helmholtz, l. c. Bd. 2, § 17. Dort auch die ältere Literatur. Als neuere Untersuchungen: W. A. Nagel, Einige Beobachtungen über die Wirkung des Druckes und des galvanischen Stromes auf das dunkeladaptierte Auge. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg. 34, 285. 1904. — G. Schwarz,

sprechenden gegenüberliegenden Stelle des Gesichtsfeldes einen schmalen hellen, nach der Seite hin oft unvollständigen Ring mit einem, je nach der Form der Ausbeulung verschieden großem dunklem Zentrum hervorzurufen. Bei plötzlichem Druck wird auch an der Stelle des *contre-coup* eine kleine Licht- oder Dunkelerscheinung wahrgenommen. Daneben kommen mit einer für die verschiedenen Beobachter verschiedenen Deutlichkeit, für mich am besten bei seitlich gewandtem Auge und bei intermittierendem trillerndem Druck, die Gegend der Papille und die der Fovea als rundliche, unscharf begrenzte Flecken zum Vorschein. Für manche Beobachter ist das Phosphen der gedrückten Stelle an der Seite der Fovea von einer Reihe konzentrischer hellerer und dunklerer Bogenlinien umgeben (Purkinje). Bei längere Zeit gleichmäßig anhaltendem lokalem Druck schwächt und verliert sich die Erscheinung, was für mich im Dunklen rascher geschieht als im Hellen und in sehr heller Belichtung durch die pulsatorischen Verschiebungen des Augapfels verhindert wird. Bei plötzlichem Aufhören des Druckes verwandelt sich der Erfolg für kürzeste Zeit ins Gegenteil, die verdunkelten Stellen erscheinen erhellt. Ein Druckphosphen läßt sich sowohl am belichteten als am unbelichteten Auge hervorrufen; als Unterschied wird angegeben (Nagel), daß der helle Ring für das helladaptierte Auge einen gelblichen, für das dunkeladaptierte einen bläulichen Schimmer hat. Ich möchte hinzufügen, daß bei einem sanftem breitflächigem Druck mit der Fingerbeere im Hellen vorwiegend die scheibenförmige Verdunkelung, im Dunkeln nur die ringförmige Erhellung auffällt, und möchte einen leicht zu wiederholenden Versuch anführen. Übe ich auf das geschlossene unbewegte Auge einen ganz geringen seitlichen Druck aus, so genügt die unverändert beibehaltene Druckstärke, um bei perpalpebral belichtetem Auge (elektrisches Licht im dunklen Zimmer) ein Druckphosphen zu zeigen, während bei verdunkeltem Auge (Ausdrehen des elektrischen Lichtes) kein Phosphen zu sehen ist. Dies wären, soviel ich sehe, die Hauptpunkte, die sich über das lokale Druckphosphen zusammenstellen lassen.

Vor ihrer Erklärung sind die in Zusammenhang stehenden, bei heftiger Augenbewegung auftretenden Papillenphosphene anzuführen, die gleichfalls als mechanische Reizung, Zerrung durch den Sehnerven, aufgefaßt zu werden pflegen: ein heller, schmaler Ring im völlig verfinsterten Auge, eine dunkle Scheibe mit mathematischer verschwommener Umrandung im perpalpebral belichteten Auge bei starker Einwärtswendung in der Gegend des blinden Fleckes. Die Größe der

Beobachtungen bei der mechanischen Reizung der Netzhaut. *Zeitschr. f. allg. Physiol.* 3, 89. 1903. — Fr. Klein, Das Wesen des Reizes. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1905, S. 149. — R. Stigler, Beiträge zur Kenntnis des Druckphosphens. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 115, 248. 1906.

Scheibe und des Ringes wechselt konzentrisch je nach der Stärke der Seitwärtsbewegung. Geht das Auge in die Ruhelage zurück, so tritt kurz an Stelle der dunklen Scheibe die helle. Erwähnenswert scheinen mir noch folgende Punkte. Obgleich ich im Finstern sowohl bei Einwärts- wie bei Auswärtsbewegung des Auges das Aufleuchten deutlich sehe, ist der helle Ring nicht immer geschlossen, deutlicher ist aber immer der nach außen, vom Blickpunkte weg gerichtete Teil des Ringes. Wechsele ich mehrmals unmittelbar hintereinander zwischen starker Auswärts- und Einwärtswendung, so wird der Erfolg schwächer und bleibt bald ganz aus; nach einer Pause von $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Minute ist er wieder da. Bei geschlossenem periphebräl belichtetem Auge sehe ich bei starker Akkommodation und ganz geringer Konvergenz deutlich die dunkle Scheibe, die beim Aufhören der Augenanstrengung von der hellen Scheibe abgelöst wird; an der geringen Ortsverschiebung der Scheibe ist zu sehen, daß das Auge als Ganzes dabei seine Lage nur ganz wenig ändert.

Die letzterwähnten Punkte sowie die Sichtbarkeit von Papille und Fovea bei lokalem seitlichen Druck scheinen mir für die Deutung der Phosphene wichtig. Als Erklärung gilt allgemein die mechanische Reizung, wobei das Nebeneinander von Verdunkelung und Erhellung von Schwarz als Wirkung einer Drucklähmung und Druckerregung, von Stigler als Wirkung einer Kompression und Dehnung der Netzhaut aufgefaßt wird. Als Ursache der Verdunkelung wird von einigen Autoren, besonders von Thomsen¹⁾ das Anämischdrücken der Netzhaut angegeben. Gegen diese Annahme führt Stigler an, daß man über einer mäßigen Einwölbung der Netzhaut bei gleichzeitigem Augenspiegeln (im Versuch am Katzenauge) die Netzhautgefäße unbeeinträchtigt hinwegziehen sehe. Da sich der Einwand aber nur auf die ophthalmoskopisch sichtbaren Gefäße bezieht und nicht auf die Capillaren der Netzhaut und der Aderhaut, ist er nicht stichhaltig. Weshalb ich meine, daß die Phosphene Wirkung lokaler Blutverdrängung sind, wie ich auch schon auf Grund des vorigen Befundes über die relative Unwirksamkeit mechanischer Reizung zu vermuten geneigt war, möchte ich zu begründen versuchen. — Daß bei lokalem seitlichem Druck auch die Papille und Fovea entoptisch sichtbar wird, bleibt mechanisch zunächst unerklärt; denn bei der kleinen Verschiebung des Augapfels kann es sich um eine Sehnervenzerrung hier ebenso wenig handeln wie in jenem Versuch mit dem angestrengt akkommodierendem und etwas konvergierendem geschlossenem Auge. Was dagegen beiden Fällen gemeinsam ist, ist die plötzliche Erhöhung des intraokularen Druckes. Daß eine solche bei lokalem Druck eintritt, war schon auseinandergesetzt; daß sie aber auch bei jeder lebhaften

¹⁾ E. Thomsen, Skandinav. Arch. f. Physiol. **37**, 1. 1918.

Augenmuskelanstrengung erfolgt, wo sich die äußeren Augenmuskeln fest bei ihrer Verkürzung gegen den Augapfel anlegen, ist den Augenärzten zum Beispiel von Operationen her bekannt, wo nach Eröffnung des Bulbus jede kleine Augenbewegung des Patienten einen Prolaps bewirken kann, und ist ja auch der Grund für die Deformation und Staphylombildung chronisch zum Nahesehen gezwungener Augen. Obgleich dabei nach hydrostatischen Gesetzen der Druck im Augeninnern an allen Stellen gleich ist, bieten doch ausgewölbte Stellen besondere Bedingungen. So wie ein schlaff zusammengefalteter oder unregelmäßig deformierter Ball bei Erhöhung des Innendruckes Kugelform annimmt, so werden auch, gleichmäßige Widerstandsfähigkeit der Wandung vorausgesetzt, bei erhöhtem Augendruck alle Abweichungen von der Kugelform mehr ausgeglichen, d. h. an allen Stellen physiologischer Vertiefungen, wie sie an der Papille und auch an der Netzhautgrube vorhanden sind, die Abhänge der Gruben abgeflacht und damit der verschiebliche Blutgehalt dieser Wandteile nach den Seiten ausgedrückt. Damit erklärt sich das entoptische Erscheinen der Fovea, an der ja keine Zerrung angreifen kann, die relativ gleichbleibende Lage des leuchtenden Halbringes, obgleich bei Einwärts- und Auswärtswendung des Auges doch entgegengesetzte Stellen des Papillensaums am meisten gezerrt werden müßten, sowie die Erscheinung, daß der leuchtende Ring einen um so größeren Durchmesser hat, je stärker die Augenwendung und damit die Druckerhöhung ist. Wäre es eine Zerrung, so könnte dabei nur die Breite des Ringes zunehmen, was nicht der Fall ist, und müßte der unmittelbar der Papille anliegende Saum am meisten gezerrt sein und daher wegen der physiologischen „Ausfüllung“¹⁾ das Papillenphosphen als Scheibe, nicht als Ring erscheinen. Daß ein perpalpebral belichtetes Auge dabei die dunkle Scheibe, ein völlig verdunkeltes Auge den hellen Ring sieht, bedeutet dann, daß das durch Lichtreizung stärker tätige Sehepithel für Anämie, das relativ ruhende Sehepithel für die, durch seitliche Verdrängung des Blutes entstehende, flüchtige Hyperämie empfindlicher ist. Auch das Unwirksamwerden der „Sehnervenzerrung“ bei mehrfacher Wiederholung läßt sich nun verstehen; eine „Ermüdung“ bei unterbrochenen kurzdauernden Reizungen kommt sonst nicht vor, wohl aber wird jedesmal bei einer durch Außendruck bewirkten Zunahme des Innendruckes mehr Augenflüssigkeit durch die Abflußkanäle (Fontanasche Räume und Schlemmscher Kanal) ausgepreßt, so daß beim Wegfall des Außendruckes ein jedesmal geringerer Innendruck übrigbleibt. Das Auge wird sozusagen etwas leerer massiert, so daß bald der Außendruck den Innendruck nicht mehr bis zum Auspressen

¹⁾ Vgl. Ebbecke, Der farbenblinde und schwachsichtige Saum des blinden Flecks. Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 173. 1920.

der Gefäße steigert. In Übereinstimmung hiermit fand ich, wie hier schon angeführt sei, den für eine schnell entstehende temporäre Erblindung erforderlichen Luftdruck höher, wenn dem Versuch unmittelbar ein gleicher vorangegangen war. Die Verminderung des Innendruckes wird durch die folgende Hyperämie mit vermehrter Sekretion sehr schnell, etwa innerhalb einer halben Minute, wieder ausgeglichen. Wenn demnach die Papillenphosphene sich als Wirkung lokaler Blutverdrängung erklären und das, was für sie gilt, auf die im Prinzip gleichen Verhältnisse der lokalen Druckphosphene zu übertragen ist so ergibt sich als Schlußfolgerung dieses Abschnittes: Anämie setzt die Erregungshöhe des Sehepithels herab, Hyperämie steigert sie, die Wirkung zeigt sich unmittelbar. Die lokalisierte Auspressung der Netzhaut- und Aderhautgefäße, anämischer Bezirk mit hyperämischem Saum, kommt als Verdunkelung und Erhellung entoptisch zur Erscheinung. Die Namen Lähmung und Erregung möchte ich dabei schon deshalb vermeiden, weil die Schwarzempfindung keine Lähmung ist und weil ein ganz reiz- und erregungsloser Zustand des Sehepithels nicht vorkommt.

Auf den Befund möchte ich deswegen Wert legen, weil wohl an keinem anderen Versuchsobjekt die enge Beziehung zwischen Durchblutungsgrad und Erregungsgrad so deutlich zum Ausdruck kommt. Andere Körperorgane sind viel unempfindlicher für die Blutversorgung; so funktionieren Muskeln und Hautsinn noch lange Zeit nach Anämisierung des betreffenden Gliedes fast ungestört weiter. Wenn der Steno'sche Versuch schon die größere Empfindlichkeit des Rückenmarks beweist, so läßt das Verhalten der Netzhaut als eines vorgeschobenen Gehirnteils eine ähnliche Beziehung zwischen Durchblutung und cerebralen Funktionen vermuten. Daß eine allgemeine Anämie des Auges sehr bald eine temporäre Druckblindheit bewirkt, ist ja bekannt. Daß auch das Entstehen einer allgemeinen Hyperämie eine Reizwirkung auf das Auge hat, lehrt die Umkehrung des Versuches. So bemerkt auch E. Thomsen bei seiner Nachprüfung der Purkinjeschen entoptischen Phänomene¹⁾, daß beim plötzlichen Aufhören des Drucks auf den Augapfel als Ganzen im Finstern alle Versuchspersonen angeben, daß „die Lichtphänomene einen Augenblick stark auflodern“. Besonders sind hier die Angaben von E. Thomsen (l. c. S. 40) anzuführen, daß bei einem nicht ganz gleichmäßigem Entfernen der drückenden Handfläche von dem geschlossenen verfinsterten Auge „das Licht sich wie eine Flüssigkeit verbreitet, die zwischen zwei zusammengelegte Glasplatten dringt“, entsprechend dem Eindringen des ausgepreßten Blutes (vgl. auch S. 43f.). Lokaler Druck und allgemeiner Druck entsprechen einander in ihrer Wirkung, nur zeigt der lokale Druck die

¹⁾ Skandinav. Arch. f. Physiol. 37, 37. 1918.

Plötzlichkeit der Wirkung besonders eindringlich. So wird gegenüber der relativen Unwirksamkeit mechanischer Reize die gute Wirksamkeit der Blutreize hervorgehoben. Damit soll natürlich nicht die Wirksamkeit stärkerer mechanischer Reize geleugnet werden; auf dem direkten Kompressionsreiz beruht wahrscheinlich der von manchen Beobachtern (Stigler) im lokalen Phosphen gesehene kleine helle Fleck im Zentrum der dunklen Scheibe.

Die mannigfachen subjektiven Lichterscheinungen, die bei längerer Dauer von Augendruck und Blutleere im Dunkeln sich entwickeln, möchte ich hier nur erwähnen und auf die vorliegenden Schilderungen (Purkinje, Helmholtz, Thomsen u. a.) verweisen. Denn dieses bunte kaleidoskopartige Farbenspiel ist schwer mit wenigen Worten zu beschreiben und noch gar nicht zu deuten. Daß im Hellen nicht viel davon zu bemerken ist, zeigt, wieviel stärker der Lichtreiz ist. Parästhesien bei Nervendruck und Erstickungskrämpfe sind vielleicht in Parallele zu setzen.

Dagegen möchte ich eine Erscheinung beschreiben, die zwar auch noch ohne Deutung dastehen muß, die sich mir aber durch ihre große Regelmäßigkeit und Konstanz auszeichnet, und die sich einstellt, wenn ich des Morgens das geschlossene Auge längere Zeit gedrückt und dann den Druck aufgehoben habe. Sie ist für mein rechtes und mein linkes Auge spiegelbildlich gleich.

Nachdem die ersten Wirkungen des nachlassenden Druckes und einströmenden Blutes vorüber sind, entsteht innerhalb einer halben Minute eine helleuchtende, nicht sehr scharf begrenzte, runde Scheibe an der Stelle des blinden Fleckes, und von ihr aus schiebt sich allmählich ein ebenso heller breiter Fortsatz horizontal in der Richtung zum Blickpunkt vor. Ungefähr auf halbem Wege zwischen Papille und Fovea teilt sich der Fortsatz in zwei Arme, die langsam einen runden, unverändert bleibenden Bezirk in der Mitte des Gesichtsfeldes umfließen und, wenn die Erscheinung nicht schon bei geringerer Stärke der Nachwirkung in einem früheren Stadium zum Stillstand kommt, auf der gegenüberliegenden Seite miteinander verschmelzen. Zu diesem Zeitpunkte haben sich die ersten Anfänge der Erscheinung in der Gegend des blinden Fleckes schon wieder zurückgebildet, und man sieht einen den mittleren dunklen Kreis umschließenden breiten Ring, der eine leuchtende grünliche Farbe hat und zunächst noch einen stumpfen, allmählich einschmelzenden Fortsatz nach der Papillenrichtung hin trägt. Dort fängt nun in dem Ring eine kleine runde, hellerschimmernde, violette Stelle aufzuleuchten, die nach beiden Seiten sich ausbreitend und im Ring entlang fließend, das Grün des Ringes gleichsam aufzehrt, so daß nach einiger Zeit der grüne Ring durch einen bläulich-violetten Ring ersetzt ist. Währenddessen hat aber die Leuchtkraft wesentlich abgenommen und schwächt sich weiter ab, wobei die vorher scharfen Grenzen des Ringes verschwommen werden und besonders an der inneren Peripherie sich verbreitend ausfließen. Von Zeit zu Zeit drängt sich nun das dunkle Gesichtsfeld des anderen Auges vor und bringt das vorher stetige Bild zeitweilig zum Verschwinden. Das ist sehr viel weniger der Fall, wenn ich zum Versuch das linke sehtüchtigere Auge, als wenn ich das rechte Auge benutze. Schlägt man zur Zeit, wo der Ring leuchtend entwickelt ist, das Auge auf, so sieht man den Ring hell auf einer dunkleren und dunkel auf einer helleren Fläche

projiziert; er verhält sich also wie ein durch äußere Lichtreizung entstandenes Nachbild. Nach einer Weile ist der Ring verschwunden und statt dessen eine große, unscharf begrenzte, matt phosphoreszierende, schimmernde Scheibe in der Mitte des Gesichtsfelds zu sehen, die kurze Zeit anhält und dann ein ähnliches Spiel zeigt, das sich sonst auch „spontan“, besonders nach heftigen Körperbewegungen und Augenbewegungen entwickelt und von mehreren Beobachtern gesehen ist; konzentrisch in langsamer Welle innerhalb 5—10 Sekunden von der Peripherie der Scheibe zum Mittelpunkte vorrückend, folgen sich ein mattes Violett und ein düsteres Grün, eines das andere verdrängend und in den Mittelpunkt hinuntertauchend. Während dieser Zeit sind auch im übrigen Gesichtsfelde das „Eigenlicht“ der Netzhaut, die wallenden Lichtnebel und wandelnden Nebelstreifen noch ziemlich lebhaft. Nachdem seit Aufheben des Druckes einige Minuten vergangen sind, ist die Erscheinung verschwunden.

Daß das „Eigenlicht“ der Netzhaut infolge von kräftigen raschen Körperbewegungen und Augenbewegungen, die ja auch einen Einfluß auf die Zirkulation der Netz- und Aderhaut üben müssen, lebhafter und unruhiger wird, deutet wieder auf die Beziehung zwischen Erregungsgrad und Durchblutungsgrad. Freilich ist nicht immer zu sagen, wieviel vom Eigenlicht zentral und wieviel peripher bedingt ist, außer wo bestimmte mit der Netzhautstruktur zusammenhängende Lokalisationen vorliegen oder periphere Einflüsse vorhergegangen waren. Zuweilen sehe ich im Dunkeln, nach unmittelbar vorangegangener körperlicher Anstrengung, eine schmale Lichtwelle, die von der Mitte ausgehend, in etwa einer Sekunde bis zum Rande des Gesichtsfeldes hineilt, gefolgt in einiger Zeit von noch zwei bis drei ähnlichen Wellen, die aber weder mit der Atmung noch mit dem Pulsschlage synchron sind und vielleicht spontanen Schwankungen der Gefäßweite entsprechen.

Zwei eigenartige, bisher nicht beschriebene Erscheinungen stellen sich ein, wenn der allgemeine Druck auf den Augapfel nicht so stark gemacht wird, daß er sogleich zur temporären Erblindung führt, sondern nur so stark, daß die pulsierende Aderfigur entsteht, in dieser Stärke aber, zuweilen unterbrochen durch ein den Augapfel massierendes kräftiges Blinzeln, längere Zeit hindurch anhält. Während eines solchen Versuches wird eine sehr helle weiße Fläche — ein in der Sonne liegendes weißes Papier, weiße Wolken am hellen Sommerhimmel —, subjektiv intensiv rotviolett gefärbt; wieder ein Fall von Farbeninduktion durch weißes Licht, wobei darauf hingewiesen sein mag, daß es dieselbe Purpurfarbe (und Sehpurpurfarbe) ist, wie sie eine mit einer Unterbrechungsfrequenz nahe der Verschmelzungsfrequenz auf das Auge einwirkende blendend helle Fläche annimmt¹⁾. Eine Erklärung ist darin nicht enthalten, da nicht einzusehen ist, warum etwa unter diesen Bedingungen gerade der Sehpurpur zur entoptischen Wahrnehmung kommen sollte.

¹⁾ Ebbecke, Über das Sehen im Flimmerlicht. Arch. f. d. ges. Physiol. 185, 196. 1920.

Auch die zweite Erscheinung hat mit dem Sehen im Flimmerlicht eine auffällige Ähnlichkeit. Während bei dem angegebenen mäßigen, langanhaltenden Augendruck eine matterhellte Fläche nur eine allmählich zunehmende Verdunklung zeigt, scheint eine kräftig beleuchtete Fläche, beispielsweise beim Blick aus dem Zimmerinnern durch das Fenster auf ein sonnenbeleuchtetes Straßen- oder Landschaftsbild, an Helligkeit zuzunehmen. Zum mindesten fangen die hellen Stellen darin an zu glänzen und gleichsam selbstleuchtend und strahlend zu werden, während die dunklen Stellen sich schwärzen, so daß die Helligkeitsunterschiede krasser herauskommen; dabei werden feinere Einzelheiten von dem allgemeinen Glänzen überstrahlt, und auch die bunten Farben treten hinter dem bloßen Helligkeits- und Dunkelheitseindruck zurück. Es ist das Bild, wie es ein Auge sieht, das von allzu großer Helligkeit geblendet ist, ein Auge, das aus dem Dunklen kommt und sich an das Helle noch nicht gewöhnt hat; es ist wie beim Sehen im Flimmerlicht ein Sehen mit relativ dunkeladaptiertem Auge. Der Befund erwies sich mir bei mehrfacher Wiederholung als konstant. Zu vergleichen ist eine Schilderung von Helmholtz¹⁾, der für sein Auge angibt, daß ihm nach dem Aufheben eines längeren Augendruckes beim Öffnen des Auges aus der Dunkelheit, die zunächst das Gesichtsfeld überzieht, einzelne helle Objekte der Außenwelt in intensivem Glanz auftauchen.

Das Überraschende dabei ist, daß wir sonst ein dunkeladaptiertes Auge für ein besonders hochempfindliches, leistungsfähiges, ausgeruhtes, erholtetes Auge anzusehen pflegen, während hier ein Auge, das durch mangelhafte Blutversorgung gewiß in seiner Funktion beeinträchtigt ist, sich verhält wie ein dunkeladaptiertes Auge. Der Widerspruch scheint mir wichtig genug, um näher verfolgt zu werden. Und noch eine andere Frage ist zu stellen. Aus dem Vorhergegangenen ergab sich, daß Anämie die Erregungshöhe des Sehepithels herabsetzt, Hyperämie steigert. Nun ist aber, wofür viele Gründe sprechen, das stark belichtete, helladaptierte oder „ermüdete“ Auge zugleich ein in funktioneller Hyperämie begriffenes, reichlich durchblutetes, das matt belichtete, verhältnismäßig reizlose Auge ein schwach durchblutetes. Gerade das von der Membrana choriocapillaris versorgte Sehepithel ist, wie Kühne sagt²⁾, vor jedem anderen Epithel und vor sämtlichen Sinnesepithelien bevorzugt durch das ihm außen anliegende Röhrenwerk, „das fast eine kontinuierliche Schicht flach ausgebreiteten und beweglichen Blutes darstellt“; hier muß die Durchblutung eine besondere Rolle spielen. Jeder Lichtnebel, also auch jede durch Blutwirkung

¹⁾ Helmholtz, Physiologische Optik. 3. Aufl. Bd. 2, S. 8.

²⁾ W. Kühne, Chemische Vorgänge in der Netzhaut. Hermanns Handbuch der Physiologie. Bd. 3, I, S. 237.

herbeigeführte Eigenerregung der Netzhaut, geht, wie aus den Schwellenbestimmungen am Dunkelauge bekannt ist¹⁾, mit einer erheblichen Herabsetzung der Empfindlichkeit für Lichtreiz einher. Wenn nun von einer Reizwirkung des Blutes gesprochen werden soll, so summiert sich dieser Reiz nicht mit dem Lichtreiz, sondern ist in Abzug zu bringen. Liegt auch hier ein Widerspruch vor?

Hier hilft eine Überlegung, wie sie schon in einer vorhergehenden Arbeit²⁾ durchgeführt wurde und noch etwas zu ergänzen ist. Auch an eine Blutwirkung adaptiert sich das Auge sehr rasch; ein längere Zeit gleichmäßig unterhaltenes Druckphosphen verschwindet, um nach Aufheben des Druckes von einem Umschlag ins Gegenteil, einem kurzdauernden negativen Nachbild abgelöst zu werden; erst recht ist die Helligkeitsempfindung beim Einströmen des Blutes in das unbelichtete, durch allgemeinen Druck anämisierte Auge nur momentan. Diese Momentanadaptation ist, wie früher gezeigt wurde, als eine aktive Gegenwirkung vorzustellen, die in einer weiter zentral gelegenen Neuronenstation stattfindet. Sie bedeutet in erster Linie nicht eine Änderung in der Reaktion des Sehepithels, sondern einen Ausgleich der vom Sehepithel zu jener Neuronenstation geleiteten Erregung durch eine als Gegengewicht einsetzende Antagonistenerregung. Solange das Auge sich in funktioneller Hyperämie befindet, wird das Sehepithel schon dadurch in einem ziemlich hohen Erregungsgrad gehalten, der freilich nur physiologisch wirksam ist, für das Bewußtsein dagegen wie jede gleichmäßig anhaltende Reizwirkung durch den zentralen Ausgleich ziemlich unwirksam wird (Einstellung auf eine höhere physiologische Nulllinie). Wenn nun zu dieser Erregungsstufe ein Lichtreiz hinzukommt, so geschieht dasselbe, was sonst von einer lokalen Nacherregung des Sehepithels bekannt ist, die je nach der Belichtung als positives oder negatives Nachbild zum Bewußtsein kommt. Es darf nicht angenommen werden, daß dabei die bestehende Erregung oder Nacherregung mit einer Erregbarkeitsherabsetzung einhergehe, was zum Widerspruch mit den sonst bekannten physiologischen Tatsachen führen würde. Zur bildlichen Veranschaulichung der Verhältnisse kann es dienen, wenn wir uns an die Kontraktionen eines Muskels erinnern, der, wie zur Demonstration von Superposition und Tetanus experimentell gezeigt worden ist, von einer verschieden hohen, durch mechanische Unterstützung erteilten Basis aus seine Hubhöhe erreicht (v. Frey). Zwar ist die Gesamthubhöhe, von der Nulllinie des nicht unterstützten Muskels aus gerechnet, mit Unterstützung größer als ohne Unterstützung, aber die Erhebung über die jeweils erteilte Basis, die

¹⁾ W. A. Nagel, Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg. **34**, 285. 1904.

²⁾ Ebbecke, Über zentrale Hemmung und die Wechselwirkung der Sehfeldstellen. Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, 200. 1921.

physiologisch verschiebliche Nulllinie, die sie bildlich bedeutet, ist umso geringer, je höher bereits der Ausgangspunkt gelegen war. Und nur auf diese Erhebung kommt es für den Bewußtseinswert der optischen Erregung an. Mit anderen Worten, für den Bewußtseinswert einer optischen Erregung ist nicht die absolute Höhe der Erregung in den Reizrezeptoren maßgebend, sondern ihre Differenz, ihr Zuwachs oder ihre Verminderung, gegenüber dem vorher erreichten Erregungsgrad. So erklärt sich der sonst überraschende Befund von Kohlrausch¹⁾, daß das Auge von Tagtieren (Tauben und Hühnern) nach Hellaufenthalt stärkere, nach Dunkelaufenthalt schwächere elektrische Aktionsströme gibt. Der Sensibilisierung des Dunkelauges durch Sehpurpuransammlung steht die, in einem stäbchenlosen Auge nur allein zur Geltung kommende, in einem zapfenlosen Auge dagegen weniger wirksame, Veränderung der Erregungsbasis durch wechselnde Durchblutung gegenüber.

Damit ist, wie ich meine, das Hauptergebnis der vorliegenden Untersuchung erreicht. Es wird ein vasomotorischer Adaptationsmechanismus wahrscheinlich gemacht, der zu der physikalischen, pupillomotorischen Adaptation, der chemischen Adaptation durch Sensibilisierung und der nervösen Adaptation durch Antagonistenwirkung hinzukommt. Indem auf eine Sehepithelreizung die Aderhaut, ähnlich wie es von der Haut und anderen Organen her bekannt ist, mit einer teils reflektorisch, teils lokal bedingten, funktionellen capillaren Hyperämie reagiert, wird das Sehepithel auf eine höhere Erregungsbasis eingestellt, die als Ausgangspunkt für die weiteren Lichtreize dient, und wird ein lebhafterer Stoffwechsel ermöglicht, der das Sinnesepithel gegen eine sonst eintretende Lichtschädigung schützt. Vielleicht hat gerade diese, bei den Warmblütern soviel mehr entwickelte Blutversorgung des Epithels die bei den Fischen und Amphibien deutliche, bei Vögeln und Säugetieren fast oder ganz fehlende Reaktion der Zapfenverkürzung entbehrlich gemacht. In einem, bei Fehlen äußerer Reizung oder infolge künstlicher Bedingungen, schwächer durchbluteten Auge ist der Erfolg der Lichtreizung, auch bei geringerer absoluter Erregungshöhe, mit Irradiation und Blendungserscheinungen sehr viel eindringlicher.

Zusammenfassung.

Lokaler und allgemeiner Druck auf das Auge (Anwendung einer vor das Auge gesetzten Kapsel, in der der Luftdruck graduierbar und meßbar gesteigert wird,) ändert die Durchblutung des Auges und gestattet, mittels der entoptischen Methode einiges über das Verhalten

¹⁾ A. Kohlrausch, Die Netzhautströme der Wirbeltiere in Abhängigkeit von Wellenlänge und Adaptionszustand. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1918, S. 195.

der Gefäße und der Blutströmung im Augenhintergrund und über den Einfluß des Durchblutungsgrades auf das Sehen festzustellen.

Pulsierende Gefäßfigur, Druckphosphene, Papillenphosphene werden erörtert. Einige Nachwirkungen der Druckenämie und das subjektive Violettsehen und Blendungssehen bei mäßiger Anämisierung werden beschrieben.

Als Schlußfolgerungen ergeben sich: Die peripheren Gebiete der Netzhaut sind dauernd schwächer mit Blut versorgt als die zentralen. Für mechanische Reizung ist das Sehepithel verhältnismäßig wenig empfindlich, für Änderungen der Blutverteilung ist es sehr empfindlich. Anämie setzt die Erregungshöhe des Sehepithels herab, Hyperämie steigert sie. Je nach dem Grade der Durchblutung wird das Sehepithel auf eine bestimmte wechselnde Erregungshöhe eingestellt, die der Wirkung der Lichtreize als Basis dient (vasomotorischer Mechanismus der Adaptation).

Beiträge zur Physiologie der Leber.

I. Mitteilung.

Das Verhalten der Leber im Hungerzustande.

Von

P. Junkersdorf.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Bonn.)

(Eingegangen am 18. Oktober 1920.)

Die physiologische Bedeutung der Leber als der größten Anhangsdrüse des tierischen Organismus liegt einmal in der Aufgabe, die sie im allgemeinen Stoffwechselgeschehen und bei der Verdauung zu erfüllen hat, dann aber auch ganz besonders in der dominierenden Stellung, die sie im intermediären Stoffwechsel einnimmt.

Daraus ergibt sich, daß sie von jeher im Mittelpunkt der physiologischen und pathologischen Forschung gestanden hat, und daß die Schwierigkeiten, denen man bei der Untersuchung ihrer vielseitigen Funktionen begegnet, überaus groß sind. Mit Recht sagt Bunge¹⁾, daß „die Lebertätigkeit der schwierigste und verwickeltste Gegenstand der ganzen physiologischen Chemie ist“, und man muß Fischler²⁾ beipflichten, wenn er es als ein äußerst schwieriges Unternehmen hinstellt, „unsere Kenntnisse über die Leberphysiologie und Leberpathologie auch nur in den einfachsten Grundformen darzustellen“.

Im folgenden soll in verschiedenen Mitteilungen an der Hand eines größeren Tiermaterials das Verhalten der Leber im Hungerzustand und bei verschiedener Ernährung behandelt werden.

Im Verlauf von Stoffwechsellarbeiten über die Bildung der Kohlenhydrate im tierischen Organismus³⁾ hatten sich auffällige Unterschiede in dem Gewicht der Leber im Vergleich zum Gesamtkörpergewicht, im Verhältnis der Trockensubstanz zum Normalgewicht und im Glykogen- und Fettgehalt der Leber bei verschiedenen Versuchsbedingungen ergeben. Unter Berücksichtigung dieser Bedingungen lassen sich diese Unterschiede neben anderem sehr gut für die Beurteilung der Leber-

¹⁾ Bunge, Physiologie des Menschen. 2. Aufl. S. 437. 1901.

²⁾ F. Fischler, Physiologie und Pathologie der Leber nach ihrem heutigen Stande. Berlin 1916 (Springer).

³⁾ E. Pflüger und P. Junkersdorf, Über die Muttersubstanzen des Glykogens. Arch. f. d. ges. Physiol. **131**, 201. 1910. P. Junkersdorf, Über die Bildung der Kohlenhydrate aus Fett im tierischen Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. **137**, 269. 1910.

funktion und damit der Stoffwechselforgänge im Organismus überhaupt, sowohl unter normalen physiologischen Verhältnissen als auch unter besonderen pathologischen Zuständen verwerten.

Der Anführung des Tatsachenmaterials soll ein kurzer Überblick über Lebergröße bzw. -gewicht und über die chemische Zusammensetzung, soweit sie für unsere Zwecke in Frage kommt, der Übersichtlichkeit und des Vergleichs wegen vorangestellt werden.

Das Volumen der Leber steigt und fällt im allgemeinen mit dem Blutdruck¹⁾ und ist dieserhalb abhängig von den verschiedensten Einflüssen, insbesondere chemischen Agenzien.

Das Verhältnis der Leber zum Gesamtkörpergewicht ist bei den Herbivoren am geringsten, bei den Omnivoren am größten und ganz allgemeingültig bei größeren Tieren entsprechend kleiner.

Nach Vierordt²⁾ beträgt das mittlere Lebergewicht beim Menschen für den Mann 1579 g, für die Frau 1526 g. Rössle³⁾ gibt auf Grund von 102 Obduktionen an „Musterexemplaren“ von Soldaten während des Krieges, die durch Unfall, kleine Wunden, Selbstmord u. dgl. zugrunde gingen, 1772 g an; da das mittlere Körpergewicht 61,9 kg betrug, würde hiernach das mittlere Lebergewicht in Beziehung zum Gesamtkörpergewicht 2,8% ausmachen. Nach Frerichs⁴⁾ schwankt das relative Lebergewicht zwischen 2,5 und 4,2%. Bischoff⁵⁾ fand bei einem kräftigen Mann von 33 Jahren 2,3% des Körpergewichts. Nach Vierordt²⁾ ergibt sich bei Neugeborenen als Mittelwert 4,75%, bei Erwachsenen 2,75% und nach Cramer⁶⁾ bei Neugeborenen als Mittel aus drei Lebern 3,57% des Körpergewichts. — Bei Hunden findet Profitlich⁷⁾ bei Eiweiß-Fettfütterung einen Mittelwert von 3,5% (aus seinen vier Versuchen errechnet), Pavy⁸⁾ bei Fleischfütterung (nicht Mast!) aus 11 Versuchen durchschnittlich 3,3%, dagegen bei Kohlenhydratnahrung 6,4%. Die gleichen Werte gibt auch Schöndorff⁹⁾ an.

Bei Hunden macht sich nach Gerhartz¹⁰⁾ ebenfalls der Einfluß des Alters auf das Lebergewicht bemerkbar: das Lebergewicht beträgt am Ende der ersten Lebenswoche 3,9%, der zweiten 4,3%, der vierunddreißigsten 3,64%, des erwachsenen Hundes 2,65% des Körpergewichts. — Bei Kaninchen gibt Weinland¹¹⁾

1) E. Neubauer, Über die Wirkung antiglucosurischer Mittel und über Leberglucosurie. *Biochem. Zeitschr.* **43**, 355. 1912.

2) Vierordt, *Anatomisch-physiologische Tabellen*. Jena 1892. S. 20.

3) Rössle, Abhandlung: *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* in den Jahreskursen für ärztliche Fortbildung, 1919, Januarheft.

4) Frerichs, *Klinik der Leberkrankheiten* I, S. 18. 1858.

5) Bischoff, in: Voit, *Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung*. Leipzig 1881.

6) A. Cramer, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. *Zeitschr. f. Biol.* **24**, 67. 1888.

7) Profitlich, Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Leber. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **119**, 465. 1907.

8) Pavy, *Physiologie der Kohlenhydrate*. (Deutsch von K. Grube.) Leipzig u. Wien 1895 (Fr. Deuticke).

9) B. Schöndorff, Über den Maximalwert des Gesamtglykogengehaltes von Hunden. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **99**, 191. 1903.

10) H. Gerhartz, Über experimentelle Wachstumsstudien. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **135**, 160. 1910.

11) E. Weinland, *Physiologie der Leber*. Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen II, S. 425. 1907.

2,5—4,2% und für die Katze Böhm und Hoffmann¹⁾ 1,8—6,2% in Beziehung zum Gesamtkörpergewicht an.

Über den Wassergehalt der Leber finden sich nur wenige Angaben in der Literatur. Für den Menschen werden von Dennstedt und Rumpf²⁾ 74,6—79,8% angegeben. Bischoff³⁾ fand in dem schon oben angeführten Falle 69%, Bibra⁴⁾ bei einem Neugeborenen 80%, was dem erhöhten Wassergehalt des Gesamtorganismus entspricht. Aus Profitlichs⁵⁾ Versuchen errechnet, enthält die Ochsenleber 71,66%, die Hundeleber bei animalischer Nahrung im Mittel aus drei Versuchen 71,37%. Voit⁶⁾ gibt für die Hundeleber 72,45% an.

Der Gesamtaschegehalt wurde beim Menschen zu 1,1—1,4% der frischen Leber bestimmt⁷⁾.

Der Gesamtstickstoffgehalt der glykogen- und aschefreien Hundeleber ist von Profitlich⁵⁾ im Mittel zu 15,49% angegeben worden und das Verhältnis N : C, der sog. Fleischquotient, beträgt nach demselben Autor bei der Hundeleber 1 : 3,21, bei der Ochsenleber 1 : 3,12.

Nähere Angaben über die Art und Menge der in der Leber vorkommenden Eiweißstoffe und deren Abbauprodukte interessieren in diesem Zusammenhang nicht.

Was den Glykogengehalt der Leber betrifft, so lassen sich allgemeingültige Mittelwerte überhaupt nicht angeben; man findet in der Leber als dem Hauptbildungsort und Depot immer Glykogen. Die Menge desselben schwankt aber bei den verschiedenen Tierarten wie auch bei Individuen derselben Art in sehr weiten Grenzen. Sie ist von den verschiedensten Bedingungen abhängig und kann — um nur ein Beispiel anzugeben — beim Frosch bis zu 50% der Trockensubstanz betragen⁸⁾.

Was die Verteilung des Glykogens in der Leber angeht, so gehen die Ansichten hierüber auseinander. Kütz⁹⁾ (Hund) und Cramer¹⁰⁾ (Meerschweinchen, Kaninchen, Frosch, Hahn), sowie Seegen und Kratschmer¹¹⁾ (Kalb) nehmen an, daß die Verteilung wenigstens annähernd gleich ist; wenn auch die beobachteten Unterschiede, besonders bei kleinen Tieren, gering sind, so betragen sie doch in einem Versuch von Kütz bis zu 11,9%.

¹⁾ Böhm und Hoffmann, Beiträge zur Kenntnis des Kohlenhydratstoffwechsels. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 8, 271. 1878.

²⁾ Dennstedt und Rumpf, Weitere Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes und verschiedener menschlicher Organe. Zeitschr. f. klin. Med. 1907.

³⁾ Bischoff, l. c.

⁴⁾ Bibra, Chemische Fragmente über die Leber. Braunschweig 1849.

⁵⁾ Profitlich, l. c.

⁶⁾ C. v. Voit, Gewichte der Organe eines wohlgenährten und eines hungernden Hundes. Zeitschr. f. Biol. 30, 510. 1894.

⁷⁾ Vierordt, l. c.

⁸⁾ M. Bleibtreu, Über Reservestoffe im tierischen Organismus, insbesondere über die in der Leber angehäuften Reservestoffe der Greifswalder Herbstfrösche im Jahre 1907. Sonderabdruck der Mitteilungen aus dem naturwissenschaftlichen Verein für Neupommern und Rügen. Greifswald 1908.

⁹⁾ R. Kütz, Zur quantitativen Bestimmung des Glykogens. Zeitschr. f. Biol. 22, 161. 1886.

¹⁰⁾ Cramer, l. c.

¹¹⁾ J. Seegen und F. Kratschmer, Über Zuckerbildung in der Leber. Arch. f. d. ges. Physiol. 22, 223. 1880.

Lesser¹⁾ findet bei Fröschen nahezu gleiche Verteilung auf den rechten und linken Leberlappen.

Auch Grube²⁾ kommt auf Grund von fünf eigens zu diesem Zwecke an Hunden angestellten Versuchen zu dem Resultat, „daß das Glykogen in dem eigentlichen Lebergewebe gleichmäßig verteilt ist“ und „daß etwaige Differenzen von dem größeren oder geringeren Gehalt des untersuchten Abschnittes an Bindegewebe abhängen“. Der größte Unterschied zwischen den aus den einzelnen Teilen der Leber gewonnenen Glykogenmengen betrug in einem Versuche 5,4%, meist aber nicht mehr als 1%. Schöndorff³⁾ kommt bei auf Glykogen gemästeten Hunden zu einem gleichen Resultat.

Im Gegensatz hierzu wird von Palesco⁴⁾ angegeben, daß das Glykogen in der Hundeleber ohne Regel verschieden auf die verschiedenen Lappen verteilt sei. Nach Macleod und Pearce⁵⁾ weist der Glykogengehalt der einzelnen Lappen der Hundeleber Differenzen bis zu 5% auf, wobei Analysenfehler und wechselnder Blut- und Bindegewebsgehalt zu berücksichtigen seien. Für die Schildkrötenleber geben Schöndorff und Grebe⁶⁾ beträchtliche Unterschiede in der Glykogenverteilung an. Bei sieben Tieren fanden sie in keinem Falle die Glykogenmenge im rechten und linken Leberlappen gleich verteilt, dagegen Unterschiede, die zwischen 8 und 32% schwankten. Versuche von Meixner⁷⁾, der Stücke aus beiden Leberlappen beim Menschen untersuchte, sprechen dafür, daß bei raschem Glykogenverbrauch dies nicht in allen Teilen der Leber gleich erfolgt.

Hieraus geht hervor, was hier schon betont werden soll, daß bei der experimentellen Forschung, die die Glykogenbildung in der Leber sich zur Aufgabe macht, insbesondere bei Durchströmungsversuchen am überlebenden Organ mit Differenzen im Glykogengehalt der verschiedenen Leberlappen gerechnet werden muß.

Ebenso wie Glykogen kann auch Fett innerhalb sehr weiter Grenzen in der Leberzelle auftreten, so daß auch hier ein verallgemeinerndes zahlenmäßiges Festlegen nicht angängig ist. Einige diesbezügliche Literaturangaben seien hier angeführt. Für die menschliche Leber findet sich bei Dennstedt und Rumpf⁸⁾ als Höchstwert 4,3%, bei Noël Paton⁹⁾ etwa 3% des Gesamtlebergewichts

¹⁾ E. Lesser, Die Mobilisierung des Glykogens. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 341.

²⁾ C. Grube, Verteilung des Glykogens in der Leber. Arch. f. d. ges. Physiol. **107**, 483. 1905.

³⁾ B. Schöndorff, Über den Maximalwert usw. l. c.

⁴⁾ N. C. Palesco, Compt. rend. de la soc. de biol. **74**, 627/630; zit. nach Malys Jahresber. f. Tierchemie **43**, 412. 1913.

⁵⁾ J. J. R. Macleod and R. G. Pearce, Studies in experimental glycosuria (VI). The distribution of glycogen over the liver under various conditions; post mortem glycogenanalysis. Amer. Journ. of Physiol. **27**, 4, S. 341.

⁶⁾ B. Schöndorff und F. Grebe, Zur Frage der Glykogenbildung aus Formaldehyd. Arch. f. d. ges. Physiol. **138**, 525.

⁷⁾ Carl Meixner, Das Glykogen der Leber bei verschiedenen Todesarten. Separatabdruck aus „Beiträge zur gerichtlichen Medizin“ Bd. I. Leipzig u. Wien 1911.

⁸⁾ Dennstedt und Rumpf, l. c.

⁹⁾ Noël Paton, Über die Beziehung der Leber zu den Fetten. Journ. of Physiol. **19**, 167. 1896.

angegeben. Nach Hari¹⁾ beträgt der Fettgehalt 4%. Nagamisch Shibata und Shigekiga Endo²⁾ geben als Durchschnittswert von Menschenlebern bei histologischer Unterscheidung von drei Graden an:

Grad I gering — Fettgehalt	. 2,726%	} der frischen Leber
Grad II mäßig — Fettgehalt	. 3,673%	
Grad III reichlich — Fettgehalt	8,376%	

Möckel³⁾ findet beim Hund bei einem Fettgehalt des Gesamttiers von 25,97% für die Leber 13,37% des feuchten Organs und Profitlich⁴⁾ bei Hunden, die mit animalischer Kost gefüttert, als Mittelwert aus drei Lebern (berechnet nach seinen Angaben) 13,03% der Trockensubstanz. Aus Versuchen von Seitz⁵⁾ an Enten nach Fleischfütterung berechnet sich der Fettgehalt der Leber bei einem Tier auf 21,22% der Trockensubstanz.

Die übrigen in geringer Menge in der Leber noch vorkommenden Substanzen sind in diesem Zusammenhang nicht von Belang und werden deshalb hier nicht weiter berücksichtigt.

Wie aus dieser Übersicht zu ersehen, schwanken die Angaben über die chemische Zusammensetzung der Leber nicht nur bei den verschiedenen Tierarten, sondern auch bei Versuchstieren derselben Art in ziemlich beträchtlichen Grenzen. Dies gilt nicht nur für Glykogen und Fett, die als nicht wesentliche Bestandteile der lebendigen Zellsubstanz — als Reservestoffe — in der Leber vorkommen und die als solche schnell und bedeutend ab- und zunehmen können, sondern auch für den Wassergehalt resp. die Trockensubstanz. Dadurch bedingt wird natürlich auch das absolute und relative Gewicht der Leber großen Schwankungen unterworfen sein.

Es ist ohne weiteres klar, daß der Ernährungszustand und, wie wir sehen werden, nicht nur die Menge, sondern vor allen Dingen auch die Art der voraufgegangenen Nahrung von wesentlichem Einfluß auf diese Verhältnisse sein werden, und es erscheint uns deshalb angebracht, diese für die allgemeine Stoffwechselfysiologie so wichtige Frage eingehender zu klären und die Bedingungen zu ergründen, die das verschiedene Verhalten der Leber unter bestimmten physiologischen und pathologischen Zuständen uns verständlich machen.

Die Versuchstiere waren Hunde verschiedener Rasse, verschiedenen Alters und Geschlechts. Was die Methode der Untersuchung angeht, so sei erwähnt, daß, um postmortale Veränderungen der Organbestand-

¹⁾ Paul Hari, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin 1918 (Springer).

²⁾ Nagamisch Shibata und Shigekiga Endo, Vergleichende histologische und chemische Untersuchungen über den Fettgehalt innerer Organe. Biochem. Zeitschr. **37**, 399. 1907.

³⁾ K. Möckel, Der Gesamtfettgehalt und die Fettverteilung im Körper eines fetten Hundes. Arch. f. d. ges. Physiol. **108**, 189. 1905.

⁴⁾ Profitlich, l. c.

⁵⁾ W. Seitz, Die Leber als Vorratskammer für Eiweiß. Arch. f. d. ges. Physiol. **111**, 309. 1906.

teile usw. auszuschalten, Wert auf größtmögliche Schnelligkeit bei den erforderlichen Manipulationen (Präparation, Wägungen u. a. m.) gelegt wurde. Die Bestimmung des Glykogengehaltes erfolgte unter Beobachtung aller analytischen Kautelen, nach der von Pflüger ausgearbeiteten Glykogenanalyse. Die Trockensubstanz der Leber wurde bei 110° im Thermostat bestimmt; die geringfügige Fehlerquelle, die in einer evtl. unbedeutenden Acroleinbildung besteht, ist für den gewollten Zweck belanglos. Der Fettgehalt wurde durch Extraktion der Trockensubstanz mit Äther im Soxhletschen Apparat bestimmt. Die Fehlerquelle, die hierbei einmal in der Mitberechnung der ätherlöslichen Extraktivstoffe und andererseits in der nicht restlosen Erfassung der Gesamtmenge liegt, ist für die Beurteilung des Ergebnisses in unserem Falle von nur geringer Bedeutung.

Die Leber im Hungerzustande.

Da, wie oben dargelegt, von einer verallgemeinernden konstanten Zusammensetzung der Leber der individuellen Unterschiede wegen nicht ausgegangen werden kann, erscheint es zweckmäßig, um eine Grundlage für die Beurteilung der Leberfunktion bei bestimmter Ernährung zu erhalten, zunächst das Hungertier, bzw. das Verhalten der Leber im Hunger näher zu untersuchen. Die Ergebnisse unserer diesbezüglichen Versuche sollen in Form einer Übersichtstabelle den theoretischen Erörterungen vorangestellt werden.

Tabelle der Hungerversuche.

Nr.	Gewicht bei Beginn des Versuches kg	Gewicht vor der Tötung kg	Gewichtsverlust während der eiltägigen Hungerperiode %	Leberprozent des Körpergewichtes	Trockenzustand der Leber in Prozenten	Glykogengehalt		Fettgehalt der Leber auf Trockensubstanz berechnet %	Bemerkungen
						der Leber %	der Muskeln %		
95	6,6	5,4	18,18	2,5	—	0,13	0,18	—	Das Genauere über die Versuchsprotokolle usw. s. unsere Arbeit Arch f. d. ges. Physiol. 131 , 201.
96	5,1	3,9	23,52	2,5	—	0,08	0,08	—	
97	12,4	10,5	15,32	3,04	29,9	1,48	0,53	14,76	
98	11,3	9,2	18,58	3,2	28,8	0,49	0,38	15,41	
99	12,7	10,5	17,32	2,6	29,9	0,65	0,35	16,62	
100	7,0	5,7	18,57	2,6	—	0,09	0,21	—	
101	8,7	7,0	19,54	2,2	36,66	0,37	0,27	11,97	
102	6,5	5,7	12,30	2,2	—	0,14	0,11	—	
103	3,8	3,0	21,04	3,7	—	0,19	0,29	—	
104	7,1	5,7	19,70	2,6	—	0,75	0,33	—	
105	7,5	6,0	20,00	2,9	27,5	0,18	0,31	16,09	
106	5,4	4,0	25,9	3,4	—	1,12	0,12	—	
107	21,7	18,2	16,12	3,0	30,0	1,74	0,32	12,55	
108	12,9	10,5	19,37	2,3	39,9	1,17	0,46	15,63	
109	7,7	5,8	24,6	2,7	32,8	0,27	0,22	18,3	
Mittel:			19,33	2,7	30,93	0,59	0,21	15,36	

Die Versuchstiere hungerten 11 Tage. Die vorausgegangene Ernährung war unbekannt. Die Tiere boten keinerlei Krankheitssymptome, und nach der Tötung keinen pathologischen Organbefund. Der Ernährungszustand bei Beginn des Versuches war ein sehr verschiedener, das Gewicht bei Beginn und am Ende der Hungerperiode ist aus der Tabelle zu ersehen.

Der Gewichtsverlust der Tiere betrug in den 11 Tagen im Durchschnitt 19,33% des Anfangsgewichtes, er war bei den kleinsten Tieren am größten.

Bei Hund 103	betrug er bei 3,8 kg	Anfangsgewicht	21,04 %
„ „ 96	„ „ „	5,1 „	23,52 %
„ „ 106	„ „ „	5,4 „	25,9 %

Beim schwersten Tier mit einem Anfangsgewicht von 21,7 kg betrug er dagegen nur 16,12%. Doch läßt sich dies bei unseren 15 Versuchen nicht verallgemeinern; Hund 102, eines der kleineren Tiere mit 6,5 kg Anfangsgewicht, verlor am wenigsten, nämlich 12,3%.

Wir finden damit in unseren Versuchen bestätigt, daß im Hungerzustand im allgemeinen kleinere Tiere entsprechend ihrem größeren Energieverbrauch stärker an Gewicht abnehmen als größere.

Ganz allgemeingültig ist fernerhin, wie dies besonders durch längerdauernde Hungerversuche anderer Autoren festgestellt wurde, daß mit der Dauer der Karenz das Gewicht stetig aber verschieden schnell abnimmt, entsprechend dem Vorrat an Reservematerial, und weiterhin, daß der maximale prozentuale Gewichtsverlust auch hierbei individuell verschieden groß ist bei verschieden lang ausgedehnter Hungerperiode. Beim Hund wurden, um nur ein paar Beispiele anzuführen, Gewichtsabnahmen bis zu 63% bei 117 Tage langem Hungern beobachtet¹⁾, und beim Menschen (Hungerkünstler Succi) 22,7% nach 30tägigem Hungern²⁾. Auf die diesbezüglichen Verhältnisse bei anderen Tierarten soll hier nicht eingegangen werden.

Die Abnahme der einzelnen Organe im Hungern ist systematisch noch wenig untersucht. Die wichtigsten der hierüber existierenden Untersuchungen finden sich in einer Zusammenstellung bei Brugsch³⁾. Hiernach gehört die Leber zu den Organen, die am meisten abnehmen. Wir sahen bereits, daß das mittlere Lebergewicht beim Hund in bezug

¹⁾ Paul Howe, H. A. Matill and P. B. Hawk, Fasting Studies VI. Distribution of nitrogen during a fast of one hundred and seventeen days. Journ. of biolog. chim. **11**, 103. 1912.

²⁾ Luciani, Das Hungern. Studien und Experimente an Menschen. Übersetzt von M. O. Fränkel. Hamburg u. Leipzig 1890.

³⁾ Brugsch, Th., Der Hungerstoffwechsel. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. Herausgeg. von Carl Oppenheimer. Bd. IV, I. Teil, S. 285

auf das Gesamtkörpergewicht normalerweise beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist. Trotzdem halten wir uns, um einen Vergleichswert zur Beurteilung unserer Hungerversuche zu erhalten, mit Pflüger für berechtigt, den von Pavy, der die umfangreichsten Untersuchungen in dieser Hinsicht anstellte, am Hunde bei animalischer Kost (nicht Mast!) ermittelten Wert von 3,3%, den auch Schöndorff bestätigt fand, als mittleren „Normalwert“ in Anrechnung zu setzen. Hiernach würde das relative Lebergewicht in unseren Hungerversuchen beträchtlich abgenommen haben, es beträgt im Durchschnitt aus den 15 Versuchen nach den 11 Hungertagen nur noch 2,7% des Körpergewichts; es hat mithin um 18,18% abgenommen.

Des weiteren ergibt ein Blick auf die Übersichtstabelle, daß der Lebergewichtsverlust nicht dem allgemeinen Körpergewichtsverlust zu entsprechen braucht, resp. diesem parallel geht, sondern ebenfalls individuell stark variiert.

Bei länger dauerndem Hungern kann das Gewicht noch viel stärker sinken. So fand Pflüger¹⁾ beim Hunde nach 28tägiger Karenz nur noch 1,5% und Schöndorff²⁾ nach 28tägiger 1,94%. — Aus einem Hungerversuch von 22 Tagen von Voit³⁾ berechnet sich 2,65% für die Hundeleber. Külz⁴⁾ beobachtete bei Karenz und gleichzeitiger, starker Anstrengung 2,1%. Andererseits fand aber auch Pflüger¹⁾ beim Hund nach 78 Hungertagen noch 3,1% und wir nach 11 Tagen in 1 Fall noch 3,7% des Körpergewichtes, also Werte, die den als Normalwert angenommenen von Pavy von 3,3% beträchtlich übertreffen.

Diese Unterschiede in der Abnahme des Lebergewichtes wie auch des Gesamtkörpergewichtes sind sicher außer durch die Körpergröße und Oberfläche durch Einflüsse des Alters, des Geschlechts, der Rasse, der Lebensweise (Arbeit) u. a. m. bedingt. Vornehmlich ist aber dafür, wie schon erwähnt und wie wir in einer späteren Mitteilung — Versuche mit bestimmter Ernährung — noch begründen werden, insbesondere bezüglich des Verhaltens der Leber, die Menge und vor allem die Art der vorausgegangenen Nahrung verantwortlich zu machen. Dies geht auch aus Beobachtungen von Hoppe-Seyler⁵⁾ am Menschen hervor.

¹⁾ E. Pflüger, Über den Einfluß einseitiger Ernährung oder Nahrungsmangels auf den Glykogengehalt des tierischen Körpers. Arch. f. d. ges. Physiol. **119**, 117. 1907.

²⁾ B. Schöndorff, Über den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Arch. f. d. ges. Physiol. **67**, 438. 1897.

³⁾ Voit, l. c.

⁴⁾ E. Külz, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Festschrift der medicin. Fakultät zu Marburg zu Karl-Ludwigs 50jähriger Doktorjubelfeier. S. 100. Tab. XVI. Marburg 1890 (Universitätsdruckerei).

⁵⁾ G. Hoppe-Seyler, Über Lebererkrankungen und ihre Behandlung unter dem Einfluß der Kriegsverhältnisse. Med. Klin. 1919, Nr. 44, S. 1105.

Unter Ausschluß von Fällen, wo die Leber pathologisch verändert war, hat Hoppe-Seyler eine Zusammenstellung des Gewichtes der Leber bei Soldaten in den Kriegsjahren gemacht, die die Abhängigkeit des Lebergewichtes von der Ernährung dartun soll. Eine Gegenüberstellung der in den Jahren 1913, 1914 und 1915 ermittelten Werte mit den Zahlen der Jahre 1916, 1917 und 1918, wo die Rationierung vollständig durchgeführt war, ergibt im allgemeinen eine deutliche, wenn auch nicht stark ausgeprägte Abnahme des Lebergewichts: die Mittelwerte liegen unter den von Vierordt¹⁾ und Rössle²⁾ angegebenen.

Die Literaturangaben über den Wassergehalt der Leber im Hunger sind dürftig. Bei Tauben fand Lukjanow³⁾ eine Wasserabnahme. Was den Hund betrifft, so gibt Voit⁴⁾ nach 22 Hungertagen 70,37% an, im Vergleich mit dem von ihm ermittelten Normalwert von 72,45% und dem von Profitlich⁵⁾ festgestellten von 71,37%, also eine, wenn auch geringe Abnahme. Wir fanden als Durchschnittswert nach 11 Hungertagen 69,07%, mithin einen stärkeren Wasserverlust. Hofmann⁶⁾ stellt nach 38 Hungertagen 71,33%, also einen fast normalen Wert fest. Im Gegensatz hierzu beobachtete Voit⁷⁾ bei einer Katze nach 13tägigem Hungern eine Wasserzunahme in der Leber. Auch beim Hunde wurde eine Zunahme des Wassergehaltes der Leber erwiesen, doch scheinen uns die hierfür in der Literatur angeführten Beispiele nicht ganz einwandfrei: Bei dem infolge unzureichender Nahrung und starker Arbeit schließlich am 47. Tage verhungerten Hunde von Schulz⁸⁾ enthielt die Leber zwar 75,37% Wasser, aber der Hund war krank, wie nach dem bei der Sektion in den unteren Lungenlappen stark ausgeprägtem Ödem wohl anzunehmen ist. Auch der Hund von Schöndorff⁹⁾ kann unseres Erachtens in dieser Beziehung nicht verwertet werden (Wassergehalt der Leber 74,08%), denn da das Tier längere Zeit mit Schilddrüse gefüttert wurde, ist ein spezifischer Ein-

1) Vierordt, l. c.

2) Rössle, l. c.

3) v. Lukjanow, Über den Gehalt der Organe und Gewebe an Wasser und an festen Bestandteilen bei hungernden und durstenden Tauben im Vergleich zu dem diesbezüglichen Gehalt bei normalen Tauben. Zeitschr. f. physiol. Chemie **13**, 339. 1889.

4) C. v. Voit, l. c.

5) Profitlich, l. c.

6) F. Hofmann, Der Übergang von Nahrungsfett in die Zellen des Tierkörpers. Zeitschr. f. Biol. **8**, 171. 1872.

7) C. v. Voit, Über die Verschiedenheit der Eiweißzersetzung beim Hungern. Zeitschr. f. Biol. **2**, 307. 1866.

8) N. Schulz, Über die Verteilung von Fett und Eiweiß beim mageren Tier, zugleich ein Beitrag zur Methode der Fettbestimmung. Arch. f. d. ges. Physiol. **66**, 145. 1897.

9) B. Schöndorff, Über den Einfluß der Schilddrüse usw. l. c.

fluß auf den Wasserhaushalt des Organismus nicht auszuschließen, zumal neuerdings von Grafe¹⁾ angegeben wird, daß die Thyroidea nicht nur die Intensität der Verbrennungsprozesse, sondern auch den intracellulären Wasserstoffwechsel beherrscht. Nun ist allgemein bekannt und durch eine Reihe von einwandfreien Untersuchungen erwiesen, daß im allgemeinen bei Hunger und reduziertem Ernährungszustand gewisse Organe wasserreicher sind. So stellte schon 1878 Chossat²⁾ beim Kaninchen bezüglich des Wassergehaltes des Rückenmarks, der Knochen und des Fettgewebes eine Wasserzunahme fest. Zuntz³⁾ fand bei Kälbern, die in ihrem Ernährungszustand herabgekommen, das Knochenmark „ganz ungewöhnlich wasserreich“, und Bozenraad⁴⁾ kommt auf Grund von Untersuchungen am Menschen, gesunden wie kranken, zu dem Resultat, daß speziell das Fettgewebe an der Wasserbereicherung der Organe in Zuständen von Unterernährung wesentlichen Anteil habe. Er konnte allerdings keine Gesetzmäßigkeit bezüglich des relativen Wassergehaltes des Fettpolsters verschiedener Regionen feststellen, wohl aber fand er, daß das Fettgewebe gut ernährter fettreicher Individuen wesentlich wasserärmer war als das von abgemagerten, kachektischen Personen. Was nun den Wassergehalt der Leber in unseren Versuchen am Hunde betrifft, so steht einem Wasserwert von durchschnittlich 69,07% ein Durchschnittsfettgehalt von 15,36% gegenüber, also einem niedrigen Wassergehalt ein relativ hoher Fettgehalt. Auch in anderen, später zu veröffentlichenden Versuchen haben wir diese Beobachtung in noch ausgesprochenerem Maße gemacht. Es besteht also in der Leber hiernach ein gewisser Antagonismus zwischen dem Fett- und Wassergehalt.

Dies würde den Befunden von Bozenraad⁴⁾ insofern widersprechen, als gerade das Fett bei der Wasserretention wesentlich im Spiele sein soll, andererseits aber mit seinen Beobachtungen in der Hinsicht übereinstimmen, daß das Fettgewebe gut ernährter fettreicher Individuen wesentlich wasserärmer als das von abgemagerten Personen gefunden wurde, worin ja ebenfalls der Antagonismus zwischen Fett- und Wassergehalt zum Ausdruck kommt.

Vielleicht liegen die Verhältnisse so, daß in kurz dauernden Hungerversuchen der Organismus und wahrscheinlich auch die Leber zunächst alle Stoffe bis zu einem gewissen Grade einschmilzt, also auch Wasser verliert, bei längerer Inanition dagegen infolge Fett-

¹⁾ E. Grafe, Konstitutionelle Fettsucht. Wiener Arch. f. klin. Med. **133**, Heft 1/2.

²⁾ Chossat, Sur l'inanition 1888, zit. nach Bozenraad s. u.

³⁾ Zuntz, s. Magnus-Levy, Physiologie des Stoffwechsels in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Bd. I, S. 446. 1906.

⁴⁾ Bozenraad, O., Über den Wassergehalt des menschlichen Fettgewebes unter verschiedenen Bedingungen. Arch. f. klin. Med. **103**, 120.

schwundes der Wassergehalt aber wieder zunimmt. In dieser Beziehung liegen aber, soweit uns bekannt, wenigstens für das Verhalten der Leber bisher keine Beobachtungen vor. Durch die bei lang dauernder Karenz festgestellte Wasserretention wird möglicherweise bis zu einem gewissen Grade rein physiologisch der Gesamtstoffwechsel infolge einer geringeren Konzentration der Nährstofflösungen auf einem niedrigeren Niveau gehalten und dadurch einem zu schnellen Verbrauch der Reservestoffe vorgebeugt. Pathologisch kann natürlich die Wasseranreicherung durch die verschiedensten Faktoren bedingt sein, es sei nur an das Kriegsödem bei dieser Gelegenheit erinnert.

Daß die Leber im Hunger ihr Glykogen am ehesten einbüßt, ist eine längst bekannte Tatsache, andererseits steht aber auch fest, daß sie durch noch so langes Hungern nicht glykogenfrei gemacht werden kann. Schon Aldehoff¹⁾, der Versuche an Fröschen, Kaninchen, Katzen und Pferden anstellte, und späterhin Athanasiu²⁾ erbrachten hierfür den Beweis. Letzterer fand nach dem Winterschlaf noch beträchtliche Mengen Glykogen bei Fröschen. Vor allem war es aber Pflüger, der bei Hunden nach lang dauernden Hungerperioden noch reichliche Mengen von Glykogen in der Leber nachweisen konnte. Er fand bei dem Hund mit 28 Hungertagen noch 4,8%³⁾, bei einem anderen nach 73 Tagen noch 1,2%⁴⁾.

Bei unseren 15 Versuchstieren fanden wir nach der 11 tägigen Hungerperiode im Mittel noch 0,59%. Hierunter waren 4 Tiere (Hund 97, 106, 107, 108), die noch mehr wie 1%, nur 2, die weniger wie 0,1% (Hund 96 und 100) Glykogen in der Leber aufwiesen. Auch hier machen sich wieder in auffälliger Weise die individuellen Unterschiede bemerkbar. Da die Hunde unter sonst denselben Versuchsbedingungen standen, so können vornehmlich nur die voraufgegangenen Ernährung, resp. der Ernährungszustand hierfür verantwortlich gemacht werden. Nun findet sich, wie ebenfalls aus unseren Versuchen hervorgeht, auch nach längerem Hungern in der Muskulatur oft ein prozentisch ebenso hoher und höherer und der Gesamtmenge nach viel beträchtlicherer Glykogengehalt als in der Leber, so daß der Schluß zulässig ist, daß der Muskel im Hunger sein Glykogen, wenn auch in geringen Mengen, viel zäher zurückbehält als die Leber. So überwiegt bei Hund 95, 100, 103 und 105, wie aus der Tabelle ersichtlich, der Glykogengehalt der Muskulatur über den der Leber nicht nur auf die Gesamt-

¹⁾ G. Aldehoff, Über den Einfluß der Karenz auf den Glykogenbestand von Muskel und Leber. *Zeitschr. f. Biol.* **25**, 137. 1888.

²⁾ J. Athanasiu, Über den Gehalt des Froschkörpers an Glykogen in den verschiedenen Jahreszeiten. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **74**, 561. 1899.

³⁾ E. Pflüger, Über den Glykogengehalt der Tiere im Hungerzustand. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **91**, 119. 1902.

⁴⁾ E. Pflüger, Über den Einfluß einseitiger Ernährung usw. I. c.

muskulatur berechnet, sondern auch dem Prozentgehalt nach. Man darf hiernach wohl annehmen, daß in diesen Fällen bei längerem Hungern Muskelglykogen mobilisiert und von der Muskulatur her in die Leber einwandert, um von dort als Sammelreservoir aus im Blut zu dem Ort des unbedingt notwendigen Verbrauches in Form von Traubenzucker hintransportiert zu werden. Darin würde neben anderem die eminente Bedeutung der Leber als Regulierungsorgan für den intermediären Stoffwechsel zum Ausdruck kommen, die darin liegt, daß sie in dieser Weise im Hunger den Blutzuckergehalt zu regulieren vermöchte. Versuche von Böhm und Hoffmann¹⁾, welche nach Durchschneidung resp. Stichverletzung des Rückenmarks eine Anhäufung von Glykogen in der Leber konstatieren konnten, machen es wahrscheinlich, daß diese regulierende Funktion der Leber auf einen direkten oder indirekten Einfluß des Zentralnervensystems zurückzuführen ist. Man wird aber auch mit Fischler²⁾ annehmen dürfen, „daß außer den rein nervösen Regulationen auch noch rein chemische bestehen im Sinne eines Ausgleiches entsprechend dem Verbrauch“, wenn wir auch einstweilen hierüber uns noch keine rechte Vorstellung machen können.

Von anderer Seite liegen nun auch Versuche vor, welche beweisen sollen, daß Glykogen im Hunger in der Leber neugebildet wird, doch sind die bisher dafür angeführten Versuche unseres Erachtens nicht vollkommen beweiskräftig. Nebelthau³⁾ fand bei Hühnern, daß die Zufuhr von Chloralhydrat nach 6tägigem Hungern eine Anhäufung von Glykogen in der Leber zur Folge hat; auf Grund eines Versuches, bei dem das Chloralhydrat auch eine Anhäufung in der Muskulatur aufwies, glaubt er annehmen zu dürfen, daß das Glykogen unter der Einwirkung des Chloralhydrats neugebildet sein müsse, obschon es in Wirklichkeit doch wohl nur vor dem Abbau bewahrt wurde; zudem wurden von anderer Seite, von Hergenhahn⁴⁾ und Aldehoff⁵⁾ an Hühnern nach ebenfalls 6—10tägiger Karenz fast annähernd so hohe Muskelglykogenwerte ohne Chloralhydratgabe gefunden. Aus den Versuchen von Nebelthau kann mithin keinesfalls der Schluß gezogen werden, daß das Chloralhydrat und andere daraufhin von ihm untersuchte chemische Agenzien eine Neubildung von Glykogen anzu-

¹⁾ Böhm und Hoffmann, Beiträge zur Kenntnis des Kohlenhydratstoffwechsels. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 8, 375. 1878.

²⁾ Fischler, l. c.

³⁾ E. Nebelthau, Zur Glykogenbildung in der Leber. Zeitschr. f. Biol. 28, 138. 1891.

⁴⁾ E. Hergenhahn, Über den zeitlichen Verlauf der Bildung resp. Anhäufung des Glykogens in der Leber und den willkürlichen Muskeln. Zeitschr. f. Biol. 27, 215. 1890.

⁵⁾ G. Aldehoff, Über den Einfluß der Karenz. l. c.

regen in stande sind, höchstens, daß sie einen Transport von Glykogen aus der Muskulatur in die Leber veranlassen, Glykogen mobilisieren. Auch die von Dr. Vogelius an Kaninchen, die durch Strychnintetanus „glykogenfrei“ gemacht waren, angestellten Versuche, über die Zuntz¹⁾ in der Berliner physiologischen Gesellschaft berichtete, sind kein einwandfreier Beweis für eine Neubildung von Glykogen in der Hungerleber. Dagegen sprechen einmal die so geringe absolute Gesamtmenge (0,3—0,4 g!), dann aber auch die Mängel der damals gebräuchlichen Glykogenanalyse bei Bestimmung so winziger Mengen und vor allem auch dieselben Gründe, die bei dem Nebelthauschen Versuchen angegeben wurden, mit denen sie, was die Versuchsanordnungen angeht, im übrigen übereinstimmen. Was die diesbezüglichen Versuche von Külz²⁾ an Hühnern angeht, so sei auf die eingehende Kritik derselben von Pflüger³⁾ hingewiesen, der auf Grund eigener Versuche an Hühnern damals zu dem gerade entgegengesetzten Resultat kam, „daß das Glykogen bei fortgesetzter Nahrungsentziehung, sowohl in der Leber als auch in den Muskeln stetig abnimmt“. Wenn nun auch im Tierexperiment bisher kein einwandfreier, vollkommen eindeutiger Beweis für eine Neubildung von Glykogen im Hunger erbracht ist, so kann man doch nicht umhin, eine solche anzunehmen, einmal, weil, wie bekannt, auch nach den längst dauernden Hungerperioden immer noch Glykogen gefunden wird, dann aber auch deshalb, weil eine vollkommene Erschöpfung der Kohlenhydratvorräte unweigerlich zum Tode führen würde. Für eine Neubildung sprechen von unseren Versuchen diejenigen, wo bei relativ hohem Leberglykogengehalt nur Spuren von Glykogen in den Muskeln gefunden wurde. In diesen kann nach Verbrauch des Glykogens eine Einwanderung in die Leber nicht mehr stattfinden, so daß eine Neubildung außer Zweifel steht.

Die Verhältnisse werden wahrscheinlich so liegen, daß beide Möglichkeiten, sowohl die Einwanderung wie die Neubildung nacheinander realisiert sind. Ist durch eine mehr oder weniger lange Hungerperiode der Glykogenbestand der Leber als Reservoir erschöpft, so wird bei noch vorhandenem Vorrat von Muskelglykogen zunächst dieses mobilisiert und zur Leber wandern. Ist dagegen kein Vorrat an Muskelglykogen vorhanden, was wesentlich durch den Ernährungszustand bedingt sein wird, — kurz, ist alles Reservglykogen verbraucht, wie dies bei sehr lang dauernden Hungerversuchen

¹⁾ N. Zuntz, Sitzung der Berliner physiologischen Gesellschaft v. 3. III. 1893.

²⁾ E. Külz, l. c. (Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Festschrift der medizin. Fakultät zu Marburg zu Karl-Ludwigs 50jähriger Doktorjubelfeier. S. 100, Tab. XVI. Marburg 1890 (Universitätsbuchdruckerei).

³⁾ E. Pflüger, Kann bei vollkommener Entziehung der Nahrung der Glykogengehalt im Tierkörper zunehmen? Arch. f. d. ges. Physiol. **76**, 1. 1899.

sicher der Fall sein wird, so wird aus anderem Material, Eiweiß oder Fett, eine Neubildung in der Leber als Hauptbildungsort stattfinden müssen. Auf Grund sehr lang dauernder Hungerversuche kam ja auch Pflüger¹⁾ entgegen seiner früheren, oben angeführten Ansicht, schließlich zu dem Resultat, „daß die Leber bei vollkommener Entziehung der Nahrung bis zum Hungertode fortfährt, Glykogen zu bilden“ — einen Beweis dafür hat er allerdings nicht erbracht.

Wie aus Stoffwechselversuchen hervorgeht, nimmt das Fettgewebe am meisten von allen Geweben im Hunger ab. Über den Fettschwund der verschiedenen Organe, insbesondere der Leber im Hunger finden sich nur vereinzelte Literaturangaben. Meist wird bei Behandlung des Hungerstoffwechsels die Abnahme des Körpergewichts als Folge der allgemeinen Abmagerung angegeben und hierbei betont, daß das Fettgewebe am stärksten abnimmt. Das magere Aussehen eines Versuchstieres, resp. eine beträchtliche Gewichtsabnahme berechtigen aber nicht ohne weiteres einen geringen Fettvorrat anzunehmen; eine ausgedehnte Hungerperiode genügt nicht, wie schon Schulz²⁾ angegeben, ein Tier wirklich fettfrei zu machen. Besonders in der Leber finden sich auch nach längerem Hungern oft noch reichliche Mengen von Fett. Rosenfeld³⁾ fand nach 5tägigem Hungern in der Hundeleber noch 10%, Schöndorff⁴⁾ nach 38tägigem 14,2% und Profitlich⁵⁾ bei Pflügers Hungerhund von 73 Tagen noch 9,84% auf die Trockensubstanz berechnet. Aus unseren Versuchen ergibt sich ein Mittelwert von 15,36% der Trockensubstanz nach 11 Hungertagen.

Aus den angeführten Resultaten ist ersichtlich, daß die Unterschiede in bezug auf den Fettgehalt der Hundeleber im Hunger auch in sehr lang dauernden Versuchen lange nicht in so weiten Grenzen schwanken, wie man bei der verschiedenlangen Dauer des Hungers und dem Gewichtsverlust resp. der Abmagerung erwarten sollte. Die Leber hält mithin im Hungerzustand das Fett intensiver zurück als die ausgesprochenen Fettdepots, das Unterhautzell- und intramuskuläre Bindegewebe und die Bauchhöhle, die nach Einsetzen der Karenz stetig fettärmer werden. Man findet deshalb, worauf schon Schulz²⁾ hingewiesen, bei der Untersuchung abgemagerter Hunde die drüsigen Organe, also auch die Leber stets fettreicher als die Muskulatur. Pfeiffer⁶⁾ ermittelt so beim Hungerkaninchen doppelt soviel Fett

¹⁾ E. Pflüger, Über den Einfluß einseitiger Ernährung usw. I. c.

²⁾ N. Schulz, Über die Verteilung von Fett usw. I. c.

³⁾ G. Rosenfeld, Die Fettleber beim Phloridzindiabetes. Zeitschr. f. klin. Med. **28**, 264. 1895.

⁴⁾ Schöndorff, I. c.

⁵⁾ Profitlich, I. c.

⁶⁾ L. Pfeiffer, Über den Fettgehalt des Körpers und verschiedener Teile desselben bei mageren und fetten Tieren. Zeitschr. f. Biol. **23**, 340. 1887.

in der Leber als im Muskel; auch bei Schöndorffs¹⁾ Hungerhund fand sich dies bestätigt. Unter gewöhnlichen Bedingungen dagegen enthält die Leber, besonders bei fetten Tieren, wie bereits ebenfalls von Pfeiffer²⁾ angegeben, stets weniger Fett als die Muskulatur.

Dies ist ohne weiteres verständlich, wenn man annimmt, daß im Hunger, wenn der Fettbestand der Leber auf ein bestimmtes Niveau gesunken ist, Fett von den eigentlichen Fettdepots her zur Leber einwandert und den Fettschwund ergänzt. Darauf deutet vor allem die im Hunger und bei Kachexie fast durchgehends in die Erscheinung tretende Lipämie hin. So untersuchte Schulz³⁾ denn Fettgehalt des Blutes bei Tauben und Kaninchen nach 1—5tägiger Karenz und fand ihn konstant, zum Teil sogar bis 100% erhöht und Daddy⁴⁾ konnte diesen Befund wenigstens für kurz dauernde Hungerversuche bestätigen. Die Fettzunahme des Blutes macht sich vor allem bei gewissen pathologischen Zuständen bemerkbar, wie beim Pankreasdiabetes. Hier findet man die Leber sozusagen mit Fett überfüllt und man ist wohl zu der Annahme berechtigt, daß das der Leber zugeführte Fett, wenigstens in diesem Falle in der Leber in Glykogen resp. in Traubenzucker umgewandelt wird.

Aus dem Gesagten ergibt sich mithin, daß man der Leber im Hungerzustand, was den Fettstoffwechsel betrifft, ebenso wie im Kohlenhydratstoffwechsel eine regulatorische Funktion in dem angedeuteten Sinne zusprechen darf.

Wahrscheinlich ist sie der Sitz, wo eine Umformung von Fett in Kohlenhydrat vor sich geht. Ein Beweis hierfür wäre allerdings im einzelnen noch zu erbringen. Befunde, die wir in anderem Zusammenhang später mitteilen wollen, erbringen für die Möglichkeit dieser Umformung eine gewisse Bestätigung.

Zusammenfassung.

Das Lebergewicht nimmt im Hunger beträchtlich ab, es sinkt in unseren Versuchen beim Hunde nach 11 Hungertagen auf 2,7 % des Körpergewichts, d. i. um 18,18 % unter Annahme von 3,3 % als Normalwert.

Die Lebergewichtsabnahme ist individuell verschieden,

¹⁾ B. Schöndorff, Über die Entstehung von Glykogen aus Eiweiß. Arch. f. d. ges. Physiol. **66**, 145. 1897.

²⁾ Pfeiffer, l. c.

³⁾ N. Schulz, Über den Fettgehalt des Blutes beim Hunger. Arch. f. d. ges. Physiol. **65**, 299. 1896.

⁴⁾ L. Daddy, Über das Gewicht des Ätherextraktes von Blut und Lymphe während des Fastens von kürzerer Dauer. Arch. ital. de biol. **30**, 317; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **30**, 152.

sie ist proportional der Glykogenabnahme, geht aber der allgemeinen Körpergewichtsabnahme nicht parallel.

In kurz dauernden Hungerversuchen nimmt auch der Wassergehalt der Leber ab; für eine Wasserzunahme der Leber, entsprechend der Wasserbereicherung gewisser Gewebe resp. Organe nach längerer Inanition und stark reduziertem Ernährungszustand, liegen bisher keine einwandfreien Befunde vor.

Die Glykogenabnahme der Leber im Hunger ist ebenfalls individuell sehr verschieden. Der Glykogenegehalt schwankt in unseren Versuchen nach 11 Hungertagen zwischen 0,08 und 1,74 % und beträgt im Mittel 0,59 %. Über die Verteilung des Glykogens in der Leber gehen die Ansichten auseinander (diesbezügliche Literatur).

Das Restglykogen der Leber kann in kurz dauernden Hungerversuchen nach Schwund des Leberglykogens durch Einwanderung, in lang dauernden nur durch Neubildung in der Leber erklärt werden. — Regulatorische Funktion der Leber bezüglich des Kohlenhydratstoffwechsels im Hungerzustand. —

Der Fettgehalt beträgt im Mittel nach 11 Hungertagen 15,36 % der Trockensubstanz. Die individuellen Schwankungen im Fettgehalt der Leber im Hunger sind nicht so ausgeprägt wie die des Glykogenegehaltes. Das Fett wird im Hunger von der Leber zäher zurückgehalten als von den ausgesprochenen Fettdepots, resp. durch Einwanderung von dorthier ergänzt, um wahrscheinlich zur Neubildung von Kohlenhydrat verwandt zu werden. — Regulatorische Funktion der Leber bezüglich des Fettstoffwechsels im Hunger.

Die beobachteten, zum Teil stark ausgeprägten individuellen Unterschiede im relativen Lebergewicht, im Glykogen-, Fett- und Wassergehalt der Leber im Hungerzustand, die, wie in einer späteren Mitteilung noch gezeigt werden wird, nicht nur durch die Menge, sondern hauptsächlich auch durch die Art der voraufgegangenen Ernährung bedingt sind, fordern, daß in der experimentellen Stoffwechselphysiologie Ergebnisse nur weniger Tierversuche oder gar verallgemeinernde diesbezügliche Annahmen nicht verwertet werden dürfen.

Beiträge zur Physiologie der Leber.

II. Mitteilung.

Das Verhalten der Leber bei einseitiger Ernährung mit Eiweiß.

Von

P. Junkersdorf.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Bonn.)

(Eingegangen am 18. Oktober 1920.)

Fütterungsversuche mit einseitiger Nahrung wurden in der Stoffwechselphysiologie von den verschiedensten Forschern an den verschiedensten Tierarten in großer Zahl bisher hauptsächlich zu dem Zwecke angestellt, um zu untersuchen, ob der betreffende Nahrungsstoff zur Bildung eines bestimmten Reservestoffes ausgenutzt werden kann; meist handelte es sich um die Entscheidung der alten Streitfrage der Glykogenbildung aus Eiweiß oder Fett. Auch unsere Versuche verfolgten ursprünglich diesen Zweck.

In diesem Zusammenhang kommt es uns jedoch ganz allgemein auf das Verhalten der Leber, und zwar bei einseitiger Zufuhr von Eiweiß an.

Die Versuchstiere hungerten 7 Tage lang und wurden dann mit gekochtem Kabeljaufleisch gefüttert, das nach Untersuchungen von Pflüger¹⁾ und König²⁾ nur Spuren von Glykogen und Fett enthält. Die Versuchsergebnisse sind in beigegebener Tabelle zusammengestellt.

Was zunächst die durch die kurz dauernde Hungerperiode bedingte allgemeine Körpergewichtsabnahme angeht, so treten auch hier³⁾ wieder individuelle Unterschiede klar zutage. Besonders auffällig ist die beträchtliche Abnahme von Hund 149, der in den 7 Hungertagen 35,5% d. K.-G. verlor. Trotz 8tägiger reichlicher Fleischnahrung blieb er mit 26,31% Gewichtsverlust hinter dem Anfangsgewicht zurück (er erwies sich bei der Tötung als sehr mager), während die übrigen drei Hunde infolge der reichlichen Eiweißzufuhr ihr Anfangsgewicht zum Teil beträchtlich überholten, Hund 152 sogar um 29,76%. Auch hier ist außer Rassen-, Alters- und Geschlechtsunterschieden usw., wie bei den früher³⁾

¹⁾ E. Pflüger, Das Glykogen. 2. Aufl. Bonn 1905. Verl. Hager.

²⁾ J. König, Nahrungs- und Genußmittel. 4. Aufl. Bd. 2, S. 1447.

³⁾ Vgl. I. Mitteilung: Das Verhalten der Leber im Hungerzustand. Arch. f. d. ges. Physiol. 186, 238. 1921.

mitgeteilten Hungerversuchen wohl an erster Stelle der Ernährungs-
zustand vor Beginn des Versuches für verantwortlich zu machen.

Tabelle: Hunger - Kabeljauversuche.

Nr.	Gewicht bei Beginn d. Versuches kg	Gewicht bei Beginn d. Fütterung kg	Gewichtsverlust während der siebentägigen Hungerperiode % d. K.-G.	Gewicht vor der Tötung kg	Gewicht der frischen Leber g	Leberprozentage des Körpergewichts	Trockensubstanz der Leber %	Glykogengehalt in %			Fettgehalt der Leber auf Trockensubstanz berechnet %
								der Leber		d. Muskeln	
								Pol.	Titr.	Pol.	
149	7,6	4,9	35,5	5,6	249,0	4,4	32,0	6,7	6,52	1,3	7,47
150	7,4	6,5	12,16	7,8	297,0	3,8	32,4	7,4	7,37	1,12	7,31
151	10,4	9,5	8,56	11,9	427,0	3,6	30,0	4,0	3,9	1,1	10,47
152	8,4	7,7	8,09	10,9	549,0	5,0	34,2	7,1	7,6	1,5	8,3
Mittel:	—	—	16,07	—	—	4,2	32,15	6,3	6,35	1,25	8,38

Bemerkungen: Hund 149 erhielt in 8 Tagen 4,4 kg Kabeljaufleisch.

„ 150 „ „ 8 „ 6,0 „ „

„ 151 „ „ 8 „ 9,9 „ „

„ 152 „ „ 8 „ 8,1 „ „

„ 149 bei der Tötung sehr mager.

„ 150 bei der Tötung fett.

Anmerkung: Das Genauere über die Versuchsprotokolle usw. s. unsere Arbeit: Arch. f. d. ges. Physiol. **131**, 201.

Was nun merkwürdig erscheint, das ist die Lebergewichtszunahme über die Norm bei allen 4 Hunden auf im Mittel 4,2% des Körpergewichts, die auffallenderweise bei Hund 149, der doch an Körpergewicht nicht zu-, sondern abgenommen und am wenigsten Fleisch erhalten hat, ebenfalls zu verzeichnen ist. Das relative Lebergewicht nahm bei diesem Tier unter Annahme des Pavy'schen „Normalwertes“¹⁾ von 3,3% um 33 $\frac{1}{3}$ % zu, bei Hund 152 sogar um 51,5%.

Der mittlere Wassergehalt beträgt in den Versuchen 67,85%, also viel weniger als der Norm entspricht.

Der Glykogengehalt ergibt im Mittel 6,3%, bei einem Glykogenbestand der Muskulatur von durchschnittlich 1,25%.

Der Fettgehalt ist im Vergleich mit dem bei gewöhnlicher Nahrung und dem bei unseren Hungerversuchen¹⁾ beobachteten (15,36%) und den früher¹⁾ angeführten Hungerwerten von Schöndorff²⁾ (14,2% nach 38 Hungertagen) und Profitlich³⁾ (9,84% — 73 Hungertage) sehr gering, im Mittel 8,38%; es ist dies eine Folgeerscheinung des immerhin

¹⁾ Siehe I. Mitteilung. Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, 238. 1921.

²⁾ B. Schöndorff, Über den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Arch. f. d. ges. Physiol. **67**, 438. 1897.

³⁾ Profitlich, Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Leber. Arch. f. d. ges. Physiol. **119**, 465. 1907.

hohen Glykogengehaltes, da ja erfahrungsgemäß das Glykogen das Fett in der Leber zurückdrängt und umgekehrt eine Fettleber fast immer glykogenarm ist — Antagonismus im Glykogen- und Fettgehalt der Leber¹⁾.

Was lassen sich nun aus den mitgeteilten Daten auf den allgemeinen Stoffwechsel und insbesondere auf die Funktion der Leber im Eiweißstoffwechsel für Schlüsse ziehen?

Während die Beziehung der Leber zum Kohlenhydratstoffwechsel im allgemeinen feststeht — auf ihre Rolle im Fettstoffwechsel soll später eingegangen werden — ist man über ihren Anteil am Eiweißstoffwechsel in mancher Beziehung noch sehr verschiedener Ansicht.

Die Lebergewichtszunahme ist sicher zum Teil auf den Glykogengehalt zurückzuführen, mag dasselbe nun, wie wir früher¹⁾ annahmen, zu noch vorhandenem eingewandert oder aus dem zugeführten Eiweiß entstanden sein.

Da durch die Versuche von Pflüger und Junkersdorf²⁾ der Beweis für die Bildung von Glykogen aus Eiweiß einwandfrei erbracht ist, so sind wir auch in den vorliegenden Versuchen zu der Annahme berechtigt, daß wenigstens ein Teil des Glykogens aus dem verfütterten Eiweiß entstanden ist, zumal der Glykogengehalt der Leber ein verhältnismäßig hoher — im Mittel 6,3% — ist, und auch die Muskulatur 1,25% enthält, wobei zugegeben werden soll, daß durch die vorausgegangene nur 7tägige Hungerperiode die Leber ihr Glykogen nicht so beträchtlich eingebüßt hat wie etwa in den Versuchen mit 11tägiger Karenz, wo der Glykogengehalt durchschnittlich nur noch 0,59% beträgt.

Andererseits ist aber das in der Leber vorhandene Glykogen nicht allein für die Lebergewichtszunahme verantwortlich zu machen. Zieht man nämlich die absolute Glykogenmenge von dem Lebergewicht ab und berechnet aus dem so erhaltenen Gewicht der glykogenfreien Leber das Gewicht im Verhältnis zum Körpergewicht, so ergibt sich für

Hund	149	statt	4,4	—	4,1%
„	150	„	3,8	—	3,52%
„	151	„	3,6	—	3,44%
„	152	„	5,0	—	4,4%

also Werte, die zum Teil noch erheblich über dem als Normalwert angenommenen von 3,3% und beträchtlich über den von uns (2,7% d. K.-G.) und anderen ermittelten niedrigeren Hungerwerten liegen, die man wohl in Anrechnung setzen darf, da die Tiere ja vorher 7 Tage hungerten.

¹⁾ Siehe I. Mitteilung. Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, 238. 1921.

²⁾ E. Pflüger und P. Junkersdorf, Über die Muttersubstanzen des Glykogens. Arch. f. d. ges. Physiol. **131**, 201. 1910.

Diese Gewichtszunahme ist nun in unseren Versuchen wohl kaum anders zu erklären, da der Fettgehalt (im Mittel 8,3%) weit unter dem Normalwert liegt und der Wassergehalt (67,85%) auch geringer ist als der Norm entspricht, als daß die Leber bei reiner Eiweißmast einen Teil des Verdauungseiweißes oder stickstoffhaltiger Abbauprodukte desselben, die ihr vom Darm her zugeführt werden, in sich zurückbehält.

Da durch neuere Arbeiten sowohl das Auftreten von einfacher zusammengesetzten Polypeptiden während der Eiweißverdauung im Blute wahrscheinlich gemacht und insbesondere der Nachweis bestimmter Aminosäuren gelungen ist¹⁾ und da außerdem von Messerli²⁾ u. a.³⁾ auch die Möglichkeit der Resorption von Albumosen und Peptonen wenigstens unter bestimmten Bedingungen nachgewiesen wurde, gewinnt diese Annahme an Berechtigung, und zwar insofern als die Leber auch auf diese Stoffe ihre Filterwirkung ausübte. Sie würde damit in den Stand gesetzt diese stickstoffhaltigen Blutbestandteile nach Deckung des Eiweißbedarfs der übrigen Zellen des Organismus, wenn auch nur vorübergehend („Übergangseiweiß Rubners“) zur weiteren Verwendung zur Verfügung zu halten; ob nun in Form von vollwertigem Eiweiß oder in Form von kleineren Molekülen mit vielleicht geringerem Stickstoffgehalt, soll vorderhand offengelassen werden.

Die Annahme, daß die Leber eine Vorratskammer für Eiweiß („Reserveeiweiß“ — „Vorratseiweiß“) sei, wurde wohl zuerst von Pflüger⁴⁾ gemacht und von Seitz⁵⁾ wurde auf Veranlassung von Pflüger diese Frage auch experimentell in Angriff genommen.

Seitz stellte unter Mitverwertung älterer Versuche von Kütz⁶⁾ diesbezügliche Experimente an Hühnern und Enten an, die er 6—8 Tage hungern ließ und dann mit Kabeljaufleisch fütterte. Die Leber der Tiere wiesen nach der Fleischezufuhr im Vergleich zu den Lebern der Kontrolltiere am Ende der Hungerperiode ein doppeltes resp. vielfaches Gewicht auf, aber: der Prozentgehalt an Stickstoff (Eiweiß!) hatte prozentig nicht nur nicht zu-, sondern, was wesentlich ist, eher ein wenig abgenommen, obschon er, wenn die Versuche einwandfrei beweiskräftig sein sollen, hätte stark zunehmen müssen, denn es ist ja für Reservestoffe

¹⁾ E. Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 3. Aufl. S. 540. Berlin u. Wien 1915 Verl. v. Urban & Schwarzenberg.

²⁾ H. Messerli, Über die Resorptionsgeschwindigkeit der Eiweiße und ihrer Abbauprodukte im Dünndarm. Biochem. Zeitschr. **54**, 446. 1913.

³⁾ Literatur s. im Abderhaldenschen Lehrbuch, 3. Aufl., S. 491.

⁴⁾ E. Pflüger, Glykogen. Arch. f. d. ges. Physiol. **96**, 381. 1903.

⁵⁾ W. Seitz, Die Leber als Vorratskammer für Eiweiß. Arch. f. d. ges. Physiol. **111**, 309. 1906.

⁶⁾ Kütz, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Festschrift der medizin. Fakultät zu Marburg zu Karl Ludwigs 50jähriger Doktorjubelfeier. S. 104. Marburg 1890 (Universitätsdruckerei).

charakteristisch, daß ihre Menge in den Aufspeicherungsorganen bei Mästung mit solchen Stoffen prozentig stark ansteigt.

Wenn man nicht die Ablagerung in Form von stickstoffhaltigem Material mit geringerem Stickstoffgehalt als Eiweiß annimmt, wird man hiernach der Hammarstenschenschen¹⁾ Kritik der Seitzschen Versuche beipflichten müssen, der sagt: „Es handelt sich also in ihnen nicht um einen erhöhten Prozentgehalt der Leber an Eiweiß, sondern um eine Gewichtszunahme der ganzen Zellmasse des Organs, wohl infolge der durch die Eiweißmästung stark gesteigerten Arbeit der Leber.“

Tichmeneff²⁾ glaubt ebenfalls auf Grund von Versuchen, die er an weißen Mäusen anstellte, bei denen aber die Lebervergrößerung prozentig weit hinter der von Seitz bei Hühnern und Enten beobachteten zurückblieb, der Leber die Fähigkeit zusprechen zu dürfen, „große Mengen von Eiweiß aufzunehmen und zunächst festzuhalten“. Er hat aber Bedenken, das Eiweiß als „Reserveeiweiß“ und die Leber als „Vorratskammer“ dafür anzusprechen, solange nicht der Beweis erbracht ist, daß das nach Eiweißzufuhr in der Leber abgelagerte Eiweiß nicht „in die Organisation des Protoplasmas“ übergeht resp. „chemisch von den Eiweißkörpern der Leberzelle verschieden ist“.

Grund³⁾, der sich auch mit dieser Frage beschäftigte, kommt zu dem Resultat, daß zwar für die Leberzellen im Gegensatz zu den Muskeln die Möglichkeit von Eiweißspeicherung besteht, daß „beträchtlichere Mengen von Zelleinschlußeiweiß aber sicher ausgeschlossen sind.“

Auch histologisch hat man versucht in diesem Punkte Klarheit zu schaffen. Älteren Arbeiten von Affanasiew⁴⁾, Leonard⁵⁾ und Asher und Boehm⁶⁾ wird man bei dem damaligen Standpunkt der mikroskopischen Technik weniger Beweiskraft beilegen können. Neuerdings hat nun Berg⁷⁾ durch Anwendung besonderer histologischer Prozeduren nach Eiweißfütterung in den Leberzellen Eiweiß in einer Form

¹⁾ O. Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 7. Aufl. S. 363. Wiesbaden 1910 (Bergmann).

²⁾ N. Tichmeneff, Über Eiweißspeicherung in der Leber. Biochem. Zeitschr. **59**, 326. 1914.

³⁾ G. Grund, Organanalytische Untersuchungen über den Stickstoff- und Phosphorstoffwechsel und ihre gegenseitigen Beziehungen. Habilitationsschrift. Halle 1910. Zeitschr. f. Biol. **54**, 173. 1910.

⁴⁾ M. Affanasiew, Über anatomische Veränderungen der Leber während verschiedener Tätigkeitszustände. Arch. f. d. ges. Physiol. **30**, 385. 1883.

⁵⁾ A. Leonard, Der Einfluß der Jahreszeit auf die Leberzellen von *Rana temporaria*. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1887. Suppl. S. 28.

⁶⁾ Asher und Boehm, Beiträge zur Physiologie der Drüsen. X. Mitteilung: Über den feineren Bau der Leberzellen bei verschiedenen Ernährungszuständen; zugleich ein Beitrag zur Physiologie der Leber. Zeitschr. f. Biol. **51**, 409. 1908.

⁷⁾ W. Berg, Über den mikroskopischen Nachweis der Eiweißspeicherung in der Leber. Biochem. Zeitschr. **61**, 428. 1914.

nachgewiesen, „die — nach seiner Angabe — vom Protoplasma different“ ist, und er glaubt durch seine morphologischen Befunde den Nachweis von Eiweißspeicherung erbracht zu haben, den Tichmeneff in seiner oben angeführten Arbeit gefordert hatte.

Bis zu einem gewissen Grade spricht auch die Tatsache, daß die Leber im Hungerzustande beträchtlich an Gewicht abnimmt für eine Ablagerung von Eiweiß oder Eiweißderivaten in den Leberzellen, da ja die Reservestoffe hierbei mehr oder weniger schnell verbraucht werden. In unseren nur 11 Tage dauernden Hungerversuchen nahm die Leber unter Zugrundelegen des Pavyschen Normalwertes um durchschnittlich 18,18%, in den Pflügerschen von 28 Tagen sogar um 54,5% ihres relativen Gewichtes ab. Da diese Abnahme nicht durch den Glykogen-, Fett- und Wasserverlust allein bedingt sein kann, und andere Leberbestandteile hierfür wohl kaum in Frage kommen, würde sie ohne weiteres durch Ab- oder Umbau evtl. vorhandenen Reserveeiweißes verständlich. Vielleicht bietet dieses nach Verbrauch des Glykogens zunächst das Material, aus dem im Hunger das noch stets gefundene „Restglykogen“ gebildet wird.

Ein wirklich einwandfreier Beweis für eine Eiweißspeicherung ist natürlich weder hiermit noch unseres Erachtens auch durch die übrigen hier zitierten Arbeiten erbracht. Er müßte in demselben Sinne, wie für Glykogen sowohl histologisch wie rein physiologisch-chemisch vollkommen eindeutig geführt sein. Immerhin wird man aber bei überschüssiger Eiweißzufuhr die Möglichkeit einer Anhäufung von Eiweiß oder Eiweißderivaten in der Leber nicht ohne weiteres von der Hand weisen können, mag man nun — vielleicht als Folge der Überschwemmung des Organismus mit Eiweiß — einen direkten Übergang von Polypeptiden (Peptonen oder Albumosen) aus dem Darminhalt ins Blut und damit in die Leber annehmen oder den vorherigen Aufbau von Eiweiß aus Aminosäuren in die Darmwand oder ins Blut oder in die Leber verlegen.

Andererseits liegt es aber auch nahe, die Gewichtszunahme der Leber in dem obenerwähnten Sinne von Hammarsten durch Zunahme der ganzen Zellmasse zu erklären. Da nach der vorausgegangenen Hungerperiode in unserem Falle ebenso wie im Falle Seitz dem Organismus einseitig überreiche Mengen von Eiweiß zugeführt wurden, könnte die beobachtete Gewichtszunahme der Ausdruck einer funktionellen Hyperplasie des ganzen Organs sein, derart, daß infolge der erhöhten Inanspruchnahme der Leberzellen bei Bewältigung der Menge der Verdauungsprodukte ein Ansatz von Leberzellenprotoplasma und evtl. eine Neubildung von Zellen stattfände. Diese Annahme hat darum eine gewisse Berechtigung, weil man den Aufbau des spezifischen Protoplasmas

der Leberzellen doch normalerweise auch in die Leberzellen selbst verlegen muß.

Schon Spiro¹⁾, der bei übermäßiger Zufuhr von Eiweiß eine Hypersekretion von Galle und eine damit einhergehende wachsende Stickstoff- und Schwefelausscheidung beobachtete, glaubt darin den Ausdruck einer Vermehrung der Leberzellen und eine Folge der in der Leber sich in erhöhtem Maße abspielenden Um- und Abbauprozesse der Eiweißkörper zu sehen.

In Übereinstimmung mit Spiro stellte auch Loeb²⁾ eine Abhängigkeit der Gallenmenge von der Menge des zugeführten Eiweißes fest und kommt zu dem Schluß, „daß die nach der Gallenbildung beurteilte Größe der Lebertätigkeit weniger von der Größe der Harnstoffbildung als von einem anderen Faktor der Eiweißverarbeitung abhängt.“

Von Pletnew³⁾ wurde nach isolierter Zufuhr von bestimmten Eiweißabbaustoffen, vornehmlich von Pepton, eine ausgesprochene Reizwirkung auf die Leberzellen beobachtet: Die Intensität der Stoffwechselfvorgänge in der Leber wurde in unzweideutiger Weise gesteigert. Pletnew kommt auf Grund seiner Beobachtungen neben anderem zu dem Ergebnis, „daß die Leber bei der Verarbeitung von Eiweiß- und Eiweißabbauprodukten beteiligt ist“ und „daß durch übermäßige oder unphysiologische Zufuhr von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten die Leber über die physiologischen Grenzen hinaus in Anspruch genommen wird.“

Eine derartige Reizwirkung könnte man nun auch in unserem Falle annehmen. Bei der Menge des zugeführten Eiweißes ist nämlich die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß der Abbau im Darm nicht so durchgreifend erfolgt wie normalerweise. Infolgedessen könnten Peptone oder ähnlich wirkende Abbauprodukte zur Resorption gelangen und als „unphysiologische Reizstoffe“ im Sinne Pletnews die Lebergewichtszunahme durch erhöhte Inanspruchnahme der Leberzellen mitbedingen, so daß die Annahme einer funktionellen Hyperplasie an Wahrscheinlichkeit gewinnt. Andererseits bliebe aber dann die Lebergewichtsabnahme im Hunger, die durch den Schwund von Reserveeiweiß ohne weiteres erklärlich, unverständlich — man müßte denn schon Zellschrumpfung oder gar einen Zelluntergang annehmen. Wir werden in einer weiteren Mitteilung darauf zurückkommen.

¹⁾ Spiro, Über Gallenbildung beim Hunde. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1880, Suppl S. 50.

²⁾ A. Loeb, Über den Eiweißstoffwechsel des Hundes und die Abscheidung der Galle bei Fütterung mit Eiweiß und Eiweißabbauprodukten, mit besonderer Berücksichtigung der zeitlichen Verhältnisse. Zeitschr. f. Biol. 55, 167. 1911.

³⁾ L. Asher, Beiträge zur Physiologie der Drüsen. XIV. Mitteilung: Untersuchungen über den Einfluß von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten auf die Tätigkeit der Leber von Dimitri Pletnew. Biochem. Zeitschr. 21, 355. 1909.

Es würde zu weit führen, die Beweiskraft der bisher angeführten Arbeiten im einzelnen zu diskutieren. Soviel aber darf sicher daraus geschlossen werden, daß der Leber bei einseitiger, überschüssiger Eiweißzufuhr ein wesentlicher Anteil an der Verwertung resp. Verarbeitung der zugeführten Verdauungsprodukte eingeräumt werden muß und daß dies nach unseren Beobachtungen zum Ausdruck kommt in einer auf andere Weise nicht zu erklärenden Gewichtszunahme.

Ob nun Eiweiß in irgendeiner Form als Reservestoff abgelagert wird (Seitz, Grund, Tichmeneff, Berg) oder ob entsprechend der vermehrten Zufuhr von Verdauungsmaterial in der Leber ein intensiverer Ab- und Umbau mit erhöhter Gallenproduktion (Spiro, Loeb) und durch diese erhöhte Inanspruchnahme auch ein Ansatz von organisiertem Leberzellenprotoplasma im Sinne einer funktionellen Hyperplasie stattfindet, ist im einzelnen bisher noch nicht sicher erwiesen.

Die bisher darüber gewonnenen Erfahrungen berechtigen u. E. zu dem Schluß, daß bei reichlicher Eiweißzufuhr neben einem erhöhten Umsatz wahrscheinlich sowohl ein Eiweißansatz als auch eine Eiweißablagerung in der Leber stattfinden kann. Wesentlich mitbestimmend dürfte in dieser Beziehung der **jeweilige Zustand der Leber resp. der Bedarf des Gesamtorganismus sein** (Hunger, Vorrat an Reservematerial u. a. m.).

Die Verhältnisse werden wohl in Wirklichkeit so liegen, daß nach Deckung des Bedarfs des Organismus an Eiweiß, das in vermehrter Weise nach Eiweißzufuhr im Pfortaderblut nachgewiesene stickstoffhaltige Material, seien es nun Aminosäuren, Peptide oder Peptone z. T. desamidiert und als Glykogen abgelagert wird. Dadurch wird sowohl die einwandfrei festgestellte Glykogenbildung aus Eiweiß resp. aus bestimmten Aminosäuren, wie auch die beobachtete vermehrte Produktion von Galle mit erhöhtem Stickstoff- und Schwefelgehalt verständlich. In Anpassung an die erhöhte Inanspruchnahme der Leberzellen wird weiterhin durch Ansatz von Leberzellenprotoplasma eine Hyperplasie der Leber in die Erscheinung treten. Außerdem wird aber auch unter bestimmten Umständen Eiweiß in irgendeiner vielleicht stickstoffärmeren Form als solches abgelagert werden, um als Reservestoff im Bedarfsfalle entweder zu Aminosäuren abgebaut oder in Form von Plasmaeiweiß ans Blut zur Bestreitung der jeweilig herrschenden Bedürfnisse abgegeben zu werden. Diese letztere Annahme findet eine wichtige Stütze durch Versuche von Doyon und Nolf. Doyon¹⁾ gelang es, durch Lebergifte — Chloroform, Hepatotoxin — und durch

¹⁾ Doyon, zit. nach Morawitz, Die Gerinnung des Blutes. Handbuch der Biochemie, herausgeg. von C. Oppenheimer. Bd. 2, II. Teil, S. 40. 1909.

Leberexstirpation im Blut eine Fibrinogenabnahme zu erzielen. Nolf¹⁾ konnte unabhängig von ihm zeigen, daß bei einem entbluteten Frosch, wenn man ihm defibriniertes Blut injiziert, bereits nach wenigen Stunden im Blut wieder neugebildetes Fibrinogen nachweisbar ist, daß dagegen nach voraufgegangener Leberexstirpation die Fibrinogenbildung ausbleibt. Er hat daraus den Schluß gezogen, daß die Fibrinogenbildung wenigstens z. T. in der Leber stattfindet, und zwar, wie man nach unseren Darlegungen wohl annehmen darf, aus den der Leber vom Darm her im Blut zugeführten Eiweißverdauungsprodukten.

Ist dies nun wirklich der Fall, so würde dadurch der Leber die Aufgabe zukommen, von dem ihr im Überschuß zugeführten Eiweißabbaumaterial, das nach unserer Annahme in irgendeiner Form von ihr zurückbehalten wird, im Bedarfsfalle abzugeben, ob nun in Form von Fibrinogen oder anderem Plasmaeiweiß oder in Form von Peptiden oder Aminosäuren soll offengelassen werden. Auf jeden Fall käme der Leber damit ebenso wie im Kohlenhydrat- und im Fettstoffwechsel auch im Eiweißstoffwechsel eine regulierende Funktion zu, die es ihr ermöglichte den Gehalt des Blutes an Plasmaeiweiß resp. Aminosäuren auf der gleichen Höhe zu halten, in der Weise, wie sie auch im Kohlenhydratstoffwechsel den Blutzuckerspiegel reguliert.

Auf diese Weise fände dann, wie schon erwähnt, sowohl die Gewichtszunahme der Leber bei Eiweißmast als auch die Gewichtsabnahme im Hunger, die auf andere Weise nicht verständlich, ebenso eine Erklärung, wie die Ergänzung des Blutes an Plasmaeiweiß im Hunger und bei Entziehung von Blut. Es würde weiterhin, was von klinischen Interesse ist und worauf schon Nolf hingewiesen hat, die Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei schweren Lebererkrankungen, bei akuter Phosphorvergiftung und nach Anlage der Eckschen Fistel durch eine Störung der Fibrinogenbildung in der Leber bis zu einem gewissen Grade verständlich.

Es könnten fernerhin neuere Befunde Schweriners²⁾, der nachwies, daß bei akuter gelber Leberatrophie im Blut ein erhöhter Reststickstoff mit gleichzeitiger absoluter und relativer Vermehrung der Aminosäuren in Erscheinung tritt, dahin gedeutet werden, daß in diesem Falle entweder eine Retention und Verarbeitung der resorbierten Verdauungsmaterials in der Leber ausfiel oder aber dort retiniertes stickstoffhaltiges Material abgebaut und aus Blut abgegeben würde.

¹⁾ P. Nolf, Eine neue Theorie der Blutgerinnung. Ergebnisse der inneren Medizin u. Kinderheilkunde **10**, 288. 1913.

²⁾ F. Schweriner, Der Anteil der Polypeptide und Aminosäuren am Reststickstoff des Blutes. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **21**, 129. 1920.

Auch die Versuche von Fischler¹⁾, der nach Ausschaltung der Leber durch die Ecksche Fistel Intoxikationserscheinungen beobachtete, sprechen für eine wesentliche Mitbeteiligung der Leber am Eiweißstoffwechsel in dem angedeuteten Sinne, und man wird ihm beipflichten können, wenn er der Leber sowohl bei der „Resorption von Eiweiß“ eine Funktion zuschreibt als sie auch „als den Hauptsitz aller möglichen Eiweißumformungen“ anspricht und, wenn Fischler, einer der besten Kenner auf dem Gebiete der Leberphysiologie und Pathologie, sagt, „daß die Ergebnisse von Seitz und Grund“ — und wie wir hinzufügen möchten, ebenso wie die neueren Untersuchungen von Berg und bis zu einem gewissen Grade auch unsere Versuche — „auf die zweifellos stärkeren Eiweißanhäufungen bei Mast hinweisen“, so wird man ihm auch hierin zustimmen können.

Wenn im Gegensatz hierzu Abderhalden²⁾ auf Grund von Versuchen beim Hunde mit Eckscher Fistel, bei dem er das Nahrungseiweiß wie bei einem normalen Hunde durch vollständig abgebautes Eiweiß ersetzen konnte, die Ansicht vertritt, daß die Leber bei der Umwandlung der Nahrungseiweißstoffe in körpereigene eine nicht wesentliche Rolle spielt, so ist, wenn der Versuch auch unter den angegebenen Bedingungen beweiskräftig ist, eine Mitbeteiligung der Leber unter normalen anatomischen Verhältnissen in dem von uns angedeuteten Sinne damit nicht ausgeschlossen.

Zusammenfassung.

Bei einseitiger Ernährung mit Eiweiß ist die Leber imstande aus Eiweiß Glykogen zu bilden.

Die durch die Eiweißzufuhr bedingte Glykogenanhäufung hat eine Abnahme des Fettgehaltes zur Folge — Antagonismus im Glykogen- und Fettgehalt der Leber —.

Die einseitige Eiweißzufuhr bedingt eine Lebergewichtszunahme. Da diese durch die Glykogenzunahme und den Fett- und Wassergehalt allein nicht erklärt werden kann, kommt darin eine wesentliche Mitbeteiligung der Leber am Eiweißstoffwechsel zum Ausdruck.

Wahrscheinlich wird in der Leber bei reiner Eiweißmast — abgesehen von der Bildung der stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte — dem Bedarf des Organismus an Nährstoffen resp. dem Vorrat an Reserve material und ihrem

¹⁾ Fischler, l. c.

²⁾ E. Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 3. Aufl. S. 541. Berlin-Wien 1914 (Urban & Schwarzenberg). Siehe auch Abderhalden, Funk und London, Zeitschr. f. physiol. Chemie **51**, 296. 1907. — Abderhalden und London, Zeitschr. f. physiol. Chemie **54**, 112. 1907.

jeweiligen eigenen Zustand entsprechend sowohl Eiweiß in vermehrter Weise umgesetzt als auch angesetzt und eventuell abgelagert.

Hierdurch würde die Leber in Anpassung an die jeweiligen Verhältnisse in den Stand gesetzt, rein physiologisch auch im Eiweißstoffwechsel eine regulierende Funktion auszuüben; und weiterhin fänden dadurch eine Reihe von pathologischen Befunden eine hinreichende Aufklärung.

Die vorliegende Mitteilung soll in ihrer Art mit dazu beitragen, die in vieler Beziehung noch recht wenig erforschte Frage der Leberfunktion zu klären resp. für manche experimentell fundierte Tatsache eine Erklärungsmöglichkeit zu geben.

Bei der Vielseitigkeit der Funktionen der Leber und der Schwierigkeit der experimentellen Erfassung der meist ineinandergreifenden komplizierten Vorgänge in den Leberzellen ist — was zum Schluß erwähnt werden soll — für die weitere Aufklärung der ganzen Verhältnisse, insbesondere bezüglich der oben diskutierten Mitbeteiligung der Leber am Eiweißstoffwechsel ein Erfolg u. E. nur dann zu erwarten, wenn dieses Problem in Zukunft nicht einseitig physiologisch-chemisch oder rein histologisch in Angriff genommen wird, sondern wenn der Fachhistologe mit dem physiologischen Chemiker gemeinsam an die Bearbeitung herantreten und beide die Ergebnisse ihrer Forschung womöglich auch noch mit den Erfahrungen und Beobachtungen des Pathologen in Einklang zu bringen suchen.

Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung.

V. Mitteilung.

Von

Emil Abderhalden und Wilhelm Brammertz †.

(Eingegangen am 31. Oktober 1920.)

Wie in den früheren Mitteilungen wiederholt ausgeführt wurde, sind umfassende Untersuchungen in Angriff genommen worden, um die von den einzelnen Organen hervorgebrachten Stoffe mit spezifischer Wirkung zu isolieren. Wenn auch durch das eingehende Studium des Verhaltens von Organismen, denen bestimmte Organe fortgenommen worden sind, viele wertvolle Beobachtungen in der Feststellung der Bedeutung der einzelnen Gewebsarten für den gesamten Organismus gemacht worden sind, und ferner Störungen in der Funktion einzelner Organe ein außerordentlich wertvolles Material in der gleichen Richtung erbracht haben, so bleibt die Frage nach der Art der Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Organen herbeiführenden Substanzen bis auf wenige Ausnahmen eine vollständig offene. Solange man die Stoffe nicht kennt, ist es auch nicht möglich, die Art ihrer Wirkung genauer zu umgrenzen. Treten nach Entfernung oder Erkrankung eines Organes Störungen auf, dann ist noch lange nicht bewiesen, daß die beobachteten Erscheinungen direkt auf das betreffende Organ zurückzuführen sind. Es kann ein zweites und drittes Organ, das vom weggenommenen oder erkrankten Organ abhängig ist, bestimmte Ausfallserscheinungen hervorrufen. Leider sind die Verhältnisse zu derartigen Forschungen so ungünstig als nur möglich. Es hält sehr schwer, in ausreichender Menge Organe zu erhalten. Vor allem aber fehlen die Mittel, um aus den Organen die einzelnen Stoffe zu gewinnen. Groß angelegte Untersuchungen mußten seit nun bald 5 Jahren liegengelassen werden.

Bis die Möglichkeit sich auftut, die Isolierungsversuche wieder durchzuführen, ist geplant, möglichst viele spezifische Reaktionen bestimmter Organextrakte bzw. von Produkten aus vollständig abgebauten Organen festzustellen. Gelingt es, eine charakteristische Reaktion aufzufinden, dann kann diese als Leitstern bei den Isolierungsversuchen dienen. Bei

jeder Einwirkung auf ein Produkt, das eine typische Wirkung zeigt, kann geprüft werden, ob diese noch vorhanden ist, bzw. welcher Anteil einer Fällung oder einer Lösung die eigenartige Wirkung zeigt.

Es soll hier über eine Reihe von Beobachtungen berichtet werden, die bei Versuchen über den Sauerstoffverbrauch von Kaulquappen in verschiedenen Lebensstadien unter der Wirkung verschiedener Präparate gemacht worden sind. Aus der sehr großen Zahl der Versuche seien einige besonders charakteristische mitgeteilt. Was die Methodik anbetrifft, so ist mit Barcroftschen Manometern gearbeitet worden. Zur Vergleichung kamen stets Kaulquappen, die gleich alt und gleich groß waren. Um eine Gewähr für gleichaltrige Tiere zu haben, züchteten wir die Kaulquappen aus Laich. Bekanntlich zeigen Tiere aus gleichem Laich oft recht große Unterschiede in der Entwicklung, weshalb das Alter allein nicht maßgebend war, es mußte vielmehr noch auf gleiche Größe und gleichen Entwicklungszustand Rücksicht genommen werden. Wir haben ferner die Versuche stets längere Zeit hindurch geführt und den Sauerstoffverbrauch stündlich abgelesen. Eine große Anzahl von Versuchen blieb unverwertbar, weil erhebliche Schwankungen zwischen den einzelnen Stundenwerten vorhanden waren. Die Manometer wurden ununterbrochen auf ihre Dichtigkeit untersucht, nachdem sich bei den ersten Versuchen gezeigt hatte, daß Undichtigkeiten vorkamen.

Zu den Versuchen wurden sog. Optone verwendet, die die Firma E. Merck nach den Angaben des einen von uns (Abderhalden) durch fermentativen Abbau von Organen darstellt. Die verwendeten Präparate gaben sämtlich keine Biuretreaktion. Ferner haben wir aus Hefe gewonnene Produkte verwendet. Die Hefe wurde durch 3 Tage langes Erwärmen mit 5proz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad hydrolysiert. Im Hydrolysat wurde die Schwefelsäure mit Baryt quantitativ entfernt, das Filtrat vom Bariumsulfat zur Trockene verdampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgekocht. Der Alkohol wurde im Vakuum abgedampft und aus dem Rückstand eine 1proz. wässrige Lösung bereitet. Von den Optonen wurden auch 1proz. wässrige Lösungen hergestellt. Von diesen „Stämm Lösungen“ aus wurden dann bestimmte Verdünnungen bereitet und angewandt.

Es sei erwähnt, daß eine Reihe von Versuchen an Eiern von *Rana esculenta* ergab, daß alkoholischer Hefextrakt die Entwicklung zunächst regelmäßig stark beschleunigt, dann folgt eine hemmende Wirkung. Wir dachten, daß die angewandte Konzentration (1 : 100) Ursache dieser Erscheinung sein könnte, aber auch bei Anwendung viel größerer Verdünnungen bis zu 1 : 10 000 machten wir dieselbe Beobachtung. Einen sehr günstigen Einfluß auf die Entwicklung hatte Testesopton und ebenso Corpus luteum - Opton.



I. Versuche mit Optonen.

Angewandt je 10 gleichgroße und gleichaltrige (10 Tage nach erfolgtem Verlassen des Eies) Kaulquappen von *Rana esculenta*.

Kontrolltiere = A.

Corpus-luteum-Tiere = B. Angewandte Konzentration 1 : 20 000.

Die Optonlösung wurde unmittelbar vor Beginn des Versuches zugesetzt.

Zeit	A	A	A	B	B	B	B	B	B
	O ₂ -Verbrauch								
1. Stunde	14,6	14,2	15,2	18,9	19,0	18,5	17,8	20,0	17,8
2. „	14,5	14,0	16,1	19,0	19,0	18,0	18,1	21,5	18,0
3. „	14,6	14,5	15,9	19,5	19,8	17,9	17,5	22,0	19,0
4. „	14,8	14,2	15,2	18,4	19,2	18,0	18,5	21,5	18,5
5. „	15,0	13,9	15,8	20,0	21,5	18,5	18,0	22,0	18,7
6. „	14,9	14,2	15,5	18,6	20,5	19,2	17,2	21,0	18,6
7. „	14,5	14,1	16,2	19,5	21,0	19,0	18,5	20,5	18,9

Angewandt je 10 gleich große und gleichaltrige (9 Tage nach erfolgtem Verlassen des Eies) Kaulquappen von *Rana esculenta*.

Kontrolltiere = A.

Corpus luteum - Tiere = B. Angewandte Konzentration 1 : 20 000.

Die Optonlösung wurde in die Ausbuchtung der Gläschen gegeben und erst bei Beginn der vierten Stunde dem Medium zugefügt, in dem die Kaulquappen sich befanden.

Zeit	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
	O ₂ -Verbrauch									
1. Stunde	18,7	16,5	17,2	18,1	17,5	16,9	17,8	16,9	17,2	17,9
2. „	18,8	15,9	17,5	17,9	17,2	17,2	18,2	19,2	18,0	17,7
3. „	19,5	16,8	18,0	17,9	17,0	17,5	18,4	16,9	18,2	17,2
4. „	18,5	16,1	17,8	18,8	19,5	20,5	19,9	19,8	19,0	20,0
5. „	14,5	16,5	17,0	19,5	20,4	20,2	20,8	19,5	21,5	20,3
6. „	19,2	17,1	17,1	19,9	21,2	21,5	20,5	20,0	21,5	20,7
7. „	20,0	18,2	16,9	20,4	21,5	22,0	20,7	20,5	21,2	21,2

Ergebnis: Der Zusatz von Corpus luteum-Opton steigerte den Sauerstoffverbrauch der Kaulquappen.

In ganz gleicher Weise mit Thymusopton durchgeführte Versuche ergaben keinen Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch. Um etwaigen Zufälligkeiten bzw. in der Versuchsanwendung liegenden unbewußt verschiedenen Bedingungen zu entgehen, wurden zahlreiche

¹⁾ Die Verdünnung bezieht sich auf die Trockensubstanz.

Versuche in der Weise angestellt, daß zu gleicher Zeit neben Kontrolltieren einige Versuche mit Corpus luteum-Opton und andere mit Thymusopton bzw. anderen Optonen laufen gelassen wurden. Die Temperatur war stets die gleiche (22°). Ferner wurden Kaulquappen, die unter dem Einfluß eines bestimmten Optons gestanden hatten, nachdem in besonderen Versuchen festgestellt worden war, daß sie wieder „normal“ atmeten, der Wirkung eines anderen Optons ausgesetzt. Erst, wenn die Ergebnisse sich immer wieder deckten, wurden sie anerkannt. Diese Vorsichtsmaßregel erwies sich als sehr notwendig.

Hervorgehoben sei noch, daß das Alter der Kaulquappen für den Ausfall der Versuche von Einfluß ist. Leider reichen die bisher ausgeführte Versuche in dieser Hinsicht noch nicht zu bestimmten Schlußfolgerungen aus.

Versuche mit Opton aus Ovarien und aus solchen, bei denen die Corpora lutea entfernt waren, ergaben folgendes Resultat: Zum Vergleich ist auch Corpus luteum - Opton verwendet worden.

Angewandt je 10 Kaulquappen von *Rana esculenta*, 8 Tage alt. Alle Tiere waren gleich groß.

Die Optone wurden in Verdünnungen von 1 : 20 000 verwandt.

Kontrolltiere = A. Corpus luteum-Tiere = B.

Ovarientiere = C. Ovarien minus Corpus luteum-Tiere = D.

Zeit	A	A	A	B	B	B	B	C	C	C	C	D	D	D	D
1. Std.	13,8	12,4	14,8	18,6	19,1	18,0	19,2	21,5	19,8	22,0	19,8	14,2	13,2	12,0	13,1
2. „	13,2	12,6	14,2	19,1	19,5	17,9	20,5	19,8	20,0	22,0	20,5	14,0	13,4	12,1	13,2
3. „	13,5	12,3	14,0	18,9	18,2	18,2	20,8	20,5	20,5	22,2	20,0	14,5	15,5	12,5	13,0
4. „	13,6	12,5	14,0	18,9	19,5	18,4	21,0	20,2	19,9	22,1	20,5	14,0	13,2	12,6	12,8
5. „	13,8	12,8	14,1	19,1	18,8	18,9	20,5	20,1	20,0	22,2	20,6	14,2	13,8	13,1	12,5
6. „	13,2	13,0	14,4	19,0	19,5	18,5	20,5	20,8	20,5	22,5	20,7	13,8	14,0	13,2	12,6

Ergebnis: Ohne Corpus luteum - Opton erwies sich Ovariumopton als unwirksam. Der den Sauerstoffverbrauch steigernde Einfluß des Ovariumoptons ist ohne Zweifel auf seinen Gehalt an Corpus luteum - Substanz zurückzuführen.

Im Anschluß an diese Ergebnisse wurde der Versuch unternommen, das Ovariumopton durch Ausziehen mit verschiedenen Lösungsmitteln in verschiedene Anteile zu zerlegen. Die feste Substanz (15 g) wurde zunächst in einer Reibschale mit Aceton ausgezogen. Das Präparat wurde zu diesem Zwecke längere Zeit mit einem Pistill innig mit dem Lösungsmittel vermischt. Der Acetonauszug wurde dann mehrfach durch Glaswolle filtriert. Das klare, braun gefärbte Extrakt wurde hierauf bei Zimmertemperatur im Vakuumexsiccator zur Trockene verdampft. Es erwies sich als recht schwer, den Rückstand von der letzten Spur an

Aceton zu befreien. Das Präparat zeigte giftige Eigenschaften, die verschwanden, nachdem der Rückstand wiederholt mit Äthylalkohol abgedampft worden und das Präparat vollständig frei von Acetonbeimischung war. Wir wollen den in Aceton löslichen Anteil des Präparates OAc. nennen. Er wurde in wässriger Lösung verwendet.

Der in Aceton unlösliche Anteil wurde durch Ausziehen mit Äthylalkohol in der Kälte in einen in diesem Lösungsmittel löslichen und unlöslichen Anteil getrennt. Der alkoholische Auszug wurde zur Trockene verdampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Dieses Produkt sei mit OA bezeichnet. Der weder in Aceton noch in Alkohol lösliche Teil wurde auch in Wasser gelöst (OW).

Von den drei Präparaten zeigte nur der in Aceton und Alkohol unlösliche Anteil eine den Sauerstoffverbrauch beschleunigende Wirkung, wie die folgende Übersicht zeigt. Es sei jedoch hervorgehoben, daß diese Versuche wiederholt werden müssen, weil ihre Zahl viel zu klein ist, um bindende Schlüsse aus den Ergebnissen ziehen zu können.

Angewandt je 10 gleich große Kaulquappen (Alter 8 Tage). Alle Präparate wurden in einer Verdünnung 1 : 20 000 angewandt. Die Kontrolltiere sind mit A bezeichnet. O bedeutet Ovarientiere.

Zeit	A	A	A	OAc	OAc	OA	OA	OW	OW	O	O
1. Stunde	9,2	9,5	9,6	6,6	5,8	7,4	8,0	11,4	12,5	13,2	12,1
2. „	10,5	9,6	9,2	7,0	6,0	7,6	8,5	11,6	12,2	13,8	12,0
3. „	10,0	9,8	8,8	7,0	5,8	7,8	8,4	12,0	11,8	12,4	11,8
4. „	9,8	10,0	7,6	6,9	5,7	7,9	7,2	12,1	11,5	12,6	11,6
5. „	9,6	10,0	7,7	6,5	6,2	8,0	7,3	12,4	12,0	12,1	11,5

Versuche mit Hodenopton und mit Hypophysenopton hatten kein einheitliches Ergebnis. Bald war eine deutliche Steigerung des Sauerstoffverbrauches bemerkbar, bald war sie unbedeutend, bald war überhaupt kein Einfluß feststellbar. Es hat den Anschein, als ob gerade bei diesen Optonen das Alter der Tiere einen maßgebenden Einfluß hat.

Schließlich wurde die Atemtätigkeit einer Reihe von Kaulquappen untersucht, die im Anschluß an die Verfütterung von bestimmten Optonen charakteristische Veränderungen aufwiesen. In der Hauptsache wurden Schilddrüsen- und Thymustiere zu den Versuchen herangezogen. Bestimmte Schlußfolgerungen möchten wir noch nicht ziehen, weil die Verwertung der Versuchsergebnisse auf Schwierigkeiten stößt. Es fehlt die eindeutige „Kontrolle“. Die Schilddrüsentiere sind z. B. weit entwickelt, dabei an Masse klein. Sie bewegen sich zum Teil lebhaft. Nimmt man gleichaltrige Tiere zum Vergleich, dann stehen diese unter ganz anderen Bedingungen. Sie haben unter Umständen volle Kiemenatmung,

während sie bei den Schilddrüsentieren bereits reduziert ist. Wählt man Tiere, die an Körpermasse gleich sind, dann vergleicht man verschiedene alte Tiere untereinander.

Im Anschluß an diese Versuche sei noch über einige Erfahrungen berichtet, die mit aus Hefezellen gewonnenen Produkten gemacht worden sind. Die Versuche wurden in der gleichen Weise, wie oben angegeben, durchgeführt. Angewandt wurden Hefekochsaft (HK), Hefemacerationssaft (HM), alkoholischer Hefeextrakt (HA), endlich wurde ein Präparat verwandt, das, wie folgt, gewonnen war: Trockenhefe wurde mit der dreifachen Wassermenge $2\frac{1}{2}$ Stunden bei 37° maceriert. Die Macerationsflüssigkeit wurde durch Faltenfilter filtriert. Zu der goldgelben, klaren Lösung wurde das doppelte Volumen Alkohol zugefügt. Vom Ausgefallenen wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde zu den Versuchen als Präparat Fv verwendet. Endlich wurde noch eine weitere Trennung von Hefebestandteilen in der folgenden Weise versucht. Trockenhefe wurde mit 10proz. Schwefelsäure hydrolysiert, und zwar durch 24stündiges Erwärmen im Wasserbad. Die Schwefelsäure wurde dann in der bekannten Weise mit Baryt quantitativ entfernt, und das Filtrat vom Bariumsulfat unter stark vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde dann mit Äthylalkohol ausgezogen — alkoholisches Extrakt (HA.) Die alkoholische Lösung wurde dann mit dem zweifachen Volumen Aceton versetzt. Es fiel eine braun gefärbte Masse. Der im Alkohol-Acetongemisch lösliche Anteil erhielt die Bezeichnung AA. Der in Aceton unlösliche Anteil sei mit H und Az bezeichnet.

Sämtliche Produkte wurden unter stark vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Der Trockenrückstand wurde gewogen und dann in Wasser gelöst.

Alle Präparate wurden in einer Verdünnung von 1 : 200 verwendet. Von den zahlreichen gleichlautenden Versuchsprotokollen seien die folgenden wiedergegeben:

Angewandt je 10 gleich große Kaulquappen im Alter von 10 Tagen.

Zeit	K	K	K	HK	HK	HM	HM	Fv	Fv	HA	HA	AA	AA	H u. Az	H u. Az	H u. Az + AA	H u. Az + AA
	O ₂ -Verbrauch																
1. Std.	20,5	19,8	20,8	28,5	27,5	29,2	29,0	29,8	30,5	26,7	25,8	32,0	33,4	22,5	23,4	26,8	28,2
2. "	20,8	20,5	21,1	29,0	26,9	28,2	28,7	30,2	20,5	26,5	25,9	31,8	32,8	21,0	22,9	27,0	27,8
3. "	21,0	20,0	21,0	28,3	27,2	28,2	28,4	29,2	29,5	27,3	24,8	31,5	33,4	20,8	23,5	27,2	27,5
4. "	21,2	20,5	21,5	29,2	27,0	28,5	29,1	28,9	28,7	27,5	25,1	31,5	33,1	20,8	23,6	26,2	27,2
5. "	20,0	20,8	21,0	29,0	28,4	28,0	29,0	28,8	28,8	28,7	25,0	—	33,2	21,0	23,8	26,0	27,5

Ergebnis: Alle aus Hefezellen gewonnenen Produkte bewirkten vermehrten Sauerstoffverbrauch. Am wirksamsten war jenes Produkt, das beim Versetzen des alkoholischen, aus hydrolysiert Hefe gewonnenen Extraktes

mit Aceton in Lösung geblieben war, während der unlösliche Anteil nur eine geringe Wirkung entfaltete. Wurden beide Anteile vereinigt, dann ergab sich eine stärkere Wirkung als bei Verwendung des in Aceton unlöslichen Anteils, jedoch eine schwächere Wirkung, als bei alleinigem Einfluß des in Aceton löslichen Teiles. Die Wirkung dieses Produktes war die gleiche, wie wenn der nicht mit Aceton getrennte alkoholische Auszug zur Verwendung kam.

Die gemachten Beobachtungen zeigen, daß es möglich ist, die wirksamen Stoffe erfolgreich in bestimmte Fraktionen zu bannen, d. h. durch Extraktions- und sicherlich auch durch Fällungsmittel wirksame und unwirksame Anteile herzustellen. Je sicherere und einfacherere Versuchsanordnungen aufgefunden werden, um die Wirksamkeit der einzelnen Produkte zu prüfen, um so rascher wird das Ziel erreicht werden, die wirksamen Prinzipien in reinem Zustande zu erhalten. Nach den gemachten Erfahrungen kann man die Kaulquappen nicht ohne weiteres zu jenen Versuchsobjekten rechnen, die unter gleichen äußeren Bedingungen zu einheitlichen Resultaten führen. Es spielt ihr Alter und ihr Entwicklungszustand unter Umständen eine maßgebende Rolle. Man wird zu derartigen Versuchen am besten Tiere benutzen, die aus dem gleichen Laich stammen, von gleicher Körpergröße sind und auf derselben Entwicklungsstufe stehen.

Nachschrift: Diese Arbeit sollte im kommenden Frühjahr vertieft und erweitert werden. Leider ist der außerordentlich begabte Zoologe Brammertz auf Helgoland, wo er zur Durchführung von Versuchen weilte, einer akuten Krankheit erlegen. Die Wissenschaft verliert in ihm ein wertvolles, zu hohen Erwartungen berechtigendes Glied, ich verliere in ihm im besonderen einen treuen, zuverlässigen, restlos in der Forschung aufgehenden Mitarbeiter.

Emil Abderhalden.

(Aus dem Physiologischen Institut und der Frauenklinik der Universität Kiel.)

Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen.

II. Mitteilung.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Georg Linzenmeier**,
Assistent der Univ.-Frauenklinik.

(Eingegangen am 28. Oktober 1920.)

In der I. Mitteilung¹⁾ wurden Versuche beschrieben, wonach die großen Unterschiede, die sich in der Agglutination und als Folge davon in der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen des menschlichen Blutes unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen finden, auf bestimmte Eigenschaften des Plasmas zurückgeführt werden können. Abgesehen von einer Fortsetzung dieser Analyse soll in dieser Mitteilung über Versuche berichtet werden, welche die naheliegende Frage zum Ausgangspunkt haben, ob die bekannten großen Unterschiede in der Agglutination und Senkung bei Tierbluten ihrem Wesen nach mit den am menschlichen Blut studierten Vorgängen verwandt sind. Für die menschlichen Blutkörperchen steigt die Senkungsgeschwindigkeit sukzessive an etwa vom Nabelschnurblut über das Blut von Männern, das von Frauen, das von Graviden bis zu dem Blut bei fieberhaften exsudativen Prozessen. Beruht es auf ähnlichen Gründen, wenn die B.-K. vom Rind, Schwein, Hammel, Kaninchen im allgemeinen wenig Neigung zu Agglutination zeigen und auch nur langsam zu Boden sinken, die der Katze mehr, während dagegen die B.-K. vom Esel und Pferd in auffälligem Maße durch Geldrollenbildung charakterisiert sind und dementsprechend noch schneller in ihrem Plasma sedimentieren?²⁾

Die über dieses Thema bereits gesammelten Erfahrungen zeigen deutlich, daß jedenfalls nicht bloß die Eigenschaften der Blutflüssigkeit dabei maßgebend sind, sondern daß auch die Eigenart der B.-K., ihre spezifische Sedimentierfähigkeit, berücksichtigt werden muß. Dies lehren besonders eindringlich Versuche, in denen die B.-K. und Plasmata oder Sera der verschiedenen Spezies gegenseitig vertauscht wurden.

¹⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **181**, 169. 1920.

²⁾ Siehe dazu vor allem H. Nasse, Das Blut in mehrfacher Beziehung physiologisch und pathologisch untersucht. Bonn 1836.

Die ausgedehntesten Erfahrungen der Art sammelte L. Hirschfeld¹⁾ in einer unter der Leitung von U. Friedemann ausgeführten Arbeit. Er verwendete in Kochsalz gewaschene B.-K., von denen er 1 ccm mit 20 ccm Serum in Röhrcn mischte. Das Serum war in Abstufungen von 1 : 1 bis 1 : 256 mit Kochsalzlösung verdünnt. Nach bestimmter Zeit wurde die Sedimentierung abgelesen. Seine Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle kurz zusammengefaßt; die Sera sind in senkrechter, die B.-K. in wagerechter Richtung eingetragen; die Zahlen bedeuten die größten Serumverdünnungen, bei denen noch ein sedimentierender Einfluß bemerkbar war.

Sera	Pferd	Kaninchen	Schwein	Huhn	Hund	Meerschweinchen	Hammel	Ziege	Rind
Huhn	256	128	256	—	64	32	4	1	1
Schwein	64	32	—	8	8	8	8	0	0
Rind	64	32	8	16	8	8	8	0	0
Ziege	64	32	4	4	4	4	0	0	0
Kaninchen	32	—	4	8	2	1	2	0	0
Hammel	8	8	4	2	2	2	—	0	0
Hund	8	4	4	1	—	2	1	0	0
Pferd	—	4	4	1	2	2	0	0	0
Meerschweinchen	1	2	1	0	0	0	0	0	0

Daraus folgt, daß die Sedimentierung eine Funktion zweier Variabler ist, nämlich 1. der sedimentierenden Kraft der Sera und 2. der Sedimentierfähigkeit der B.-K.

Ähnliche Vertauschungsversuche wurden neuerdings anscheinend ohne Kenntnisnahme der Untersuchungen von Hirschfeld, von Berczeller und Stanker²⁾ und von de Haan³⁾ mitgeteilt. Ferner finden sich in der immunochemischen Literatur⁴⁾ mancherlei Angaben über Hämagglutination durch Fremdsera, auf welche aber hier nur kurz verwiesen sei.

Aus all dem ergab sich die Notwendigkeit, bei der Fortsetzung der Analyse des Sedimentierungsvorganges in der angegebenen Richtung sowohl die Eigenschaften der Blutflüssigkeit als auch die der B.-K. zu berücksichtigen.

Versuche.

1. Vergleich der sedimentierenden Eigenschaften von menschlicher und tierischer Blutflüssigkeit.

In der ersten Mitteilung ist gezeigt worden, daß die Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit im Gravidblut auf der Anreicherung einer relativ elektropositiven Substanz beruht, welche die normale negative

¹⁾ Arch. f. Hyg. **63**, 237. 1907.

²⁾ Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **3**, 133. 1917.

³⁾ Biochem. Zeitschr. **86**. 1918.

⁴⁾ Siehe z. B.: Malkoff, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, S. 229. — Landsteiner, Münch. med. Wochenschr. 1902, 1905.

elektrische Ladung der B.-K. vermindert und so die Agglutinerung begünstigt. Der Nachweis gründete sich auf den Effekt der Ausschüttelung des Gravidplasmas mit Adsorbentien für positive und für negative Teilchen (Kaolin, Tierkohle, Bolus alba einerseits, Eisenhydroxyd, Aluminiumhydroxyd, Cerioxyd andererseits). Dementsprechend wurde nun die Wirkung der Adsorbentien auf verschiedene Tiersera geprüft¹⁾.

a) Pferdeblut:

	Nach 5'	Nach 15'
0,4 B.-K.		
0,6 Serum	17 mm	20 mm
0,4 B.-K.		
0,6 Serum (mit Kaolin ausgeschüttelt)	6 mm	11 mm

Die Ausschüttelung mit Kaolin bewirkt also durch Wegfangen des „Agglutinins“ eine sehr starke Verzögerung der Sedimentierung, gerade so wie beim Gravidplasma.

b) Kaninchenblut. Bei diesem wirkt Kaolin in derselben Weise, nur muß man bei der geringen Senkungsgeschwindigkeit der B.-K. entsprechend längere Versuchszeiten wählen:

	Nach 150'	Nach 300'	Nach 1200'
0,4 B.-K.			
0,6 Serum	5 mm	10 mm	17 mm
0,4 B.-K.			
0,6 Serum, mit Kaolin ausgeschüttelt	3 mm	4 mm	9 mm

c) Schweineblut. Ähnlich verhält sich Schweineblut. Um den Effekt der Ausschüttelung deutlicher zu machen, werden auch die besser agglutinablen B.-K. aus einem Gravidblut in das Schweineplasma eingetragen:

	Nach 1½ h	Nach 2½ h	Nach 5 h	Nach 20 h
0,4 Schweine-B.-K.				
0,6 Schweineplasma	3 mm	5 mm	10 mm	18 mm
0,4 Schweine-B.-K.				
0,6 Schweineplasma, mit Kaolin geschüttelt	1 mm	2 mm	5 mm	17 mm
0,4 Gravid-B.-K.				
0,6 Schweineplasma	10 mm	12 mm	15 mm	21 mm
0,4 Gravid-B.-K.				
0,6 Schweineplasma, mit Kaolin geschüttelt	2 mm	3 mm	6½ mm	15 mm
0,4 Gravid-B.-K.				
0,6 Schweineplasma, mit Eisenhydroxyd geschüttelt	7 mm	10 mm	17 mm	20 mm

¹⁾ Für die Methodik vgl. die erste Mitteilung S. 171.

Der letzte Versuch gibt auch ein Beispiel dafür, daß, gradeso wie beim Gravidplasma, Ausschüttelung mit Eisenhydroxyd, einem Adsorbens für negative Teilchen, so gut wie wirkungslos ist.

Des weiteren hat die erste Mitteilung gelehrt, daß durch Zusatz verschiedener klebriger Stoffe zum menschlichen Blut die Senkungsgeschwindigkeit vermehrt werden kann. Man kann sich leicht davon überzeugen, daß das gleiche auch bei den Tierbluten, z. B. für Gelatine und Gummi gilt:

	Nach 5'	Nach 15'
0,4 Pferde-B.-K.		
0,6 Pferdeserum		
0,1 5% Gelatine in 0,95% NaCl	21 mm	24 mm
0,4 Pferde-B.-K.		
0,6 Pferdeserum		
0,1 0,95% NaCl	11 mm	20 mm

Um die sedimentierende Wirkung der viskösen Stoffe auch für das besonders langsam sedimentierende Rinderblut nachzuweisen, muß das Verhältnis zwischen Blutkörperchen und Blutflüssigkeit viel stärker als sonst herabgesetzt werden.

	Nach 4h	Nach 20h
0,2 Rinder-B.-K.		
0,8 Rinderplasma		
0,1 5% Gelatine in 0,95% NaCl . . .	4 mm	16 mm
0,2 Rinder-B.-K.		
0,8 Rinderplasma		
0,1 5% Gummi in 0,95% NaCl	4 mm	14 mm
0,2 Rinder-B.-K.		
0,8 Rinderplasma		
0,1 0,95% NaCl	2 mm	5 mm

In dem folgenden Versuchsbeispiel für Kaninchenblut sind die Blutkörperchen statt in Plasma in NaCl-Lösung suspendiert, was eine entsprechend starke Verlangsamung der Sedimentierung verursacht¹⁾.

	Nach 1h	Nach 2h	Nach 4h	Nach 6h
0,4 Kaninchenblut-B.-K.				
0,6 0,95% NaCl				
0,1 5% Gelatine in 0,95% NaCl . . .	8 mm	12 mm	13 mm	24 mm
0,4 Kaninchen-B.-K.				
0,7 0,95% NaCl	0 mm	1 mm	3 mm	3 mm

Bei dieser Versuchsanordnung zeigt sich auch deutlich der Unterschied in der Sedimentierfähigkeit der B.-K. verschiedener Tiere, auf den wir weiterhin noch zu sprechen kommen:

¹⁾ Siehe die frühere Mitteilung S. 174.

	Nach 10'	Nach 30'	Nach 60'	Nach 120'
0,4 Rinder-B.-K.				
0,6 NaCl				
0,1 Gelatine 5%	0 mm	1 mm	3 mm	5 mm
0,4 Rinder-B.-K.				
0,7 NaCl	0 mm	1 mm	2 mm	3 mm
0,4 Pferd-B.-K.				
0,6 NaCl				
0,1 Gelatine 5%	9 mm	22 mm	32 mm	35 mm
0,4 Pferd-B.-K.				
0,7 NaCl	0 mm	1 mm	2 mm	2 mm

Auch die Hitzeinaktivierung des die Senkung bedingenden Bestandteils der Blutflüssigkeit läßt sich bei den Tierbluten nachweisen:

	Nach 1/2 h	Nach 2 1/2 h	Nach 5 h	Nach 20 h
0,4 Kaninchen-B.-K.				
0,6 Kaninchen Serum (1/2 Stunde bei 55 bis 56°)	0 mm	2 mm	2 mm	5 mm
0,4 Kaninchen-B.-K.				
0,6 Kaninchen Serum	0 mm	5 mm	10 mm	17 mm
			Nach 5 h	Nach 15 h
0,4 Pferde-B.-K.				
0,6 Pferdeserum (1/2 Stunde bei 55°)			8 mm	14 mm
0,4 Pferde-B.-K.				
0,6 Pferdeserum			17 mm	20 mm'

Beim Rinderblut kommt man nicht direkt zum Ziel, weil die Sedimentierung an sich schon zu langsam geht, als daß eine Verzögerung noch deutlich in die Erscheinung treten kann. Dies hat schon de Haan (l. c.) festgestellt, aber auch den Ausweg gefunden, indem er die rascher sedimentierenden Pferde-B.-K. in frisches bzw. inaktiviertes Rinderserum eintrug; alsdann wurde die Verzögerung durch die Inaktivierung deutlich¹⁾.

All das führt zu dem Schluß, daß die Sera oder Plasmata der verschiedenen Tierspezies sich bei ihrem Einfluß auf die Senkung der B.-K. in der gleichen Art voneinander unterscheiden, wie die in ihrer Sedimentierfähigkeit verschiedenen Plasmata des menschlichen Blutes.

2. Über die Beziehung der senkungsbeschleunigenden Substanz zu den Eiweißkörpern.

Welcher Natur ist nun die senkungsbeschleunigende Substanz in der Blutflüssigkeit? Die Beantwortung dieser Frage, die schon das Hauptthema der ersten Mitteilung bildete, wurde durch weitere Versuche angestrebt.

¹⁾ Siehe hierzu auch Berczeller und Stanker, l. c.

Auf Grund der Beobachtung, daß mit der Gerinnung, d. h. mit der Ausscheidung des Fibrinogens die Senkungsgeschwindigkeit der B.-K. sich stark erniedrigt, wurde die Vermutung geäußert, daß das Fibrinogen selber die sedimentierende Substanz sein möchte. Auch die Hyperinose bei Bluten mit krankhaft gesteigerter Senkung ließ sich dafür anführen. Die einzige wirksame Substanz könnte das Fibrinogen allerdings nicht sein; denn Blute, die sich primär in ihrer Sedimentierungsgeschwindigkeit voneinander unterscheiden, zeigen ihre Unterschiede auch noch nach der Gerinnung¹⁾. Inzwischen hat Fähræus²⁾, von dessen Angaben und Untersuchungen im Kieler physiologischen Institut wir ausgingen, gefunden, daß es für die Größe der Senkung auf die Größe der Globulinfraction ankommt, also derjenigen Fraction, die auch das Fibrinogen, aber nicht nur das Fibrinogen enthält. Ich habe meinerseits zu ergründen versucht, welchen Einfluß der Zusatz verschiedener Eiweißkörper und Eiweißverwandter auf die Sedimentierung der B.-K. ausübt.

Albumin aus Blut (Kahlbaum) sowie Nuclein aus Hefe (Grübler), zu 1% in Kochsalz gelöst oder dem Plasma zugesetzt, brachten keinerlei Änderung. Dagegen war Fibrinogen, nach dem Verfahren von Hammarsten aus Pferdeblut dargestellt, stark wirksam, wie das folgende Protokoll zeigt:

	Nach 30'	Nach 90'
0,3 B.-K.		
0,7 Männerplasma	2 mm	5 mm
0,1 NaCl		
0,3 B.-K.		
0,7 Männerplasma	26 mm	33 mm
0,1 Fibrinogen in NaCl		

Um zu entscheiden, ob das Fibrinogen durch Entladung der Blutkörperchen wirkt, wurde ein Kataphorese-Versuch in der früher (l. c. S. 173) beschriebenen Art angeschlossen; er hatte folgendes Ergebnis:

Konzentration v. Lanthannitrat ³⁾	B.-K. suspendiert in	
	Fibrinogen-Kochsalz	Kochsalz
$\frac{m}{2500}$	+	-
$\frac{m}{1500}$	+	schwach +

Das Fibrinogen übt also eine schwache entladende Wirkung aus.

¹⁾ Die gleichen Erwägungen über die Bedeutung des Fibrinogens finden sich, wie wir nachträglich sahen, schon bei Nasse (l. c.) und Biernacki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **19**. 1894 und Zeitschr. f. klin. Med. **24**. 1896.

²⁾ Hamburger Tagung der Dtsch. physiol. Ges. 1920. Siehe Ber. über d. Ges. Physiol. **2**, 178.

³⁾ Im Kopf der Tabelle auf S. 174 der ersten Mitteilung ist fälschlich „Zusatz von $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ zum Plasma“ gedruckt. Das Lanthansalz wurde wie gewöhnlich der zur Füllung des Kataphoreseapparates dienenden Rohrucker-Kochsalzlösung zugesetzt.

Von Eiweißverwandten wurden geprüft: Nucleinsäure, Pepton, Histon und Protamin. Nucleinsäure aus Hefe (Boehringer & Söhne) mit Natronlauge neutralisiert, und Pepton-Witte haben keinen Einfluß. Histon-sulfat aus Kalbsthymus und Clupeinsulfat, die wir beide der Liebenswürdigkeit von Herrn Geheimrat A. Kossel, Heidelberg, verdanken, wirken dagegen, wie nach ihrem basischen Charakter wohl auch zu erwarten war, sehr stark agglutinierend und sedimentierend. Dies ist bereits länger bekannt¹⁾; neu ist nur die Feststellung, daß Histon und Clupein auch sehr stark entladend und offenbar eben dadurch agglutinierend wirken:

	Nach 5'	Nach 30'
0,3 Normal-B.-K.		
0,8 1% Histon-sulfat in NaCl . .	10 mm	17 mm
0,3 Normal-B.-K.		
0,8 1% Clupeinsulfat in NaCl . .	22 mm	27 mm
0,3 Normal-B.-K.		
0,8 1% nucleinsaures Na in NaCl	0 mm	1,5 mm
0,3 Normal-B.-K.		
0,8 NaCl	0 mm	1,5 mm

Konzentration von Lanthannitrat	Kataphorese ungewaschener menschlicher B.-K., die suspendiert waren in:			
	1% Histon-sulfat	1% Clupeinsulfat	1% nucleinsaures Na	NaCl
0	++	+++	—	—
m/2500	++	+++	—	—
m/1500	++	+++	—	—
m/1000	++	+++	+	+
m/750	++	+++	+	+

Von den genannten Verbindungen kommen für die Entscheidung der Frage nach der Natur der sedimentierenden Substanz in der Blutflüssigkeit eigentlich nur das Albumin und das Fibrinogen in Frage; es zeigte sich, daß das Fibrinogen wirksam ist, und wir sahen, daß auch andere Gründe für die Bedeutung des Fibrinogens angeführt werden können. Dennoch ist die Wirkung wohl nicht dem Fibrinogen oder allgemeiner den Globulinen als bestimmten chemischen Individuen zuzuschreiben, sondern es kommt wohl noch mit auf ihren physikochemischen Zustand an. In den letzten Jahren ist man darauf aufmerksam geworden, daß oft ganz geringfügige Einwirkungen vorwiegend physikalischer Natur, wie leichte Temperaturänderungen, Schütteln, Lagernlassen, Zusatz von destilliertem Wasser u. a., die immunochemischen Reaktionen der Sera stark verändern. Das Entscheidende dabei scheint die Dispersität der Globuline zu sein. Besonders H. Sachs und seine Schüler²⁾

¹⁾ Thompson (unter Kossel), Zeitschr. f. physiol. Chemie **29**, 1. 1900. Siehe ferner Landsteiner, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **8**, 397. 1910.

²⁾ Siehe die zusammenfassende Darstellung von H. Sachs, Kolloid-Zeitschr. **24**, 113. 1919.

haben gefunden, daß die Komplementfunktion des Serums auf die genannte Weise leicht zu stören ist. Das Komplement wird z. B. inaktiviert, wenn man bei 37° zu dem Serum etwas Wasser hinzufügt, so daß es ganz leicht getrübt wird; nimmt man die Verdünnung dagegen bei 0° vor, wobei die Trübung deutlich stärker ausfällt und evtl. schon in einer feinen Flockung besteht, dann bleibt die Inaktivierung aus. In diesem Fall kann man aber die Globulinveränderung, die offenbar vorliegt, wieder zum Teil rückgängig machen, wenn man ganz kleine Mengen Natronlauge zusetzt; mit der partiellen Aufhellung des Serums kommt dann auch die Komplementinaktivität zum Vorschein. Klärt man dann das Serum noch weiter durch vermehrten Laugenzusatz, so verschwindet die Inaktivität von neuem. Auch das anaphylaktische Gift wird von manchen als Globulin von bestimmter Zerteilung oder wenigstens als eine einen gewissen Grad von Trübung verursachende Phase des Serums aufgefaßt¹⁾.

Es scheint nun, als ob die sedimentierende Kraft der Blutflüssigkeit ebenfalls an einen bestimmten Dispersionszustand gebunden ist, wofür zunächst folgende Beobachtungen angeführt werden können:

1. Verdünnt man ein Plasma mit stark sedimentierender Eigenschaft einerseits mit Kochsalzlösung, andererseits mit destilliertem Wasser und trägt die Blutkörperchen ein, so zeigt sich, daß die Senkung nach Wasserzusatz stark verlangsamt ist. Dies könnte natürlich irgendwie Folge der Hypotonie sein. Setzt man aber statt des destillierten Wassers 0,1% Soda hinzu, also eine Salzmenge, welche die Hypotonie nur wenig verringert, so ist die Senkungsgeschwindigkeit geradeso groß, wie bei dem Zusatz von isotonischer NaCl-Lösung; durch Zusatz einer 0,5 bis 2proz. Sodalösung wird sie noch darüber hinaus gesteigert; von 2% ab sinkt sie dagegen wieder. Die folgende Tabelle gibt ein Beispiel:

	Nach 30'	Nach 60'
0,3 B.-K.		
0,4 Gravidplasma .	8 mm	14 mm
0,4 NaCl 0,95%		
0,3 B.-K.		
0,4 Gravidplasma .	5 mm	9 mm
0,4 Aqua dest.		
0,3 B.-K.		
0,4 Gravidplasma .	8 mm	13 mm
0,4 0,1% Soda		
0,3 B.-K.		
0,4 Gravidplasma .	12 mm	18 mm
0,4 0,5% Soda		

¹⁾ Siehe dazu z. B. Hirschfeld und Klinger, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **20**, 122. 1914. — P. Schmidt, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **83**. 1916. — Dold, Arch. f. Hyg. **89**, 101. 1919.

2. Während also schwache Alkalisierung die durch das destillierte Wasser herabgedrückte Sedimentierfähigkeit wieder hebt, verschlechtert ein kleiner Zusatz von Kohlensäure sie noch weiter:

	Nach 20'	Nach 40'	Nach 90'
0,3 Normal-B.-K.			
0,4 Normalplasma	3 mm	6 mm	14 mm
0,4 Kochsalz 0,95%			
0,3 Normal-B.-K.			
0,4 Normalplasma	5 mm	11 mm	23 mm
0,4 1% Soda			
0,3 Normal-B.-K.			
0,4 Normalplasma	3 mm	5 mm	9 mm
0,4 Aqua dest.			
0,3 Normal-B.-K.			
0,4 Normalplasma	2 mm	3 mm	7 mm
0,4 Wasser nach Einleitung von CO ₂			

3. Durch längeres Lagern büßt das Plasma an Senkungsvermögen ein: Plasma wurde steril 7 Tage lang im Eisschrank aufbewahrt; mit gewaschenen B.-K. ergab in einem Versuch das frische Plasma eine Senkung von 18 mm nach 39 Min., das gelagerte Plasma erst nach 20 Stunden.

4. Wenn man Serum mehrere Stunden auf 38° erwärmt, so verändert es sich äußerlich gar nicht, seine Sedimentierfähigkeit wird dadurch aber stark vermindert¹⁾:

	Nach 7'	Nach 18'	Nach 25'
0,3 B.-K.			
1,0 Pferdeserum	4 mm	12 mm	21 mm
0,3 B.-K.			
1,0 Pferdeserum 4 Stunden bei 38° erwärmt gewesen	0 mm	1,5 mm	4 mm

Setzt man nun zu dem erwärmten und dem nicht erwärmten Serum gleichviel destilliertes Wasser, so wird das nicht erwärmte deutlich stärker getrübt als das erwärmte; dasselbe geschieht bei Zusatz von ²⁰/₁₀₀-HCl. Die Flockbarkeit ist also durch das Erwärmen verändert.

Man gewinnt also nach all dem den Eindruck, als ob die Dispersität der Serum- bzw. Plasmakolloide auch hier wie bei den genannten serologischen Reaktionen von Bedeutung ist; unsere Untersuchungen haben aber durchaus provisorischen Charakter²⁾.

¹⁾ Siehe dazu auch Fähræus, Hamburger Vortrag (l. c.).

²⁾ Das Agglutinationsvermögen seröser Flüssigkeiten kann auch an der Dispersitätsverminderung bei kolloidalem Gold, d. h. an der sie begleitenden Farbänderung gemessen werden, wie zahlreiche Untersuchungen mit Cerebrospinalflüssigkeit gezeigt haben. Cruickshank hat nun kürzlich (Brit. Journ. of experim. pathol. **1**, 71. 1920) mitgeteilt, daß die Stärke der Goldausflockung im allgemeinen

3. Weitere Beobachtungen über den Zusammenhang von Ladung und Sedimentierung der Blutkörperchen.

In der ersten Mitteilung ist (auf S. 174) die Beobachtung erwähnt, daß bei sukzessivem Ersatz der Blutflüssigkeit durch Kochsalzlösung die Senkungsgeschwindigkeit mehr und mehr abnimmt. Dies wurde zunächst so gedeutet, daß die die Blutkörperchen entladende und dadurch agglutinierende Substanz mehr und mehr verdünnt wird und dadurch an Einfluß verliert. Dafür ließ sich anführen, daß die B.-K., in Kochsalzlösung suspendiert, viel negativer geladen sind als im Plasma. Dieser Zusammenhang wurde jetzt etwas genauer untersucht. Das folgende Protokoll zeigt zunächst, wie mit der Verdünnung des Plasmas die negative Ladung der B.-K. kataphoretisch gemessen mehr und mehr zunimmt.

Gravid-B.-K.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Gravidplasma	0,7	0,5	0,3	0,1	0
NaCl	0	0,2	0,4	0,6	0,7
Sedimentierung					
nach 1 Std.	17	9	4	1	1
Elektrische Ladung der B.-K. in $\text{La}(\text{NO}_3)_3$:					
$m/_{2500}$	+	±	-	-	-
$m/_{1500}$	+	+	±	-	-
$m/_{1000}$	+	+	±	-	-
$m/_{750}$			+	±	-
$m/_{500}$				+	+

Es sieht also auch hiernach so aus, als ob die mit der Verdünnung des Plasmas zunehmende Negativierung der B.-K. von der Verringerung der Menge oder der Konzentration der relativ elektropositiven senkungsbeschleunigenden Komponente des Plasma abhängt. Folgender Versuch mit Rinderblut spricht aber dagegen:

a) Senkungsgeschwindigkeit.

Senkung	Rindereitratblut	$\frac{1}{2}$ Rindereitratblut $\frac{1}{2}$ NaCl 0,95%	$\frac{1}{5}$ Rindereitratblut $\frac{4}{5}$ NaCl 0,95%
6 mm	nach 1260 Min.	nach 639 Min.	nach 258 Min.
12 mm	nach 3012 Min.	nach 1109 Min.	nach 478 Min.
18 mm	nach 4552 Min.	nach 1702 Min.	nach 752 Min.

der Globulinkonzentration parallel geht, daß auch durch Halbsättigung mit Ammonsulfat gewonnenes Globulin flockend wirkt, während Albumin die Flockung hemmt. Cruickshank machte weiter die interessante Feststellung, daß gelegentlich ein Liquor vorkommt, der trotz Globulinvermehrung das Goldsol nur wenig verändert. In diesem Fall hat auch das isolierte Globulin, selbst in 50- bis 100facher Konzentration, kein Fällungsvermögen. Cruickshank kommt daher zu der Ansicht, daß ein bestimmter physiko-chemischer Zustand der Globuline entscheidend sei.

b) Ladung in $\text{La}(\text{NO}_3)_3$.

0,4 ccm in Kochsalz gewaschener Rinder-B.-K., einerseits in 0,6 ccm Rinderserum, andererseits in 0,6 ccm Kochsalz suspendiert gewesen.

	Serum	Kochsalz
m/2500	—	—
m/1500	+	—
m/1000	+	—
m/750	+	—
m/500	+	—
m/250	+	schwach —
m/50	+	schwach —
m/10	+	+

Bei dem an sich sehr langsam sedimentierenden Rinderblut nimmt die Senkungsgeschwindigkeit beim Verdünnen mit Kochsalzlösung also nicht ab, sondern zu, obwohl die negative Ladung der B.-K. geradeso wie die anderer B.-K. unter den entsprechenden Bedingungen steigt.

Mit der Feststellung dieser Diskrepanz zwischen Ladung und Sedimentierung müssen natürlich Zweifel darüber entstehen, ob die frühere naheliegende Deutung für die Abnahme der Senkungsgeschwindigkeit mit der Verdünnung richtig war.

Nehmen wir dazu nun noch folgende Versuche:

Je 0,3 ccm Pferde-B.-K. werden in je 1 ccm 1proz. Kochsalzlösung, in welcher abgestufte Mengen von $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ enthalten sind, eingetragen und die Senkung gemessen. In Versuch a) sind die zugesetzten B.-K. mit Kochsalz gewaschen, in Versuch b) unmittelbar nach Auszentrifugieren aus dem Plasma verwendet.

a) B.-K. viermal mit 1proz. NaCl gewaschen.

	m/250 La	m/500	m/1000	m/1500	m/2000	m/3000
Nach 12 Minuten	0	0	0	0	0	0
„ 30 „	0	0	0	0	0	0
„ 52 „	0	0	0	0	0	0

b) B.-K. aus Oxalatplasma auszentrifugiert.

	m/250	m/500	m/1000	m/1500	m/2000
Nach 1 Minute	2	1	0	0	0
„ 3 Minuten	3	2	0	0	0
„ 6 „	3,5	2	0	0	0
„ 12 „	6	3	0	0	0
„ 26 „	9	3,5	0	0	0
„ 31 „	13,5	5,5	0,5	0,5	1,0

Offenbar lassen sich also die mit einer Hülle von anhaftendem Plasma umgebenen B.-K. durch Lanthanionen leichter agglutinieren und zur Sedimentierung bringen als die gleichen B.-K., denen die Hülle weg-gewaschen ist.

Dann könnte aber die starke negative Ladung, die gewaschene B.-K. in reiner Kochsalzlösung zu führen scheinen, vielleicht nur zum Teil von der Abwesenheit der entladenden Komponente in der Umgebung der B.-K. herrühren, zum Teil aber auch dadurch vorgetäuscht sein, daß die der genannten Hülle entbehrenden B.-K. den Lanthanionen keine gute Angriffsfläche mehr bieten. Hierauf scheint es nun tatsächlich anzukommen.

In den folgenden Versuchen wurden gut in Kochsalz oder auch Rohrzucker gewaschene B.-K. in Kochsalz- bzw. Rohrzuckerlösung eingetragen, der je nachdem Albumin, nucleinsaures Natron, Gelatine, Pepton, Gummi oder Stärke zugesetzt war; dann wurden Ladung und Sedimentierung der B.-K. in diesen Lösungen und in reiner Kochsalz- und Rohrzuckerlösung miteinander verglichen; also z. B.:

	0,3 Rinder-B.-K. 0,7 NaCl	0,3 Rinder-B.-K. 0,5 Albumin in NaCl 0,2 NaCl
Sedimentierung		
nach 1 ¹ / ₂ Std.	0,5	0
„ 6 ¹ / ₂ „	2,5	0,5
Ladung in La(NO ₃) ₃		
m/500	—	±
m/250	—	+
m/100	schwach +	+
m/50	schwach +	+
	0,3 Gravid-B.-K. 0,8 NaCl	0,3 Gravid-B.-B. 0,7 NaCl 0,1 5 ⁰ / ₁₀₀ Gummi in NaCl
Sedimentierung n. 15 Min.	0	10
Ladung in La(NO ₃) ₃		
m/500	—	—
m/250	—	—
m/50	—	—
m/10	—	—

Dem ersten der beiden Versuche ist zu entnehmen, daß Albumin in Kochsalzlösung die Sedimentierung der B.-K. nicht nur nicht beschleunigt, wie es auf S. 277 für den Zusatz zu Plasma angegeben wurde, sondern sogar verlangsamt. Trotzdem lassen sich die mit Albumin beladenen B.-K. durch Lanthanionen viel leichter entladen als ohne die Albumin-gegenwart. Beinahe umgekehrt ist das Verhalten in dem zweiten Versuch; in ihm beschleunigt Gummi die Senkung, so wie das früher angegeben wurde, aber die Umladbarkeit der B.-K. ist trotzdem gerade so mangelhaft wie in der reinen Kochsalzlösung.

Wir können daraus den Schluß ziehen, daß das Albumin die B.-K.-Oberfläche für die Lanthanionen zugänglich macht, der Gummi dagegen nicht, und erfahren zugleich, daß die Größe der Ladung der B.-K., soweit sie von der suspendierenden Lösung abhängt, sicherlich nicht alleinige Ursache für die Agglutinierbarkeit und die Fähigkeit zur Sedimentierung sein kann.

In entsprechender Weise läßt sich zeigen, daß außer dem Albumin von den genannten Stoffen auch noch nucleinsaures Natron und Gelatine die B.-K. für die Lanthanverankerung sensibilisieren, während Stärke, Pepton und Lecithin sich wie Gummi verhalten:

	0,4 Gravid-B.-K. 0,4 NaCl 0,3 Gravidplasma	0,4 Gravid-B.-K. 0,7 NaCl	0,4 Gravid-B.-K. 0,4 NaCl 0,3 2,5% Stärke in NaCl
Sedimentierung			
nach 40 Min. . .	4,5	2	13
„ 5 Std. . .	20	3	17
Ladung in $\text{La}(\text{NO}_3)_3$			
m/1500	—	—	—
m/1000	+	—	—
m/500	+	—	—
m/250	+	+	+
	0,3 Rinder-B.-K. 0,6 NaCl 0,1 5% Gelatine in NaCl		0,3 Rinder-B.-K. 0,7 NaCl
Sedimentierung			
nach 4 Std. . .	12		4
Ladung in $\text{La}(\text{NO}_3)_3$			
m/1000	schwach —		—
m/750	+		—
m/500	+		—
m/250	+		—
m/50	+		+
	0,4 Gravid-B.-K. 0,6 10% Rohrzucker 0,1 5% Gelatine in Rohrzucker		0,4 Gravid-B.-K. 0,7 10% Rohrzucker
Sedimentierung			
nach 30 Min. . .	20		2
Ladung in $\text{La}(\text{NO}_3)_3$			
m/2500	—		—
m/1500	+		—
m/1000	+		—
m/750	+		—
m/500	+		—
m/250	+		—
m/50	+		—

Dabei ist noch bemerkenswert, daß Albumin, nucleinsaures Natron und Gelatine, zu Plasma oder Serum zugesetzt, die Ladung der B.-K., mit Lanthanionen gemessen, nicht verändern¹⁾.

Schließlich ist auch noch zu zeigen, daß Histon-sulfat und Clupein-sulfat sich ebenfalls direkt an die gewaschenen B.-K. verankern können, da sie diese unmittelbar vermöge ihres basischen Charakters entladen.

Wir gelangen also zu folgendem komplizierten Ergebnis: Histon-sulfat und Clupeinsulfat können sich direkt an die Oberfläche gewaschener B.-K. anheften, die B.-K. dabei entladen und zur Agglutination und Senkung bringen. Gelatine, Albumin und nucleinsaures Natron können sich ebenfalls an die B.-K.-Oberfläche anheften, sie entladen dabei die B.-K. nicht, machen sie aber für den Angriff der entladenden Lanthanionen zugänglich; trotz des Mangels an Entladungsvermögen beschleunigt Gelatine die Sedimentierung, während Albumin und nucleinsaures Natron dies nicht tun. Gummi, Stärke, Pepton und Lecithin endlich sind nicht geeignet, die B.-K. für die Entladung durch Lanthanionen zu sensibilisieren, Gummi und Stärke steigern jedoch die Senkungsgeschwindigkeit.

Wir kommen hierdurch zu einer anderen und zwar geringeren Bewertung der Bedeutung der elektrischen Ladung der B.-K. für ihr Sedimentierungsvermögen als früher. Es könnte einen Augenblick scheinen, als wäre ein wichtigerer Faktor die Viscosität, die schon in der ersten Mitteilung (S. 178) namhaft gemacht wurde. In der Tat beschleunigten ja die Sedimentierung Fibrinogen, Histon, Gelatine, Agar, Gummi, Stärke, obwohl nur ein Teil von ihnen die B.-K. entlädt. Aber Albumin und nucleinsaures Natron beschleunigen nicht, obwohl ihre Lösungen auch viscos sind, und andererseits lassen sich die Adsorptionsversuche in dieser wie der vorigen Mitteilung doch auch wieder am ehesten vom Standpunkt der Ladungshypothese aus erklären. Hier bleibt also künftiger Forschung noch vieles vorbehalten.

4. Das Sedimentierungsvermögen verschiedener Blutkörperchenarten.

In der Einleitung ist an Hand der Versuche von L. Hirschfeld u. a. darauf aufmerksam gemacht, daß für die Sedimentierung der B.-K. in einem Blut nicht nur die Eigenschaften der Blutflüssigkeit, sondern auch diejenigen der B.-K. entscheidend sind. Wir können diese Befunde durch einige Erfahrungen ergänzen. So wie in den älteren Versuchen wurden die gut mit 0,95 proz. NaCl gewaschenen B.-K. und die Blutflüssigkeiten

¹⁾ Die gegenteilige Angabe für Gelatine, welche in der ersten Mitteilung (S. 180) gemacht wurde, hat sich als irrtümlich erwiesen.

unter Einbeziehung von menschlichem Normal- und Gravidblut untereinander vertauscht. Von unseren Protokollen seien folgende mitgeteilt:

	Nach 10'	Nach 20'	Nach 40'	Nach 60'
0,4 Pferde-B.-K.				
0,6 <i>Pferdeplasma</i> . . .	15	24	27	28
0,4 Gravid-B.-K.				
0,6 <i>Pferdeplasma</i> . . .	17	21	23	23
0,4 Rinder-B.-K.				
0,6 <i>Pferdeplasma</i> . . .	0	0	0	0
0,4 Pferde-B.-K.				
0,6 <i>Rinderserum</i> . . .	2	6	11	17
0,4 Gravid-B.-K.				
0,6 <i>Rinderserum</i> . . .	2	3	4	4
0,4 Rinder-B.-K.				
0,6 <i>Rinderserum</i> . . .	0	0	0	0
0,4 Pferde-B.-K.				
0,6 <i>Gravidplasma</i> . . .	0	3	20	24
0,4 Gravid-B.-K.				
0,6 <i>Gravidplasma</i> . . .	3	5	9	12
0,4 Rinder-B.-K.				
0,6 <i>Gravidplasma</i> . . .	0	0	0	0

Es ist evident, daß die Rinder-B.-K. weit an Sedimentierfähigkeit zurückstehen.

Auch die Stromata der B.-K. der verschiedenen Tiere zeigen noch die artspezifische Differenz im Sedimentierungsvermögen, wie folgender Versuch lehrt, der mit nach der Methode von Sachs¹⁾ hergestellten Pferde- und Rinderstromata ausgeführt wurde:

	Nach 30'	Nach 17 ^h	Nach 40 ^h
0,6 Pferdeserum			
0,4 Pferdestromata . .	0	2	3
0,6 Rinderserum			
0,4 Pferdestromata . .	0	1	2
0,6 Gravidserum			
0,4 Pferdestromata . .	0	2	6
0,6 Pferdeserum			
0,4 Rinderstromata . .	0	0	0
0,6 Rinderserum			
0,4 Rinderstromata . .	0	0	0
0,6 Gravidserum			
0,4 Rinderstromata . .	0	0	0

¹⁾ Sachs im Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi Bd. I. 1908.

Es wurde bei dieser Gelegenheit auch der Versuch gemacht, zu entscheiden, ob die raschere Senkung der Gravid-B.-K. gegenüber der der Normal-B.-K. des Menschen nur durch die verschiedene Beschaffenheit der jeweiligen Blutflüssigkeit bedingt ist. Um darüber ins klare zu kommen, hat bereits Fähræus (l. c. S. 362) Vertauschungsversuche gemacht mit dem Erfolg, daß Gravid-B.-K. in Normalplasma allmählich mehr und mehr die Beschaffenheit von Normal-B.-K., umgekehrt Normal-B.-K. in Gravidplasma mehr und mehr die Beschaffenheit von Gravid-B.-K. annehmen. Zu diesen Beobachtungen habe ich Versuche hinzugefügt, durch 3—4 maliges gründliches Durchwaschen mit 0,95 proz. NaCl den Unterschied zwischen Gravid- und Normal-B.-K. zum Verschwinden zu bringen. Wie weit das glückt, lehrt das folgende Protokoll:

	Nach 50'	Nach 2h	Nach 4h	Nach 16h
0,4 Gravid-B.-K.				
0,6 Gravidserum . .	11	17	17	19
0,4 Normal-B.-K.				
0,6 Gravidserum . .	11	18	20	22
0,4 Gravid-B.-K.				
0,6 Normalserum . .	2	7	14	22
0,4 Normal-B.-K.				
0,6 Normalserum . .	2	3	5	9

Es ist also nicht gelungen, die Differenz ganz wegzuwaschen, wie sich bei der Sedimentierung in dem relativ schwach senkenden Normalserum deutlich zeigt.

Die Artunterschiede der Tier-B.-K. bleiben auch noch sichtbar, wenn man die B.-K. nach gründlichem Waschen in Kochsalzlösung suspendiert und mit dem direkt entladenden Clupeinsulfat oder Histon-sulfat versetzt. Dafür läßt sich etwa folgender Versuch anführen:

1 ccm NaCl mit Histon-sulfat: 0,2 ccm gewaschene B.-K.

a) Pferd.

Histon-sulfat	1%	0,5%	0,2%	0,1%	0,05%	0,02%
Nach 1 Min.	0	10	2	11,5	15	3
	dick agglutiniert, aber unscharf sedimentierend					
Nach 6 Min.	15	15	5	17,5	21	13
	desgl., noch immer unscharf sedimentierend					

b) Rind.

Histon-sulfat	1%	0,5%	0,2%	0,1%	0,05%	0,01%
Nach 6 Min.	0,5	0,5	0	0	0	0
„ 16 „	1	1	0,5	0	0	0
„ 31 „	2	2	3	3	1	0
„ 200 „	3	15	18	15	6	3

Der Unterschied in der Senkungsgeschwindigkeit macht sich also deutlich geltend, obwohl durch das Histon

auch die Rinder-B.-K. kräftig agglutiniert werden. Ja, es läßt sich sogar bei der Beobachtung der Kataphorese feststellen, daß die Entladung bzw. Umladung der Pferde- und der Rinder-B.-K. bei der gleichen Histon- oder Clupeinkonzentration zustande kommt:

a) Histonsulfat, in einem Gemisch von isotonischer Rohrzucker- und isotonischer Kochsalzlösung (10 : 1) gelöst, B.-K. dreimal mit Kochsalzlösung ausgewaschen.

		Pferd	Rind
0,0%	Histonsulfat . . .	—	—
0,01%	„ . . .	schwach +	± bis schwach +
0,02%	„ . . .	+	+

b) Derselbe Versuch mit Clupeinsulfat.

0,0%	Clupeinsulfat . .	—	—
0,005%	„ . . .	—	—
0,01%	„ . . .	+	+
0,02%	„ . . .	+	+

Auch bei der Senkungsbeschleunigung durch Gelatine bleibt, wie der Versuch auf S. 276 erkennen läßt, der Artunterschied zwischen Rinder- und Pferde-B.-K. bestehen.

Man fragt sich natürlich, woran denn eigentlich das verschiedene Sedimentierungsvermögen der verschiedenen Blutkörperchensorten liegt; denn zunächst erschien es selbstverständlich, daß die Agglutinate infolge der Verkleinerung der Gesamtoberfläche rasch zu Boden sinken müssen. Am wahrscheinlichsten ist uns nach Beobachtungen bei Bakterien, die in einer sich hieran anschließenden Mitteilung von Vorschütz veröffentlicht werden, daß die Dichtigkeit der Agglutinate je nach der Zellart eine verschiedene ist.

Die Versuche mit Histon und Clupein haben noch auf etwas anderes aufmerksam gemacht. Fähræus hat schon darauf hingewiesen, daß im Blut der Graviden in ähnlicher Weise Geldrollenbildung zustande kommt, wie im Blut des Pferdes, während in schlecht sedimentierenden Bluten, wie bei Nichtgraviden oder beim Rind, die B.-K. isoliert bleiben. Das liegt nicht nur an der verschiedenen sedimentierenden Kraft der Blutflüssigkeiten, wie man nach den Erfahrungen am Gravid- und Nicht-gravidblut schließen könnte, sondern vor allem an der verschiedenen Agglutinabilität der B.-K.-Arten; Rinder-B.-K. agglutinieren auch in keinem der fremden Tiersera und sedimentieren deshalb auch nicht in ihnen, wie die S. 286 mitgeteilten Versuche deutlich zeigen. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn man statt der Blutflüssigkeiten die Lösungen solcher Stoffe verwendet, welche senkungsbeschleunigend wirken; Lanthan, Histon, Clupein, Gelatine, Gummi, sie alle bringen sämtliche B.-K. zur Verklumpung. Trotzdem verläuft die Senkung unter ihrem

Einfluß mit artspezifisch differenter Geschwindigkeit, wie für Histon- und Clupeinsulfat sowie für Gelatine nachgewiesen wurde. Es besteht also offenbar ein prinzipieller Unterschied in der sedimentierenden Kraft der Sera bzw. Plasmata und der diese imitierenden Lösungen¹⁾.

Zusammenfassung.

1. Wie beim Gravidblut, so läßt sich auch beim Blut verschiedener Tiere die Sedimentierung der roten Blutkörperchen durch Ausschüttelung des Plasmas mit Kaolin oder durch Erwärmen auf 56° verlangsamen, durch Zusatz von Gelatine oder Gummi beschleunigen.

2. Von Eiweißkörpern und Eiweißverwandten wirken fördernd auf die Sedimentierung der Blutkörperchen Fibrinogen, Histon und Protamin, während Albumin, Nuclein, nucleinsaures Natron und Pepton indifferent sind. Fibrinogen, Histon und Protamin vermindern die natürliche negative Ladung der Blutkörperchen.

3. Das Fibrinogen ist wahrscheinlich nicht an sich die sedimentierende Komponente der Blutflüssigkeit, sondern eine der Globulinfraktion angehörige Phase von bestimmter Dispersität. Darauf deutet der Einfluß von Verdünnung mit destilliertem Wasser, von Alkalisierung und Ansäuerung, von Lagernlassen und von erhöhter Temperatur.

4. Die Beeinflussung der Sedimentierung durch Änderung der elektrischen Ladung der Blutkörperchen scheint nur unter der Bedingung zustande kommen zu können, daß sich an der Oberfläche der Blutkörperchen bestimmte Stoffe befinden; solche sind z. B. Albumin, nucleinsaures Natron, Gelatine, Histon und Protamin.

5. Das Sedimentierungsvermögen der Blutkörperchen ist artspezifisch verschieden. Dies beruht nicht darauf, daß die Agglutinabilität entsprechend differiert. Denn auch die Agglutinate zeigen die artspezifischen Unterschiede im Sedimentierungsvermögen.

Zum Schluß will ich nicht verfehlen, Herrn Professor Höber für seine dauernde Mithilfe bei der Arbeit meinen herzlichsten Dank auch an dieser Stelle auszusprechen; ebenso bin ich Herrn Professor Meyerhof für manche Anregung zu Dank verpflichtet.

¹⁾ Beiläufig sei noch auf eine Mitteilung von L. Hirschfeld (Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 31) hingewiesen, welcher eine Senkungsbeschleunigung bei Malariakranken beobachtete und diese mit der Malariaanämie, d. h. mit der Verminderung der Blutkörperchenzahl in Zusammenhang bringt. In der Tat ist leicht nachzuweisen und von uns selber wie von Hirschfeld öfter beobachtet, daß Hypoglobulie eine raschere Sedimentierung veranlaßt. Aber beim Gravidblut, dessen auffallendes Verhalten den Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen bildete, ist die Blutkörperchenzahl sicher nur von sekundärer Bedeutung, da wir aus eigenen Beobachtungen wie aus der Literatur wissen, daß die Zahl in der Gravidität gewöhnlich normal ist. Beim Malariablut kommt für die besonders rasche Sedimentierung sicherlich auch der entzündliche Faktor mit in Betracht.

Untersuchungen über Agglutination und Sedimentierung von Bakterien.

Von
Dr. Joseph Vorschütz.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Kiel.)

(Eingegangen am 28. Oktober 1920.)

Die schon früher bekannte und von Fähræus neu entdeckte Erscheinung, daß die roten Blutkörperchen im Blut von Graviden agglutinieren und beschleunigt sedimentieren, ist in mehreren Untersuchungsreihen im Kieler Physiologischen Institut genauer analysiert worden¹⁾. Es zeigte sich, daß von dem durch die Schwangerschaft veränderten Plasma aus die normale elektronegative Ladung der Blutkörperchen teilweise neutralisiert und durch dieses Heranrücken an den „isoelektrischen Punkt“ ähnlich wie bei einer kolloidalen Lösung eine Instabilität der Blutkörperchensuspension herbeigeführt wird (Fähræus). Die Entladung scheint von einer relativ elektropositiven Substanz herzuführen, welche während der Gravidität im Blutplasma auftritt, und welche wahrscheinlich den Charakter eines Globulins hat [Linzenmeier²⁾].

Es lag nun nahe — auch zum Zweck der Aufklärung der Schwangerschaftstoxikosen —, nachzusehen, ob das Gravidplasma seine agglutinierende Fähigkeit nicht bloß den Blutkörperchen, sondern auch anderen Zellen gegenüber geltend mache. Untersuchungspläne dieser Art erhielten eine bestimmte Richtung durch das Ersehen einer interessanten Arbeit von Löwenthal und Bertkau³⁾; aus welcher hervorging, daß die Serumagglutination von Bakterien, welche im allgemeinen als Folge der Reaktion mit spezifischen Antikörpern anzusehen ist, in dem speziellen Falle der Schwangerschaft auch ohne vorausgegangene Infektion mit den betreffenden Bakterien zustande kommen kann. Löwenthal und Bertkau fanden nämlich, daß die Y-Ruhrbacillen durch das

¹⁾ Fähræus, Biochem. Zeitschr. **89**, 355. 1918. — Linzenmeier, die es Archiv **181**, 169. 1920 und die voranstehende Mitteilung.

²⁾ Wegen der Bedeutung der Globuline s. besonders auch Fähræus, Hamburger Tagung der dtsh. physiol. Ges.; ref. in Ber. über die ges. Physiol. **2**, 178. 1920.

³⁾ Löwenthal und Bertkau, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., I. Abt. **83**, 315. 1919.

Serum von Schwangeren und Ammen in 30–40% der Fälle noch in einer Verdünnung 1 : 100 agglutiniert werden. Versuche, ob noch andere Bakterienarten in der gleichen Weise agglutinieren, ergaben für Typhusbacillen keine sichere Erhöhung der Agglutination und für Paratyphus-B-Bacillen ein negatives Resultat.

Hierdurch angeregt, stellte mir Herr Prof. Höber die Aufgabe, zunächst einmal bei einer größeren Zahl von Bakterienarten zu prüfen, wieweit sie nach Analogie der roten Blutkörperchen die von Fähræus beschriebene Schwangerschaftsreaktion geben. Bevor ich aber auf meine Versuche eingehe, seien die Untersuchungen von Löwenthal und Bertkau noch an einige weitere Beobachtungen, die von Linzenmeier mitgeteilt sind, angeknüpft. Die Angaben von Löwenthal und Bertkau lehren ja ohne weiteres, daß es für die Bakterienagglutination durch Gravidplasma nicht bloß auf die Eigenschaften des Plasmas ankommt, sondern auch auf die der Bakterien; denn sonst müßten ja nicht bloß die Y-Ruhrbacillen verklumpen, sondern auch die von Löwenthal und Bertkau untersuchten Paratyphus-B- und Typhusbacillen. Eine zweite Bedingung für den positiven Ausfall der Schwangerschaftsreaktion ist also offenbar die „Agglutinabilität“ der Bakterien, d. h. ihre Affinität zu dem in der Blutflüssigkeit der Schwangeren enthaltenen agglutinierenden Agens. Ganz ähnlich fand Linzenmeier, daß die Blutkörperchen verschiedener Tiere gegen das Gravidplasma verschieden agglutinabel sind; während z. B. eine Aufschwemmung der Blutkörperchen vom Pferd in Gravidplasma genau so instabil ist wie eine Aufschwemmung von menschlichen Blutkörperchen, sedimentieren Kaninchen- und besonders Rinderblutkörperchen im Gravidplasma nur sehr langsam. Die Natur dieser Unterschiede der Blutkörperchen selber hat nun Linzenmeier durch Experimente zu ergründen versucht, in denen das agglutinierende Plasma durch andere verklumpende Lösungen, Lösungen basischer Substanzen, wie Histon oder Protamin, Lösungen von Salzen mit dreifach positiv geladenem Kation, wie Lanthannitrat, Lösungen visköser Stoffe, wie Gummi oder Gelatine, ersetzt wurde. Dabei ergab sich, daß die damit zu erzielende Agglutination zwar äußerlich mit der Agglutination durch Gravidplasma identisch, daß sie aber darin wesensverschieden ist, daß sie keine Unterschiede in den einzelnen Blutkörperchenarten hervortreten läßt, sondern diese sämtlich betrifft. Dennoch kommt auch bei diesen Versuchen die vorher mit Schwangerenplasma gefundene Gruppierung (Mensch, Pferd; — Kaninchen, Rind) wieder heraus; nämlich, wenn die Blutkörperchen auch samt und sonders durch die genannten Lösungen agglutiniert werden, so unterscheiden sich doch die Agglutinate der verschiedenen Sorten durch die Geschwindigkeit ihrer Sedimentierung. Es galt nun für mich, festzustellen, wieweit die Bakterien auch in diesen Punkten mit den Blutkörperchen vergleichbar sind.

Versuche.

1. Die Agglutinabilität verschiedener Bakterienarten in dem Blutserum von Schwangeren.

Die nächste Aufgabe war, wie gesagt, die von Löwenthal und Bertkau gemachten Erfahrungen zu erweitern. Zu diesem Zwecke wurden Versuche mit 10 Stämmen der folgenden Bakterienarten ausgeführt: 1. Bac. Gärtner (aus Fisch gezüchtet), 2. Bac. Breslau (aus dem Darminhalt einer Leiche), 3. Typhus, 4. Paratyphus A, 5. Paratyphus B, 6. Coli, 7. Cholera, 8. Flexner, 9. Shiga, 10. Ypsilon¹⁾. Es kamen stets 24 Stunden alte Schrägagarkulturen zur Verwendung; sie wurden mit 10 ccm 0,85% NaCl abgeschwemmt und damit wurden wie bei den üblichen Widalreaktionen die Serumverdünnungen 1 : 30, 1 : 50, 1 : 100 und 1 : 200 angesetzt. Als positiv wurde die Reaktion nur gerechnet, wenn die Agglutination bei der Verdünnung 1 : 100 vollständig war. Zur besseren Beobachtung verwendeten wir ständig das Agglutinoskop von Kuhn und Woithe.

Auf die Weise prüften wir 39 Gravidsera; davon stammten zwei aus dem 8., 7 aus dem 9., die übrigen aus dem 10. Schwangerschaftsmonat. Die Sera aus dem 8. und 9. Monat waren durch Venaepunctio, die anderen 30 aus Retroplacentarblut erhalten. Das Ergebnis war das folgende: von den 39 Sera reagierten 18, d. h. 46,2% positiv mit Cholera, Coli, Flexner und Ypsilon. Die übrigen Stämme ergaben wohl gelegentlich einmal mit den Verdünnungen 1 : 30 oder auch 1 : 50 Flockenbildung, aber niemals bei den stärkeren, allein beweiskräftigen Verdünnungen. Der Prozentsatz an Agglutinationen der Y-Ruhrbacillen übertrifft also die Werte von Löwenthal und Bertkau, was wohl damit zusammenhängen mag, daß ich nur Sera aus den letzten 3 Schwangerschaftsmonaten untersuchte; mein Material ist aber viel zu klein, um darüber Bestimmtes aussagen zu können. Zur Kontrolle wurden noch 5 Normalmännersera, 3 Normalfrauensera und 2 Nabelschnursera mit allen 10 Bakterienstämmen angesetzt; das Resultat war negativ, höchstens kam in der Verdünnung 1 : 30 Agglutination vor, was ja aber nichts besagt.

Es zeigt sich also, daß von den 10 geprüften Stämmen Cholera, Coli, Flexner und Ypsilon gegen Schwangerenserum auffallend empfindlich sind, während Shiga, Typhus, Paratyphus A und B, Gärtner und Breslau wenig oder nicht ansprechen.

¹⁾ Die Stämme wurden mir vom Kieler Hygienischen Institut zur Verfügung gestellt. Dem Direktor Herrn Prof. Kisskalt sowie dem Leiter des Untersuchungsamtes Herrn Prof. Bitter bin ich dafür zu großem Dank verpflichtet. Die Stämme sind fortlaufend auf ihre Reinheit kontrolliert.

2. Vergleiche zwischen der Agglutinabilität verschiedener Arten von Bakterien und Blutkörperchen.

Nach dem Gesagten scheint es, daß sich Cholera-, Coli-, Flexner- und Ypsilon bacillen in ähnlicher Weise von den übrigen 6 untersuchten Stämmen unterscheiden, wie etwa Pferdeblutkörperchen von den Blutkörperchen von Kaninchen oder Rind, von denen nach Linzenmeier die erstere Art durch Gravidplasma oder auch durch das ihm ganz ähnliche Pferdeplasma sedimentiert wird, die letzten zwei Arten nicht. Es fragt sich, ob sich dieser Vergleich auch im einzelnen durchführen läßt.

Um darauf zu antworten, seien zuerst folgende Beobachtungen angeführt: es wird die Agglutinabilität der 10 Stämme in je einem Rinder-, einem Ziegen- und einem Pferdeserum geprüft; es ergibt sich, daß Cholera, Coli, Flexner und Ypsilon durch alle drei Sera in der Verdünnung 1 : 200 kräftig agglutiniert werden, während die übrigen 6 Stämme wieder negativ reagieren¹⁾. Zum Vergleich werden in NaCl gewaschene Blutkörperchen von Rind, Ziege und Pferd in die drei Sera eingetragen und unter dem Mikroskop betrachtet. Es zeigt sich:

Blutkörperchen von Pferd	in Serum von Pferd	Bk. bilden Geldrollen
„ „ „	„ „ „ Rind	„ „ „
„ „ Rind	„ „ „ Rind	„ liegen einzeln
„ „ Ziege	„ „ „ Ziege	„ „ „
„ „ Ziege	„ „ „ Pferd	„ „ „
„ „ Rind	„ „ „ Pferd	„ „ „

Von den an sich „agglutinin“haltigen Sera werden also nur die Blutkörperchen vom Pferd agglutiniert; die Blutkörperchen von Rind und Ziege sind inagglutinabel wie die 6 Bakterienstämme.

Sedimentierungsversuche mit dem gleichen Pferde- und Rinderblut (0,3 ccm in NaCl gewaschene Blutkörperchen in 0,7 ccm Blutserum) ergaben das entsprechende Resultat:

Blutkörperchen von Pferd	in Serum von Pferd	Sedimentierung rasch
„ „ „	„ „ „ Rind	„ rasch
„ „ Rind	„ „ „ „	0
„ „ „	„ „ „ Pferd	„ 0

Weiter wurden Agglutinationen durch zugesetzte Chemikalien versucht. Es ist bekannt²⁾, daß die Blutkörperchen ähnlich wie durch das Gravidplasma oder durch die spezifischen Agglutinine

¹⁾ Die Sera von Pferd, Rind und Ziege verhalten sich keineswegs immer so; von drei Rinder- und drei Ziegensera reagierten je zwei positiv, von sieben Pferdesera reagierten fünf positiv noch bei der Verdünnung 1 : 200. Leider war die Beschaffung von Tierblut mit Schwierigkeiten verknüpft, so daß wir vorläufig nur über diese wenigen Erfahrungen verfügen.

²⁾ Siehe die Veröffentlichungen von Einzenmeier.

auch durch wohldefinierte Stoffe, wie Fibrinogen, Histon, Protamin, Gelatine, durch Gummi, durch die Salze seltener Erden u. a. zur Verklumpung gebracht werden können; gilt das gleiche auch für Bakterien? Ferner hat Linzenmeier darauf hingewiesen, daß, während die Blutkörperchen verschiedener Tiere sich unter der Einwirkung der Sera durch verschiedene Agglutinabilität unterscheiden, die Blutkörperchen durch die eben genannten Chemikalien wahllos zusammengeballt werden, daß sie aber dann noch darin voneinander verschieden bleiben, daß die leicht serumagglutinablen rascher sedimentieren als die schwer agglutinablen. Es fragt sich also, ob auch in dieser Hinsicht Vergleichspunkte zwischen Blutkörperchen und Bakterien vorhanden sind.

Histonsulfat¹⁾: Gleiche Mengen Bakterienemulsion (in 0,85% NaCl) werden in Lösungen von Histonsulfat (in 0,85% NaCl) von verschiedener Konzentration eingetragen. Die Bakterien agglutinieren dann rasch bei Zimmertemperatur in einer breiten Zone der Lösungen mit keinem ausgesprochenen Maximum. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle vereinigt:

Histonsulfat in %	1	0,5	0,3	0,2	0,1	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02
Cholera	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
Coli	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—
Flexner	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—
Ypsilon	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Shiga	—	—	+	+	+	+	+	+	+	—
Typhus	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—
Paratyphus A	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—
Paratyphus B	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—
Gärtner	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—
Breslau	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—

Es zeigt sich also, daß sämtliche 10 Stämme in ungefähr demselben Gebiet von Konzentrationen durch das Histon verklumpt werden. Nach Analogie mit den Blutkörperchen konnte man nun mutmaßen, daß bei Beobachtung der Sedimentierung der Agglutinate sich deutlichere Unterschiede herausstellen würden. Um das zu prüfen, wurden Aufschwemmungen der Bakterien in Lösungen von dem gleichen Histon Gehalt in 1,5 ccm fassende, 5 mm weite Röhren gefüllt. Es zeigte sich dann u. a. folgendes:

a) Cholera, Coli, Flexner, Ypsilon: Cholera setzt sich innerhalb einer halben Stunde in einem dichten Sediment mit glatter Oberfläche zu Boden; die darüberstehende Flüssigkeit bleibt fast frei von Suspension. Koli senkt sich fast ebenso rasch, doch ist die überstehende Flüssigkeit nicht ganz so klar. Ypsilon und Flexner sinken noch etwas langsamer.

¹⁾ Das auch von Linzenmeier verwandte Präparat verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Geheimrat A. Kossel, Heidelberg.

b) Flexner, Typhus, Shiga: alle drei sedimentieren in der gleichen Art und Weise.

c) Flexner, Paratyphus A, Paratyphus B, Gärtner, Breslau: Flexner sedimentiert erheblich rascher als die übrigen vier.

d) Cholera, Shiga, Paratyphus A: zu Anfang in allen drei Röhren dicke Agglutinate, die sich bei Cholera schnell absetzen und einen scharf nach oben abgegrenzten Niederschlag bilden, während bei Shiga und noch mehr bei Paratyphus A eine Säule von Flocken, welche leicht übereinander gelagert sind, eine Weile stehenbleibt und nur langsam zusammensintert.

Die untersuchten 10 Agglutinate sedimentierten also in der Reihenfolge: Cholera > Coli, > Ypsilon > Flexner, Shiga, Typhus > Paratyphus A, Paratyphus B, Gärtner, Breslau.

Worauf die verschiedene Sedimentierungsgeschwindigkeit zurückzuführen ist, ist hier ebensowenig klar wie bei der analogen von Linzemeier beschriebenen Erscheinung bei den Blutkörperchen. Wir haben den Eindruck, daß die Flocken der langsam sedimentierenden Bakterien lockerer sind als die der rasch sedimentierenden, können aber keine ganz bestimmten Angaben machen. Die angeführte Reihe zeigt, daß die Mehrzahl der rasch sedimentierenden auch zu den serumagglutinablen gehört, und daß die Mehrzahl der langsam sedimentierenden auch vom Serum nur schlecht agglutiniert wird.

Lanthannitrat: In entsprechender Weise wie bei den Histonversuchen wurden die Bakterien in Lösungen von Lanthannitrat (in 0,85% NaCl), dessen Konzentrationen von $\frac{m}{50}$ bis $\frac{m}{2000}$ abgestuft waren, verteilt. In kurzer Zeit agglutinierten darauf sämtliche Stämme, aber bis zu verschiedenen Graden der Lanthanverdünnung; Cholera agglutinierte noch in $\frac{m}{2000}$, Gärtner und Breslau nur bis $\frac{m}{200}$, die übrigen 7 bis $\frac{m}{1000}$. Wir gewinnen also ungefähr das gleiche Bild wie bei der Agglutination mit Histon. Darauf wurde wiederum die Senkungsgeschwindigkeit der Agglutinate untersucht, wobei sich herausstellte, daß diesmal die 4 serumagglutinablen, Cholera, Koli, Flexner und Ypsilon, in der Senkung deutlich vorangingen, während Paratyphus A, Paratyphus B, Gärtner und Breslau sich am langsamsten senkten.

Gelatine und Gummi: Zu den Versuchen wurden je 10% in 0,85% NaCl gelöst und davon bei 37° 0,1 ccm zu 0,9 ccm Bakterienemulsion hinzugesetzt. Bei allen 10 Stämmen trat schwache Verklumpung ein. Die Bakterien verhalten sich also wiederum wie die Blutkörperchen. Die Sedimentierungsgeschwindigkeit wurde nicht untersucht.

Wir kommen also zu dem Schlusse, daß die Bakterien unter den gleichen Bedingungen in Gruppen von verschiedener Agglutinabilität und von verschiedener Sedimentierfähigkeit

zerlegt werden können, wie die Blutkörperchen verschiedener Tierarten.

Die von Linzenmeier beobachteten Hämagglutinationen und die hier behandelten Bakterienagglutinationen sind also analoge Vorgänge. Es sei aber ausdrücklich betont, daß die hier gemachten Einzelangaben nur für die untersuchten 10 Stämme gelten. Andere Stämme der gleichen Bakterienarten werden sich wahrscheinlich anders verhalten; ich verweise dafür auf das vor kurzem veröffentlichte reiche Beobachtungsmaterial von Eisenberg¹⁾ über die entwicklungshemmende und agglutinierende Wirkung von Salzen, Säuren und anderen Chemikalien, aus dem hervorgeht, daß verschiedene Stämme ein und derselben Spezies außerordentlich verschieden empfindlich sind.

3. Eigenschaften der bakterienagglutinierenden Substanz in der Blutflüssigkeit der Graviden.

Nach den mitgeteilten Beweisen für das analoge Verhalten von Blutkörperchen und Bakterien stand zu erwarten, daß auch dieselben Eingriffe in die Zusammensetzung der Blutflüssigkeit, welche nach den Angaben von Linzenmeier die Agglutination und Sedimentierung bei den Blutkörperchen verändern, dieses auch bei den Bakterien tun würden. Es wurden daher einige Proben gemacht, dies nachzuweisen.

Nach Linzenmeier kann man die die Blutkörperchen agglutinierende Substanz, welche als relativ elektropositiv anzusehen ist, durch Ausschüttelung der Blutflüssigkeit mit Adsorbentien für positive Teilchen mehr oder weniger entfernen, während Ausschüttelung mit Adsorbentien für negative Teilchen die Agglutination nicht verringert. Dementsprechend werden folgende Versuche angeführt:

Je 2 ccm Gravid-Citratplasma und Gravidserum werden mit 0,5 g Kaolin bzw. Eisenhydroxyd $1\frac{1}{2}$ Stunden langsam geschüttelt und darauf zentrifugiert; die ausgeschüttelten Flüssigkeiten werden dann in den Verdünnungen 1 : 50, 1 : 100 und 1 : 200 mit den gut agglutinierenden Coli- und Ypsilon-Bacillen angesetzt. In jedem Fall fällt dann die Agglutination nach Eisenhydroxydvorbehandlung deutlich stärker aus als nach Kaolinvorbehandlung.

Ferner wird nach Linzenmeier die Hämagglutination im Gravidplasma durch Narkotica, wie Amylalkohol, Phenylharnstoff, Isobutylurethan, Acetophenon, Heptyalkohol, in bestimmten Konzentrationen gehemmt. Das Entsprechende stellten wir für die Agglutination von Ypsilon- und Kolibacillen mit Phenylharnstoff fest:

Zu 1 ccm Aufschwemmung der Bakterien in $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{100}$ und $\frac{1}{200}$ Plasma bzw. Serum werden 0,2 ccm 0,7% Phenylharnstoff (in 0,85%

¹⁾ Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., I. Abt., 83, 472 u. 561. 1919; 82, 69. 1919.

NaCl) bzw. 0,2 ccm NaCl hinzugefügt. In beiden Fällen agglutiniert Ypsilon ohne das Narkoticum deutlich stärker; bei Coli ist der Unterschied im Serum nur gering, dagegen im Plasma ausgesprochen.

Nach Fähræus und Linzenmeier hängt die agglutinierende Kraft des Gravidplasmas wahrscheinlich von seinem Globulingehalt ab. Damit wurde in Zusammenhang gebracht, daß gewöhnlich im Plasma die Senkung der Blutkörperchen rascher vor sich geht als im zugehörigen Serum. Infolgedessen vermuteten wir, daß der gleiche Unterschied auch bei der Bakterienagglutination herauskommen würde. Dies war jedoch nicht der Fall; in etwa 15 Versuchen zeigte sich, daß die Bakterienagglutination in Serum und Plasma ungefähr gleich stark ausfiel. Dabei ist freilich zu berücksichtigen, daß die Bakterienagglutinationen bei starken Verdünnungen der Blutflüssigkeiten untersucht sind. —

Die mitgeteilten Beobachtungen können nicht den Anspruch erheben, eine abgeschlossene Versuchsreihe zu bedeuten, im Gegenteil stehen sie ganz im Anfang der Analyse des den Ausgangspunkt bildenden Graviditätssymptoms und der übrigen damit in Zusammenhang gebrachten Agglutinationen. Die Untersuchung von Linzenmeier sowie die hier wiedergegebene lassen ja leicht erkennen, wie viele Lücken noch bis zu einem klaren Überblick über die Erscheinungen zu füllen sind. Eine gewisse Erleichterung für den weiteren Gang der Untersuchung mag es daher bedeuten, daß in dieser Mitteilung ein ziemlich weitgehender Parallelismus zwischen dem Verhalten der Blutkörperchen und dem der Bakterien aufgedeckt wurde; die Unterschiede in der Agglutinabilität sind bei Blutkörperchen und Bakterien offenbar von sehr ähnlicher Art, und für die Bedingungen, unter denen das Verklumpen der agglutinierbaren Zellen zustande kommt, gilt dasselbe.

Den mitgeteilten Beobachtungen mag auch eine gewisse praktische Bedeutung zukommen. Es wäre möglich, daß manche Infektionskrankheiten, welche während der Schwangerschaft entstehen, einen anderen Verlauf nehmen als im nichtgravidem Zustand, wenn die Erreger der Krankheit gegen die agglutinierende Substanz des Gravidblutes empfindlich sind. Das Tierexperiment könnte hierüber wahrscheinlich entscheiden. Ferner müßte wohl darauf achtgegeben werden, ob nicht durch die Schwangerschaftsagglutination eine spezifische positive Widalreaktion vorgetäuscht werden kann.

Zusammenfassung.

1. Von den Seren schwangerer Frauen werden in 46% der untersuchten Fälle bestimmte Stämme von Cholera-, Coli-, Ypsilon- und Flexnerbacillen noch in einer Verdünnung 1 : 200 agglutiniert, während die

Stämme von Shiga-, Typhus-, Paratyphus A-, Paratyphus B-, Breslau- und Gärtner-Bacillen nicht agglutiniert werden.

2. Die verschiedene Agglutinabilität der Bakterien ist der verschiedenen Agglutinabilität und Sedimentierfähigkeit der Blutkörperchen vergleichbar:

a) Dies zeigt sich im Verhalten gegenüber verschiedenen Tiersera;

b) Histonsulfat und Lathannitrat bringen zwar alle untersuchten Bakterienstämme zur Agglutination, aber die für das Gravidserum empfindlichen, Cholera, Coli, Ypsilon und Flexner, sind vor den anderen durch raschere Sedimentierung der Agglutinate ausgezeichnet; entsprechendes gilt für Blutkörperchen;

c) auch durch Gelatine und Gummi werden sämtliche Stämme ebenso wie sämtliche Blutkörperchen agglutiniert.

3. Dieselben Eigenschaften der Blutflüssigkeit der Schwangeren, von welchen die raschere Sedimentierung der Blutkörperchen abhängt, scheinen auch die Agglutination der Bakterien zu beherrschen; durch Ausschüttelung mit Kaolin und durch Narkotica läßt sich hier wie dort die Agglutination schwächen.

4. Der quantitative Unterschied zwischen Serum- und Plasmawirkung, welcher im Verhalten der Blutkörperchen zutage tritt, ist bei den Bakterien nicht nachzuweisen.

Am Schlusse spreche ich Herrn Professor Dr. Rud. Höber für die lebenswürdige Unterstützung durch Rat und Tat während meiner Arbeit meinen allerverbindlichsten Dank aus.

(Aus dem Pharmakologischen Institute der Universität Graz.)

Beiträge zur Pharmakologie der Lipoide.

I. Mitteilung.

Versuche an roten Blutkörperchen.

Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst-Liechtensteinspende.

Von

Privatdozent Dr. Adolf Jarisch,

Assistent am Institute.

(Eingegangen am 15. November 1920.)

Wenn wir entsprechend der bekannten Lipoidtheorie von Overton und Meyer für das Eindringen eines Stoffes in Zellen das Aufnahmevermögen der Zelllipoide für diesen Stoff als maßgebend betrachten, so muß dies im besonderen Falle außer vom Grad der Lipoidlöslichkeit des Stoffes auch vom Gehalt der Zellen an Lipoiden, sowie deren spezifischem Lösungsvermögen abhängig sein. Von diesen Bedingungen ist die erste als physikalische Eigenschaft des Stoffes eine konstante Größe, die zweite dagegen nicht, insofern einerseits die verschiedenen Zellen sich hinsichtlich ihrer Lipoide verschieden verhalten, andererseits artgleiche möglicherweise, je nach ihrem Zustand, verschieden sind. Die vorliegende Untersuchung gilt nun der Frage, ob ein und dieselbe Zellart willkürlich durch Behandlung mit Lipoiden infolge Veränderung ihres Lipoidgehaltes in ihrem Aufnahmevermögen abgeändert werden könne. Den Anlaß zu diesen Versuchen bildeten Beobachtungen bei Untersuchungen über die Beziehung von Rinde und Mark der Nebennieren; wie in einer folgenden Mitteilung ausgeführt werden soll, wurde eine Abschwächung der Adrenalinwirkung durch Lipoidemulsionen beobachtet und als deren Ursache an erschwertes Eindringen des Adrenalins gedacht. Ob eine derartige Lipoidwirkung überhaupt möglich sei, dies zu prüfen, schien an Versuchen mit roten Blutkörperchen aussichtsreich.

Über Beeinflussung der Hämolyse durch Lipoide, speziell Lecithin, liegt eine reichhaltige Literatur vor; vgl. Landsteiner²⁾, Bang^{3) 6)}, Arrhenius^{1) 2) 3)}. Meist wurde eine Förderung der Wirksamkeit verschiedener Hämolytica gefunden. Man deutete diese Erscheinung z. T. mit der Annahme einer durch die Lecithinzufuhr erhöhten Löslichkeit für die betreffenden Gifte und Arrhenius³⁾ dehnte diese Vorstellung auch auf die von ihm entdeckte sensibilisierende Wirkung der Narkotica aus. Eine Hämolysehemmung wurde nur durch

Cholesterin beobachtet, und zwar bei der Hämolyse durch Saponin [Ransom und Meyer³³], sowie durch Ölseife [Iscovesco und Foucaud¹⁶), Meyerstein²⁹]. Diese Hämolysehemmung kann jedoch nicht auf Beeinflussung der Löslichkeitsverhältnisse zurückgeführt werden, da sie auf einer Ablenkung des Giftes von den Blutkörperchen beruht.

Wie man sieht, ist aus diesen Versuchen über Hämolysebeeinflussung durch Lipide für unsere Frage, ob durch Beladung von Zellen mit Lipiden diese gegen das Eindringen von Stoffen geschützt werden können, nicht viel zu holen. Weitere systematische Versuche in dieser speziellen Richtung schienen geboten. Die vorliegende Mitteilung bringt im ersten Teile Versuche mit Lipidemulsionen, im zweiten und dritten Teile Versuche mit Narkoticis und Seifen. Solche anzustellen schien nach den Ergebnissen mit den Lipidemulsionen wünschenswert.

Zu den Versuchen dienten mehrmals mit 0,9proz. NaCl gewaschene Kaninchenerythrocyten. Zur Verwendung kam je 1 ccm einer 6proz. Aufschwemmung; der Zusatz der zu prüfenden Substanzen sowie von NaCl-Lösung wurde so gewählt, daß die Endreaktion, d. i. die Hämolyse in allen Versuchen in 6 ccm einer 1proz. Aufschwemmung vor sich ging. Die Proben wurden stets im Brutschranke von 40° gehalten.

I. Versuche mit Lipidemulsionen.

Die Versuche wurden mit Emulsionen des käuflichen Lecithin Merk begonnen, doch zeigte sich sogleich, daß Konzentrationen, die wenig geringer waren, wie die im Adrenalinversuch wirksamen, für sich allein schon hämolysierten. Deshalb versuchte ich Lipidemulsionen einfach durch Verreiben von Organextrakten darzustellen; diese Substanzen waren zwar noch weniger einheitlich als das „Lecithin“ des Handels, aber sie hämolysierten erst in sehr hohen Konzentrationen. Es wurde Gehirn zerrieben, auf Glasplatten aufgestrichen und im Luftstrom bei Körpertemperatur getrocknet, dann mit gleichen Teilen von Alkohol und Äther extrahiert. Der Verdunstungsrückstand dieser Extrakte — sie werden im folgenden als AE bezeichnet — wurde dann in einer Menge von 0,02—0,04 g mit 100 ccm NaCl-Lösung verrieben und durch Glaswolle filtriert.

a) Die Hämolyse durch Hypotonie.

Kaninchenblutkörperchen lassen bekanntlich durchschnittlich in 0,45proz. NaCl ihr Hämoglobin austreten; man erreicht dies, wenn man eine Aufschwemmung in 0,9proz. NaCl mit der gleichen Menge destillierten Wassers verdünnt.

Nimmt man zur Verdünnung destilliertes Wasser, in dem Lipide emulgiert sind, so bleibt die Hämolyse aus oder wird nur unvollständig:

Bltk. 6%	1 ccm
NaCl 0,9%	2 ccm
Aq. dest. mit 0,04proz. AE	3 ccm
Bleibt trüb.	

Wird dagegen das Lipoid nicht in destilliertem Wasser, sondern in 0,9proz. NaCl emulgiert den Blutkörperchen zugesetzt und

hierauf sofort die entsprechende Verdünnung vorgenommen, so tritt Lösung ein:

Bltk. 6%	1 ccm
NaCl 0,9% mit 0,04 proz. AE	3 ccm
<hr/>	
Sofort Aq. dest.	4 ccm
Nach 4 Minuten gelöst.	

Wenn man mit der Verdünnung wartet und nach Zusatz des Lipoids die Probe 30 Minuten in den Brutschrank stellt, bleibt die Hämolyse wieder aus:

Bltk. 6%	1 ccm
NaCl 0,9 proz. mit 0,04 proz. AE	3 ccm
<hr/>	
30 Minuten 37°.	
<hr/>	
Aq. dest.	4 ccm
Bleibt trüb.	

Das auffällige Ergebnis dieser Versuche ist, daß die Hämolyse ausbleibt oder eintritt, je nachdem, ob das Lipoid in destilliertem Wasser oder in NaCl-Lösung verrieben zugesetzt wird, und in letzterem Falle, ob mit der Verdünnung durch destilliertes Wasser gewartet wird oder nicht. Das kann nicht daran liegen, daß das Lipoid etwa einmal durch NaCl-Zusatz infolge Ausflockung unwirksam wird, d. h. nicht vor der Hämolyse schützt, da ja die gleiche Aufschwemmung wirksam wird, wenn sie längere Zeit mit den Blutkörperchen reagieren kann. Sucht man eine Erklärung für die Erscheinung, so könnte daran gedacht werden, daß das Lipoid den Eintritt des Wassers hemmt, sobald es sich an der Oberfläche der Blutkörperchen abscheidet und daß die Bedingungen für diese Abscheidung, je nach Anstellung des Versuches, wechseln. Letzteres läßt sich in der Tat begründen:

Wird eine hypotonische Lipoidemulsion den Blutkörperchen zugesetzt, so muß ein Flüssigkeitsstrom gegen das Zellinnere auftreten, der ähnlich der Ultrafiltration zu einer Abscheidung des dispergierten Lipoids an der Zelloberfläche führen muß.

Dieser Vorgang läßt sich an einem Modell nachahmen. Man läßt weiße Bohnen in physiologischer Kochsalzlösung quellen und bringt sie dann in eine dünne Lösung von Bismarckbraun, einmal in destilliertem Wasser, das andere Mal in 0,9 proz. NaCl; dann färben sich die Bohnen in der hypotonischen Farblösung stärker, meines Erachtens deshalb, weil aus der einströmenden hypotonischen Lösung der kolloidale Farbstoff an der Oberfläche abfiltriert wird. Am Durchschnitt sieht man, daß der Farbstoff nicht ins Innere eindringt und im Zupfpräparat erweist sich nur die äußerste Zelllage gebräunt. Ob am Blutkörperchen das Lipoid auch nur an der Oberfläche liegen bleibt oder ins Innere eindringt, ist eine andere Frage. — Der Versuch mit der Bohne gelingt augenfälliger bei Anwendung höherer NaCl-Konzentrationen, die möglich sind, weil das Bismarckbraun schwer ausflockt.

Ist dagegen die Emulsion blutisotonisch und es wird nachträglich, und zwar sofort Wasser zugesetzt, so treten Blutkörperchen

und Lipoiden, jedes für sich, mit dem destillierten Wasser in Ausgleich, es unterbleibt die Ansaugung der hypotonischen Emulsion und damit die Niederschlagung des Lipoids an der Oberfläche — die Hämolyse kann eintreten.

Wenn die Blutkörperchen längere Zeit mit der isotonischen Emulsion reagieren können, kommt es wiederum und zwar offenbar durch Adsorption zur Abscheidung des Lipoids. In diesem Falle tritt die Resistenzsteigerung gegen Wasser allmählich ein, und dies läßt sich, wie der folgende Versuch zeigt, zeitlich genau verfolgen.

Bltk. 6%	1	1	1	1	1	1
AE 0,04%	0	0,4	0,8	1,2	1,6	2
NaCl 0,9%	2	1,6	1,2	0,8	0,4	0
Zusatz von Aq. dest., und zwar	3	3	3	3	3	3
sofort	+++	+++	+++	+++	+++	+++
oder nach: 10 Min.	+++	+++	+++	+++	+++	++
30 Min.	+++	+++	+++	+++	++	++
1 Stunde	+++	+++	+++	++	++	+
2 Stunden	+++	+++	++	+	—	—
3 Stunden	+++	++	+	—	—	—
6 Stunden	+++	++	+	—	—	—

Im Brutschrank tritt die Resistenzsteigerung viel rascher ein und erreicht auch höhere Grade (Förderung der Adsorption durch Wärme?):

Ansatz wie im vorigen Versuch

	1 Stunde Brutschrank					
Aq. dest.	6	6	6	6	6	6
	+++	++	+	—	—	—

Es war nun von Interesse festzustellen, ob außer der Resistenz gegen Wasser auch jene gegenüber anderen Haemolyticis gesteigert sei.

Diese Versuche wurden so ausgeführt, daß die 6proz. Blutkörperchenaufschwemmung zunächst mit dem gleichen Volumen 0,04proz. AE in 0,9% NaCl durch 30 Minuten in den Brutschrank gestellt wurde; dann wurden 3 cem dieser 2proz. Aufschwemmung durch Zusatz von NaCl und Hämolyticum auf 6 cem gebracht, damit die Hämolyse schließlich wieder in 1proz. Aufschwemmung erfolge. Das Hämolyticum wurde in 9 verschiedenen Verdünnungen zugefügt und stets Vergleichsreihen mit Normalblut angesetzt. Die Verdünnungen wurden so gewählt, daß beim Normalblut der Übergang von lösender und nichtlösender Dosis gerade in die Mitte der Reihe fiel. Verschiebungen der Hämolysegrenzen zeigte dann der Vergleich der Serien sofort an.

b) Die Hämolyse durch Säuren.

Es wurde $\frac{1}{100}$ n-HCl in Mengen von 0—0,9 cem zugesetzt. Beim AE-Blut trat die Hämolyse rascher ein und verlief auch weiter wie beim Normalblut. Das gleiche hatte Arrhenius⁴⁾ bei Lecithinversuchen gesehen.

c) Die Hämolyse durch Sublimat.

HgCl₂ wurde in 0,005proz. Lösung angewandt; auch hier wurde das AE-Blut vollkommener gelöst. Mit Lecithin hatte Sachs³⁵⁾ Ähnliches beobachtet.

d) Die Hämolyse durch Saponin.

Hier blieb beim AE-Blute die Hämolyse zunächst aus. Bei diesem, dem bekannten Versuche von Meyer und Ransom nachgebildeten Versuche mußte jedoch damit gerechnet werden, daß das Ergebnis nicht ein Ausdruck von Veränderung an den roten Blutkörperchen sei, sondern möglicherweise durch Bindung des Saponins an das Lipoid bedingt sei. In der Tat änderte sich das Ergebnis, sobald die Blutkörperchen nach der Lipoidbehandlung zentrifugiert und in frischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt worden waren. Auf diese Weise kamen nur mit Lipoid beladene Blutkörperchen zum Versuch. Jetzt trat, wie der folgende Versuch zeigt, die Hämolyse früher ein, wie beim unvorbehandelten Blute, gelangte aber auch viel früher zum Stillstande.

Hämolyse durch Saponin bei normalem und AE - Blut.

Saponin 0,005% . . .		0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
8 Minuten	Normal-	---	---	---	---	---	---	---	+	+	++
	AE-Blut	---	---	---	---	---	+	+	++	+++	+++
12 Minuten	Normal-	---	---	---	---	---	---	+	+	++	+++
	AE-Blut	---	---	---	+	+	++	+++	+++	+++	+++
1 Stunde	Normal-	---	---	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	AE-Blut	---	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
16 Stunden	Normal-	0	80	90	100	100	100	100	100	100	100
	AE-Blut	0	0	60	90	100	100	100	100	100	100

Die colorimetrische Ablesung erfolgte nach Umschütteln und Zentrifugieren.

Beim Normalblut ergriff die Hämolyse später auch Blutkörperchen, die sich schon gesenkt hatten, wodurch die von Arrhenius³⁾ geschilderte Bildung gelöster Kuppen eintrat. Beim AE-Blut dagegen unterblieb diese Spätlösung. Das Endresultat war demnach: beim AE-Blut raschere, aber weniger weitgehende Lösung wie beim Normalblut. Diese Erscheinung wird uns bei den Versuchen mit Narkoticis und Seifen nochmals begegnen und dort besprochen werden.

Ergebnis der Lipoidversuche. Rote Blutkörperchen erhalten durch Behandlung mit Lipoidemulsionen aus Organextrakten einen beträchtlichen Schutz gegen Wasser, erleiden jedoch gleichzeitig eine Resistenzverminderung gegen Säure, Sublimat und in gewissem Sinne auch gegen Saponin.

Nun haben Arrhenius und Bubanovic⁴⁾ gezeigt, daß Narkotica in kleinen, selbst nicht lösenden Konzentrationen, die Resistenz der

Blutkörperchen gegen Hypotonie erhöhen, und es lag nahe zu prüfen, ob auch hier der Resistenzsteigerung gegen Wasser eine Resistenzabnahme gegen Säure usw. entspricht, somit vielleicht ein ähnlicher Mechanismus vorliegt.

II. Versuche mit Narkoticis.

a) Die Hämolysen durch Hypotonie.

Zunächst wurde beim Alkohol, Äther, Amylenhydrat und Urethan die lösende und maximal wasserhemmende Konzentration bestimmt.

	lösend	wasserhemmend
Alkohol	5,43 Mol.	2,7 Mol.
Amylenhydrat	0,44 Mol.	0,22 Mol.
Äthylurethan	2 Mol.	1 Mol.
Äthyläther	0,93 Mol.	0,19 Mol.

Alkohol, Amylenhydrat und Urethan hemmen relativ schwach, die Zone der hemmenden Verdünnungen ist ziemlich schmal und es besteht ein Maximum in einer Konzentration, die der halben lösenden entspricht. Beim Äther besteht eine breitere Zone hemmender Konzentrationen und die Resistenz gegenüber Hypotonie ist stärker wie bei den vorgenannten Narkoticis. Zwischen der lösenden Dosis und der Zone der hemmenden Konzentrationen liegen Verdünnungen, die zwar selbst auch noch nicht lösen, in denen die Hämolysen durch Wasser jedoch beträchtlich gefördert erscheint. Am Übergang zu den hemmenden Konzentrationen findet sich ein Punkt, an dem sich die Blutkörperchen der Wirkung hypotonischer Lösungen gegenüber scheinbar normal verhalten.

Zu den Versuchen mit den verschiedenen Hämolysen wurden die Blutkörperchen in 2proz. Aufschwemmung mit den maximal wasserhemmenden Narkoticumkonzentrationen behandelt, und zwar wie bei den Lipoiden durch 30 Minuten im Brutschrank, da sich auch hier gezeigt hatte, daß zum Eintritte der Wirkung eine gewisse Bindungszeit nötig sei. Zusatz der Hämolysen wie bei den Lipoidversuchen.

b) Die Hämolysen durch Säuren und Alkali zeigte sich an den narkotisierten Blutkörperchen gefördert.

c) Die Hämolysen durch Sublimat

war bei dem mit Äther, Amylenhydrat und Urethan behandelten Blute gefördert, beim Alkohol zunächst gehemmt. Als Ursache dieser Erscheinung läßt sich der Umstand namhaft machen, daß der Alkohol, um wasserhemmend zu wirken, in hoher Konzentration angewendet werden muß und daß dann diese in der Suspensionsflüssigkeit vorhandene beträchtliche Alkoholmenge das lipoidlösliche Sublimat ablenkt. Nach Abzentrifugieren der alkoholhaltigen Zwischenflüssigkeit war bei raschem Arbeiten ebenfalls eine Förderung der Hämolysen zu sehen.

d) Die Hämolyse durch Saponin

trat wie bei den Lipoiden am Narkoticumblut rascher ein, erreichte jedoch nicht so hohe Grade wie beim Normalblut. Bei Versuchen über Beeinflussung der Saponinhämolyse durch Narkotica fand Arrhenius³⁾ Hemmung. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem unseren, was das Endergebnis anlangt; die anfängliche Beschleunigung hat Arrhenius³⁾ offenbar übersehen, da er seine Proben im Wasserbade stehen hatte.

Ergebnis der Versuche mit Narkoticis: Rote Blutkörperchen erhalten durch Behandlung mit kleinen Gaben von Narkoticis einen Schutz gegen Hypotonie, erleiden aber gleichzeitig eine Resistenzverminderung gegen Säure, Alkali, Sublimat und in gewissem Sinne auch gegen Saponin.

Wenn wir nach der Ursache dieser gegenläufigen Resistenzverschiebung fragen, so haben wir uns zunächst mit den Ansichten, die über die wasserresistenzsteigernde Wirkung der Narkotica geäußert wurden, zu beschäftigen. Arrhenius und Bubanovic⁴⁾ nahmen, ohne Näheres auszuführen, erschwertes Eindringen des Wassers an. Winterstein³⁹⁾ dachte gleichfalls an erschwertes Eindringen, und zwar stellt er sich vor, daß sich die Zellipoide mit einer Adsorptionshülle von Narkoticis umgeben und dadurch den für den Eintritt des Wassers zur Verfügung stehenden Raum vermindern. Hoerber nimmt Dispersitätsverminderung der Kolloide an [Joel¹⁷⁾], woran auch die Beobachtung von Goldschmidt und Pribram¹³⁾, daß die Narkotica Kolloide zu fällen vermögen, denken ließen. Auch Traube³⁶⁾ spricht von einer Verdickung der Lipoidschicht, welche die Stabilität der Blutkörperchen gegen andere Haemolytica ändern muß. Knaffl²⁰⁾ schließt aus Volumsverminderung der roten Blutkörperchen auf Entquellung des Protoplasmas.

Wenn, wie Hoerber und Knaffl meinen, die Konsistenz der Blutkörperchen unter dem Einflusse der Narkotica zunimmt, dann könnte die Resistenzverminderung gegenüber Säure, Sublimat und Saponin nur im Sinne von Arrhenius³⁾ durch Erhöhung des Lösungsvermögens für diese Substanzen erklärt werden. Bei dieser Sachlage schienen Versuche über Hämolyse durch Wärme, wobei Lösungsbeeinflussung ausgeschlossen ist, Aussicht auf Entscheidung zu bieten.

1proz. Blutkörperchenaufschwemmung wurde durch 30 Minuten im Brutschranke mit kleinen, wasserresistenzsteigernden sowie noch kleineren Konzentrationen von Narkoticis behandelt und hierauf ins Wasserbad von 55° gestellt, z. B.:

Alkohol	2,7 M	1,35 M	0,27 M	0
gelöst in Minuten	2	6	22	60

Demnach lösen sich Blutkörperchen in dünnen Lösungen von Narkoticis beim Erwärmen von 40 auf 55° um vieles rascher wie normale. Dabei war zunächst daran zu denken, daß durch die Wärme

der Einfluß der Narkotica gesteigert worden und dadurch sozusagen die Narkoticumkonzentration aus der Zone resistenzerhöhender Verdünnungen in die Zone der selbstlösenden verschoben worden sein konnte. Erhöhung des Teilungskoeffizienten in der Wärme [H. H. Meyer²³⁾], erhöhte Wirksamkeit der Narkotica in der Wärme überhaupt [Hoerber¹⁴⁾] und die nach den Versuchen von Bierich⁷⁾ allerdings nicht hoch anzuschlagende Steigerung der Adsorption in der Wärme wären in Betracht zu ziehen. Wenn dies jedoch der Fall wäre und die Narkotica tatsächlich allgemein resistenzerhöhend wirken würden, dann hätte sich bei zunehmender Verdünnung eine Konzentration finden lassen müssen, die auch bei 55° resistenzerhöhend gewirkt hätte. Dies war jedoch nicht der Fall: es gibt keine, noch so kleine Konzentration, die hemmend auf die Wärmehämolyse wirkt. Somit bleibt für die Förderung der Wärmehämolyse nur die eine, übrigens naheliegende Deutung, nämlich: Synergismus von Alkohol- und Wärmewirkung, vgl. Fühner und Greb.¹²⁾ Durch die kleinen Alkoholgaben wird offenbar jene Kette von Vorgängen eingeleitet, die in höherem Grade zum Hämoglobinaustritt führen, nur daß es nicht so weit kommt. Die nachfolgende Wärme deckt dann den „latent“ gebliebenen Hämolysevorgang auf. Daß noch vor Austritt des Hämoglobins tiefgreifende Veränderungen in den Blutkörperchen vor sich gehen, beweist der bekannte Austritt von Salzen, der dem Hämoglobinaustritte vorausgeht.

Eine ähnliche latente Hämolyse konnte ich in einfacher Weise durch kurzes Erwärmen des Blutes auf 55° erzeugen. Obwohl es dabei auch nicht spurenweise zur Lyse kommt, ist die Widerstandskraft der Blutkörperchen nach dem Auskühlen allen Hämolyticis gegenüber doch um vieles vermindert.

Nachdem wir durch den Wärmeversuch gezwungen waren, das Bestehen einer „latenten“ Hämolyse anzunehmen, erschien das Phänomen der gleichzeitigen Resistenzsteigerung gegen Wasser noch rätselhafter. Ich habe mir nun für diesen Vorgang folgende Erklärung zurechtgelegt: die Narkotica sind oberflächenaktive Stoffe, zu Wasser zugesetzt, setzen sie dessen Oberflächenspannung herab. Umgekehrt erhöht aber Zusatz von Wasser die Oberflächenspannung der Lösung eines Narkoticums, was im Sinne des Gibbs-Thomsonschen Theorems (vgl. Hoerber, Lehrb. d. phys. Chem. 1914, S. 203) besagt, daß das Wasser vom Narkoticum negativ adsorbiert wird. Dies läßt sich an Körpern, die mit einem Narkoticum imprägniert sind, in der Tat unmittelbar zeigen. Legt man eine photographische Platte in die Lösung eines Narkoticums, geprüft wurden Alkohol, Äther, Urethan, Amylenhydrat, Chloralhydrat, Sulfonal, und spült darauf mit Wasser ab, so läuft dieses weg wie von gefettetem Glas. Da sich die roten Blutkörperchen in der Lösung eines Narkoticums mit diesem beladen [Arrhenius und Bubano vic⁴⁾],

Wiesel und Warburg³⁷⁾] und beim Zusatze des destillierten Wassers bzw. der hypotonischen Salzlösung ein Unterschied in der Konzentration des Narkoticums zwischen roten Blutkörperchen und Zwischenflüssigkeit zugunsten der ersteren eintritt, somit ein der Imprägnierung analoger Zustand entsteht, steht nichts im Wege, die Resistenzsteigerung als Ausdruck eines verminderten Haftens des Wassers zu betrachten. Unbeschadet dieser Veränderung der Oberfläche können sich natürlich im Inneren des Blutkörperchens Vorgänge abspielen, die die Resistenz anderen Hämolyticis gegenüber herabsetzen.

Nachdem festgestellt war, daß die Narkotica die Hämolyse in gleicher Weise beeinflussen wie die Lipoidemulsionen und nachdem für den Mechanismus dieser Wirkung bestimmte, auf Versuchen begründete Anschauungen beigebracht worden waren, konnte man daran denken, diese auf die Lipoidwirkung zu übertragen. Dabei entstand aber die Frage, was für Lipoide denn für diese Wirkung verantwortlich gemacht werden sollten, da die angewandten Emulsionen, der Art ihrer Darstellung entsprechend, offenbar alle mit Alkohol und Äther extrahierbaren Substanzen enthalten mußten, also Lipoide im weitesten Umfange des Begriffes, wie ihn Bang aufgestellt hatte. Es war mit der Anwesenheit von Phosphatiden und Cholesterinen, von Seifen, Fettsäuren usw. zu rechnen, und ich hatte die Absicht, alle in Betracht kommenden Substanzen durchzuprobieren. Als erste wurden die Seifen geprüft und es zeigten sich diese allein schon in der charakteristischen Weise wirksam. Die Wirkungen der Seifen wurden nun genauer, und zwar auch quantitativ verfolgt und sie sollen ausführlicher besprochen werden, weil sie einen besseren Einblick in den Mechanismus der Erscheinungen gestatten.

III. Versuche mit Seifen.

a) Die Hämolyse durch Hypotonie.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß Seifen Blutkörperchen aufzulösen vermögen [Faust und Tallquist¹⁰⁾, Noguchi³¹⁾, v. Liebermann²⁶⁾], es ist aber noch nicht bekannt, daß es Konzentrationen von Seifenlösungen gibt, die, selbst nicht hämolysierend, den Blutkörperchen eine unter Umständen hochgradige Resistenz gegen Hypotonie verleihen können. Wenn man, ausgehend von der niedrigsten lösenden Konzentration von Seife, fortlaufend Verdünnungen herstellt, damit Blutkörperchen behandelt und nun deren Resistenz gegen Wasser prüft, so kann man die Verdünnungen in Zonen verschiedener Wirksamkeit einteilen. Zunächst ist hinter der lösenden Dosis die Resistenz stark herabgesetzt, dann steigt sie allmählich an und geht durch einen Punkt scheinbar normalen Verhaltens, wie es auch bei den Narkoticis beobachtet wurde, in die Zone der hemmenden Konzentrationen über.

Es wurde bei den Natriumsalzen verschiedener Fettsäuren die wasserhemmende Konzentration nach folgendem Muster bestimmt *):

Bltk. 6%	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
NaCl	2	1,9	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	1,2	1,1
Na-Palmitin 1 : 2000	—	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9

30 Minuten Brutschrank

Aq. dest.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Hämolyse in %	100	80	70	60	50	55	70	75	80	85

Das Ergebnis dieser Versuche ist in der folgenden Tabelle eingetragen, daselbst finden sich auch die lösenden Konzentrationen der betreffenden Seifen. Die Konzentrationen sind in Millimol/Liter angegeben.

a) Gesättigte:

Na-Salz der:	lösend	wasserhemmend
Essigsäure $C_2H_4O_2$	—	—
Buttersäure $C_4H_8O_2$	—	—
n-Valeriansäure $C_5H_{10}O_2$	—	—
Caprylsäure $C_8H_{16}O_2$	—	—
Pelargonsäure $C_9H_{18}O_2$	—	—
Caprinsäure $C_{10}H_{20}O_2$	—	—
Laurinsäure $C_{12}H_{24}O_2$	0,66	0,016—0,16
Myristinsäure $C_{13}H_{26}O_2$	0,94	0,0062—0,156
Palmitinsäure $C_{16}H_{32}O_2$	0,33	0,13
Margarinsäure $C_{17}H_{34}H_2$	0,48	0,012—0,37
Stearinsäure $C_{18}H_{36}O_2$	0,29	0,029—0,25
Cerotinsäure $C_{26}H_{52}O_2$	1,04	—

b) Ungesättigte:

Crotonsäure $C_4H_6O_2$	—	—
Ölsäure $C_{18}H_{34}O_2$	0,016	0,0035—0,01
Erucasäure $C_{22}H_{42}O_2$	0,39	0,029

Zunächst ergab sich, daß die Na-Salze der Fettsäuren bis einschließlich 10 C-Atome nicht bzw. nur in hohen, hier belanglosen Konzentrationen hämolysieren; sie haben keinen Seifencharakter und schäumen nicht. Undecylsäure stand mir nicht zur Verfügung. Die erste typische Wirkung zeigte sich bei 12 C-Atomen, beim ersten Salze mit Seifencharakter, nämlich dem laurinsäuren Natrium.

Eine bestimmte Gesetzmäßigkeit zeigt sich in der Reihe insofern, als die höheren Glieder schwächer hämolytisch wirksam zu sein scheinen; wenigstens hämolysierten Stearin- und Cerotinseife nur in der Wärme, wogegen bei Zimmertemperatur Agglutination eintrat, was immerhin mit Löslichkeitsverhältnissen zusammenhängen konnte. Aber auch bei den ungesättigten Säuren war die leichtlösliche Seife der Erucasäure mit 22 C viel weniger wirksam als die Ölsäure mit 18 C.

Die Angaben der Literatur, daß die ungesättigten Säuren hämolytisch wirksamer seien, kann ich im allgemeinen nicht bestätigen.

*) Die Seifen wurden in konzentrierteren Lösungen aufbewahrt und wurden knapp vor dem Versuche nach neuerlichem Erwärmen verdünnt.

Zwar ist die Ölseife die stärkste, aber die Palmitinseife übertrifft die Erucaseife.

Das Verhalten der wasserhemmenden Konzentrationen wechselt. Ihre Zone ist verschieden breit und sie liegt verschieden weit unter der lösenden Dosis. Teils reicht sie nahe an die lösende Konzentration heran, wie bei der Margarin- und Stearinsäure, teils ist sie von dieser durch eine mehr minder breite Zone wasserhämolysefördernder Konzentrationen getrennt.

In einigen Versuchen wurde festgestellt, daß die Resistenzsteigerung nicht sofort beim Zusammenbringen von Seifenlösung und Blutkörperchen eintritt, sondern daß das Maximum der Wirkung erst nach einer gewissen Zeit nachweisbar wird.

In weiteren Versuchen wurde geprüft, bis zu welchen Graden von Hypotonie die Resistenz steigen kann. Bei der Ölseife trat unter optimalen Bedingungen einmal erst bei 0,15% NaCl Lösung ein.

Einer besonderen Besprechung bedarf die Konzentration der wasserhämolysehemmenden Seifenlösungen. Da es sich um Verdünnungen bis 1:1 000 000 handelt, befinden wir uns im Gebiete der praktisch unendlichen Verdünnung und müssen daher annehmen, daß unsere Seifen vollkommen dissoziiert sind; tatsächlich schäumen diese Verdünnungen nicht mehr, opalescieren jedoch noch deutlich. Wir sind dadurch gezwungen in den Fettsäuren das wirksame Prinzip zu sehen.

Ferner wurde geprüft, wieweit absolute Menge oder Konzentration der Lösungen eine Rolle spielen, in der Absicht, über den Mechanismus der Bindung Näheres zu erfahren.

Es wurden 3 ccm 2proz. Blut mit von 5 zu 5 ccm steigenden Mengen NaCl verdünnt und dann eine in früheren Versuchen gefundene mittelstark wasserhemmende Seifenmenge zugesetzt. Nach 30 Minuten wurde zentrifuiert und das zugesetzte Kochsalz wieder abpipettiert; dann wurde wie gewöhnlich destilliertes Wasser zugesetzt.

Blut 2%	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
NaCl 0,9%	—	—	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
Myristins, Na,												
1 : 100 000	—	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
30 Min. Brutschrank; nach Zentrifugieren zugesetztes NaCl entfernt.												
Aq. dest.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Hämolyse %	100	50	0	0	0	10	20	50	100	100	100	100

Demnach steigerte sich der Grad der Hemmung mit zunehmender Verdünnung, um erst später abzunehmen. In der 11fachen Verdünnung war die Hämolysehemmung wieder ebenso stark wie in der Probe ohne NaCl-Zusatz. Selbst die Verdünnung von 1: 8 000 000 war noch wirksam. Da wir von einer offenbar schon vollkommen dissoziierten Lösung ausgegangen waren, kann es sich nicht um die Wirkung weiterer Disso-

Als Ursache dieser auffälligen, bei den Narkotieis regelmäßig beobachteten Erscheinung möchte ich vermutungsweise auf Folgendes hinweisen. Es wird noch gezeigt werden, daß wir die Seifenblutkörperchen als im Stadium „latenter“ Hämolyse befindlich betrachten müssen; dies erscheint zwanglos als Ursache des rascheren Eintrittes. Das Stehenbleiben der Hämolyse, früher als beim Normalblut, könnte dagegen die Folge davon sein, daß die Narkotica und Seifen, die als oberflächenaktive Körper sich an der Grenzfläche der Blutkörperchen verdichten, dort einen Teil des lipoidlöslichen Saponins zurückhalten und der hämolytischen Wirkung entziehen. So erkläre ich mir auch die von Anfang an bestehende Hemmung durch die übrigen Seifen.

f) Die Hämolyse durch Wärme.

Die Seifenlösungen wurden zu 1 proz. Aufschwemmung zugesetzt und nach halbstündigem Verweilen im Brutschranke kamen die Proben ins Wasserbad von 55°. Normalblut löste sich hier in 1 Stunde.

Na stear mm/L . .	0,058	0,029	0,0058	0,0029	0,00058	0
Löst in Minuten . .	2	7	30	40	50	60

Somit zeigen sich mit Seifen vorbehandelte Blutkörperchen gegen Wärme um vieles empfindlicher wie normale. Hier sind die Seifen ebenfalls noch in außerordentlich starken Verdünnungen wirksam. In dem hier mitgeteilten Versuche entspricht 0,00058 mm/L einer Verdünnung 1 : 6 000 000. Die Versuche mit anderen Fettsäuren führten zu analogen Ergebnissen.

g) Die Hämolyse durch Einfrieren.

Es wurde ein Versuch nach dem bei IIIa mitgeteilten Muster angesetzt, nur wurde statt des destillierten Wassers 3 cem NaCl zugesetzt und statt der Palmitinseife Ölseife 1 : 10 000 verwandt. Dann kamen die Proben bei — 2 bis — 3° vors Fenster. Am nächsten Morgen war das erste und das 0,4 cem Seife enthaltende Röhrcchen gefroren, während die anderen bloß unterkühlt waren. Nach dem Auftauen zeigte das erste Röhrcchen eine Hämolyse von 10%, wogegen das Seifenblut vollkommen gelöst war.

In diesem Versuche war nicht die erreichte Temperatur das hämolytische Moment, sondern der Umstand des Einfrierens. Da wir es dabei offenbar mit einer mechanischen Schädigung der Blutkörperchen zu tun haben, können wir schließen, daß die wasserresistenten Seifenblutkörperchen eine verminderte Konsistenz haben. In Versuchen mit Kältemischungen zeigte sich Ölsäure bei längerer Dauer des Frierens noch in Verdünnungen von 1 : 800 000 die Hämolyse fördernd wirksam.

Ergebnis der Seifenversuche: Seifen vermögen in außerordentlich verdünnten Lösungen, deren Konzentration oft weit unter der hämolytischen liegt, rote Blutkörperchen gegen die auflösende Wirkung des Wassers weitgehend zu schützen, gleichzeitig vermindern sie jedoch deren Resistenz gegen Säure, Alkali, Sublimat, Desoxycholsäure, Wärme, Einfrieren*) und teilweise auch gegen Saponin.

*) Hier ist ferner an die mächtig fördernde, „aktivierende“ Wirkung des ölsauren Natriums auf die Schlangengifthämolyse zu erinnern [Kyes und Sachs¹⁹⁾, v. Dungern und Coca⁹⁾].

Die Resistenzverminderung allen untersuchten Hämolyticis gegenüber mit Ausnahme des Wassers läßt sich, namentlich mit Rücksicht auf den Gefrierversuch, auf das Bestehen einer „latenten“ Hämolyse, einer tatsächlichen Konsistenzverminderung zurückführen, die Sensibilisierung also als Synergismus auffassen, genau so, wie es bei den Narkoticis geschehen ist. Die Steigerung der Wasserresistenz wurde dagegen bei den Narkoticis auf Vorgänge, die mit der Oberflächenaktivität dieser Körper zusammenhängt, zurückgeführt, speziell mit ihrer Fähigkeit Körper, die sie durchtränken, gegen Wasser minder benetzbar zu machen. Dieser Erklärungsversuch ist ohne weiteres auf die Wirkung der Seifen zu übertragen, da wir hier die durch Dissoziation in Freiheit gesetzten Fettsäuren als wirksames Prinzip betrachten mußten. Die Fettsäuren haben nämlich zufolge ihres Fettcharakters die Fähigkeit, die Benetzbarkeit von Körpern herabzusetzen, wie man sich ohne weiteres durch Verreiben einer Fettsäure auf Glas überzeugen kann. Aber auch das Zustandekommen der „latenten“ Hämolyse erklären die Fettsäuren, denn in größeren Konzentrationen hämolyisieren sie allein schon vollständig. [Faust und Tallquist¹⁰⁾, v. Liebermann²⁶⁾ u. a.]

Unter diesem Gesichtspunkte läßt sich für das Zustandekommen der gegenläufigen Resistenzverschiebung roter Blutkörperchen bei Behandlung mit kleinen Konzentrationen von Narkoticis sowie von Seifen*) folgende gemeinsame Hypothese aufstellen: Zunahme des fettigen Charakters bei gleichzeitiger Einleitung der Hämolyse. Sofern letztere nicht zu weit vorgeschritten, äußert sich die erstere als Schutz gegen Wasser. Das Extrem wäre der Öltropfen: flüssig, aber von Wasser nicht angreifbar.

Demnach kann man nicht von einem echten Antagonismus zwischen der wasserresistenzsteigernden Wirkung kleiner und der selbstlösenden größerer Narkoticum- oder Seifenkonzentrationen reden, sondern nur von einer Konkurrenz einzelner voneinander verschiedener Eigenschaften bzw. Fähigkeiten. Dies beweist Folgendes. Wie mehrfach erwähnt, liegt zwischen den wasserhemmenden und wasserfördernden Narkoticum- bzw. Seifenkonzentrationen eine die Wasserresistenz nicht verändernde Konzentration, bei der sich die Blutkörperchen dem Wasser gegenüber scheinbar normal verhalten. Prüft man aber hier die Resistenz gegen ein anderes Hämolyticum, so zeigt sie sich stark vermindert. Also Konkurrenz grundverschiedener Mechanismen.

Eine analoge gegenläufige Resistenzverschiebung sahen Haffner und Jodlbauer¹⁸⁾ bei Steigerung der Hydroxylionenkonzentration. Hierbei nahm die Resistenz gegen Wasser zu, die gegen Wärme und Narkotica ab. Bei P_H 9,3 lag das Maximum der Wasserresistenz, die Wärmeresistenz war dabei schon stark erniedrigt. Mit Rücksicht auf unsere

*) Bei anderen Hämolyticis (Säure, Sublimat, Saponin, Desoxycholsäure und kurzdauerndem Erwärmen) wurde vergebens nach einer resistenzerhöhenden Wirkung kleiner Dosen gesucht.

Befunde lag es nahe, an Seifenbildung an den Blutkörperchen zu denken, und es ließ sich in der Tat zeigen, daß der Eintritt der Resistenzsteigerung gegen Wasser den stöchiometrischen Gesetzen folgt, somit eine einfache chemische Reaktion, wie sie die Seifenbildung darstellt, vorliegen muß:

1 ccm 6proz. Blutkörperchenaufschwemmung wird zu 2,7, 12, 17, 22, 27, 32, 37, 42 ccm $\frac{1}{3700}$ n-NaOH zugesetzt. Nach 30 Minuten Brutschrank wird zentrifugiert und soviel abpipettiert, daß je 3 ccm zurückbleiben und nun werden 3 ccm Aq. dest. zugefügt. Es zeigte sich der Inhalt der ersten 2 Röhrchen komplett gelöst, beim dritten und vierten beginnende, vom fünften angefangen komplette Hemmung.

Somit ist der Eintritt der Resistenzsteigerung nicht von der OH-Ionenkonzentration abhängig, sondern von der absoluten Mengen freien Alkalis. Dieser Versuch, der in gleicher Weise mit NaHCO_3 gelingt, beweist, daß ein chemischer Vorgang mit Verbrauch von Alkali vorliegt. Das nämliche zeigt sich auch bei der Prüfung der Hämolyse durch Alkali allein: größere Mengen verdünnten Alkalis wirken stärker hämolytisch wie kleinere gleicher Konzentration.

Der Resistenzhöhung gegen Wasser durch Alkali entspricht aber nicht nur eine Resistenzverminderung gegen Wärme und Narkotica¹⁸⁾, sondern auch allen anderen Hämolyticis gegenüber. Bei der Saponinhämolyse kam es nicht wie bei den analogen Narkoticum- und Seifenblutkörperchen zur vorzeitigen Bremsung des Vorganges, was für die oben gegebene Erklärung dieser Bremsung durch Bindung des Saponins spricht, da hier keine saponinaffine Substanz zugesetzt wurde.

Eine gegensätzliche Resistenz besteht ferner bei den roten Blutkörperchen der verschiedenen Tierarten. Höherer Resistenz gegen Hypotonie entspricht, wie Rywosch²³⁾ gefunden hat, verminderte gegen Saponin und Wärme, ferner wie sich aus den Untersuchungen von Kyes und Sachs¹⁹⁾ ²⁶⁾ ergibt, auch gegen Cobragift und z. T. auch gegen Sublimat. Hoeber hat in Versuchen mit Nast¹⁵⁾ die Erscheinung der artspezifischen Resistenz und den Gegensatz Hypotonie-Saponin auf den bei den einzelnen Tieren wechselnden Gehalt an Binnensalzen, deren Einfluß auf den Quellungs Zustand der Blutkörperchenkolloide, sowie die Umkehr dieses Einflusses bei Umkehr der elektrischen Ladung durch Saponin zu erklären versucht. Auf unsere Beobachtungen können diese Anschauungen nicht übertragen werden, da hier einerseits die den Quellungs Zustand der Kolloide beherrschenden Binnensalze nicht verändert wurden, andererseits auch die Umkehr gegenüber Hämolyticis besteht, die nicht auf die elektrische Ladung wirken. Die Hauptschwierigkeit, die von Hoeber begründete, von Jodlbauer und Haffner¹⁸⁾ so erfolgreich zur Aufklärung von Hämolysevorgängen herangezogenen kolloidchemischen Betrachtungsweisen auf unsere Versuche anzuwenden, liegt darin, daß, wie oben ausgeführt wurde, kein echter Antagonismus zwischen der Wirkung kleiner und größerer Gaben von Narkoticis bzw. Seifen angenommen werden kann.

Da es in meinen Versuchen durch so einfache Eingriffe wie Behandlung der Blutkörperchen mit kleinen Dosen von Narkoticis und Seifen oder schwachen Alkalien gelungen ist, die Reihe von Rywosch sozusagen umzukehren und aus wasserempfindlichen Blutkörperchen resistente zu machen und saponinfeste in saponinempfindliche zu verwandeln, bin ich geneigt, die artspezifische Resistenz der Blutkörperchen mit den Lipoiden in Zusammenhang zu bringen.

Der Anlaß zu den Versuchen mit Seife war die Frage, welcher der vermutlich zahlreichen Substanzen in unseren die Wasserresistenz der Blutkörperchen steigernden Emulsionen aus Gehirnextrakten diese Wirkung zuzuschreiben sei. Da die Seifen als wirksam befunden wurden, wäre es vielleicht naheliegend, diese allein als Ursache der Erscheinung zu betrachten. Da wir aber gefunden haben, daß chemisch so verschiedene Körper wie Narkotica und Seifen die gleiche Wirkung besitzen, und da wir mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine beiden Substanzen gemeinsame physikalische Eigenschaft für das Zustandekommen des Wasserschutzes verantwortlich machen konnten, muß damit gerechnet werden, daß vielleicht auch die Lipide im engeren Sinne, also die Phosphatide, Cholesterine usw. als Körper ähnlicher physikalischer Eigenschaften die beobachtete Schutzwirkung ausüben könnten. Aus Mangel an entsprechenden Präparaten, von denen vollkommene Reinheit, auch jeglicher Spuren von Fettsäuren gefordert werden müßte, konnten über diesen Punkt keine Versuche gemacht werden.

Während der Niederschrift dieser Mitteilung erschien eine Arbeit von Brinkman und v. Dam⁸⁾, in der über resistenzerniedrigende Wirkung von Substanzen des Serums, die mit Alkohol und Äther extrahiert werden können, berichtet wird. Die Autoren suchten im Lecithin den wirksamen Komplex und teilen Versuche mit, aus denen hervorgeht, daß Blutkörperchen des Menschen in Emulsionen von Lecithin ex ovo Merk 1:20 000 früher der Wasserhämolyse unterliegen wie normale. Ich habe daraufhin mit dem gleichen Präparate einige Versuche, zunächst bei Kaninchenblut, angestellt und gefunden, daß dieses von einer Konzentration 1:3600 gelöst wird. Bei der Prüfung des Einflusses stärkerer Verdünnungen auf die Wasserresistenz zeigte sich anschließend an die hämolytische Konzentration eine Zone von die Wasserresistenz erniedrigenden Konzentrationen, bis 1:10 000 reichend, und daran schlossen sich resistenzsteigernde Verdünnungen bis 1:300 000. Auf die Wärmehämolyse wirkte das „Lecithin“ bis zu einer Verdünnung 1 zu 6 000 000 und auf die Hämolyse durch Einfrieren bis zu 1:750 000 fördernd ein*). Bei den Blutkörperchen des Menschen reichten die Wasserresistenz erniedrigenden Verdünnungen bis 1:40 000, die erhöhenden bis 1:600 000. Demnach befanden sich die Autoren bei ihren Versuchen in der Zone der resistenzerniedrigenden Verdünnungen, und ich zweifle nicht, daß sie bei Anwendung niedrigerer Konzentrationen gleichfalls Hemmung der Wasserhämolyse gesehen hätten.

Bei den Lecithinversuchen in hypotonischer Salzlösung liegt offenbar dieselbe Erscheinung vor, die ich durch Ultrafiltration des Lipoids auf die Oberfläche der Blutkörperchen zu erklären suchte.

Wenn sich auch zeigen läßt, daß mit Alkohol und Äther extrahierbare Substanzen die Resistenz der roten Blutkörperchen allen Hämolyticis gegenüber mit Ausnahme des Wassers, und selbst gegen dieses unter Umständen herabzusetzen

*) Diese Beobachtungen fordern dazu auf, die Angaben über die aktivierende, sensibilisierende, komplementierende Wirkung des Handelslecithins für Schlangengift, Kieselsäure, Pankreassaft⁴⁰⁾, komplexe Hämolsine usw. dahin zu überprüfen, wie weit beim Zustandekommen dieser Wirkung Synergismus oder die supponierte Lecithidbildung, Ölsäureabspaltung, Löslichkeitsbeeinflussung usw. beteiligt sei. Die Förderung der Kieselsäurehämolyse hatte bereits Arrhenius als synergische Wirkung aufgefaßt.

vermögen, so möchte ich mich doch, mit Rücksicht auf die Steigerung der Wasserresistenz durch stärkere Verdünnungen, dagegen wenden, diese Substanzen, speziell das „Lecithin“, schlechthin als hämolytischen Komplex im Blutkörperchen zu bezeichnen.

Die von Brinkman und v. Dam beobachtete Resistenzsteigerung durch Waschen mit physiologisch äquilibrierter Salzlösung ist vielleicht auf den Natriumbicarbonatzusatz zurückzuführen; vgl. das oben über Alkaliwirkung gesagte.

Wenn wir nun zu unserer in der Einleitung gestellten Frage zurückkehren, ob es möglich sei durch Lipoidbehandlung, das Aufnahmevermögen von Zellen für Stoffe willkürlich zu ändern, so können wir jetzt darauf verweisen, daß es in der Tat gelingt, Blutkörperchen durch Behandlung mit „fettigen“ Substanzen gegen den Eintritt des Wassers zu schützen. Wir haben diese Erscheinung auf eine Oberflächenwirkung infolge Zunahme des „fettigen“ Charakters zu beziehen versucht; es kann aber nicht zweifelhaft sein, daß der Zunahme des Fettcharakters auch ein Sinken des Aufnahmevermögens für lipoidunlösliche Stoffe entsprechen muß. Die Antwort auf unsere Frage kann demnach lauten: es ist prinzipiell möglich, Zellen durch Behandlung mit „Lipoiden“ — den Begriff im weitesten Umfange genommen — einen Schutz gegen das Eindringen lipoidunlöslicher Stoffe zu verleihen. Ob es möglich ist, das Aufnahmevermögen für lipoidlösliche Stoffe zu erhöhen, konnten wir nicht feststellen, da die Blutkörperchen auch in anderer Hinsicht von den „Lipoiden“ verändert wurden. Eine Trennung von Synergismus und Erhöhung der Löslichkeit für die Hämolytica war nicht möglich.

Die Lipide besitzen eine Hemmungswirkung auf enzymatische Vorgänge. Die Hemmung der Trypsinwirkung durch Lecithin des Handels sowie durch Seifen haben Küttner²²⁾, Neumann²⁴⁾, die der Diastase und des Ptyalins Lapidus²⁵⁾ untersucht. Pick und Pribram³⁰⁾ versuchten, die antitryptische Wirkung des Blutserums auf dessen Gehalt an lipoiden Stoffen zurückzuführen. Die hemmende Wirkung der Seifen auf den fermentativen Abbau der Stärke und des Glykogens hat in einer ausgezeichneten Arbeit Kende²¹⁾ näher untersucht. Er gelangte über den Mechanismus dieser Hemmung zu einer Anschauung, die sich mit unserer Erklärung für die Resistenzsteigerung deckt, indem er wahrscheinlich machen konnte, daß sich die Seife mit der Stärke verbindet und diese für die Diastase unzugänglich macht, ohne die Diastase selbst anzugreifen. Danach würde die Enzymhemmung auch auf einer Abdrängung der wirksamen Substanz beruhen.

Wie weit die gefundenen Tatsachen physiologische Bedeutung haben, wird davon abhängen, wie sich die Wirkung der hier isoliert untersuchten Lipide in ihrem physiologischen Medium ändert, d. h. wie weit die Gegenwart anderer Kolloide und des Ca von Einfluß ist. Daß die Wirkung der Seifen und des „Lecithins“ durch die Gegenwart von Eiweißkörpern, ferner von Cholesterin abgeändert wird, beweisen die Beobachtungen von Noguchi³²⁾, v. Liebermann²⁶⁾, Kyes

und Sachs¹⁰⁾, Landsteiner und Ehrlich²⁴⁾, Friedemann und F. Sachs¹¹⁾, Meyerstein²⁹⁾, Brinkmann und v. Dam⁸⁾; aber auch das Ca modifiziert die Seifenwirkungen [v. Liebermann²⁶⁾, Friedemann¹¹⁾ und F. Sachs¹¹⁾], vielleicht unter Bildung von Kalkseifen. Über diese Punkte sind Versuche im Gange. Ihr Ausfall wird auch die Frage beantworten, warum unsere Substanzen im Organismus, wo sie doch in Menge vorhanden sind, nicht die gleiche enorme Wirksamkeit entfalten wie im Reagensglase.

Von nicht geringer allgemein-pharmakologischer Bedeutung dürfte sein, daß wir bei unseren Versuchen Substanzen in Verdünnungen einer Größenordnung Wirkungen entfalten sahen, die man sonst nur bei den Alkaloiden oder dem Adrenalin wirksam zu finden gewohnt ist und daß wir als die Ursache dieser Wirkung physikalische Vorgänge aufdecken konnten. Vielleicht ist hierdurch ein Weg für das Verständnis der rätselhaften Wirkung kleinster Giftmengen angebahnt.

Zusammenfassung.

Rote Blutkörperchen werden durch Behandlung mit Emulsionen von aus tierischen Organen durch Alkohol und Äther extrahierbaren Substanzen, ferner mit kleinen Mengen von Narkoticis, sowie kleinsten Mengen von Seifen gegen die auflösende Wirkung hypotonischer Kochsalzlösung oft sehr bedeutend widerstandsfähiger; gleichzeitig wird aber ihre Resistenz gegen Säure, Alkali, Sublimat, Desoxycholsäure, Wärme, Einfrieren und zum Teil auch Saponin herabgesetzt.

Die Erhöhung der Resistenz gegen Wasser durch die Narkotica wird mit deren Fähigkeit Körper, die sie durchtränken, für Wasser minder netzbar zu machen, in Zusammenhang gebracht. Betreffs der analogen Wirkung der Lipode wird auf die analoge Fähigkeit der fettartigen Substanzen verwiesen.

Die Sensibilisierung für die übrigen Haemolytica wird auf Synergismus mit der hämolytischen Wirkung der Narkotica, sowie der Seifen (Fettsäuren) zurückgeführt.

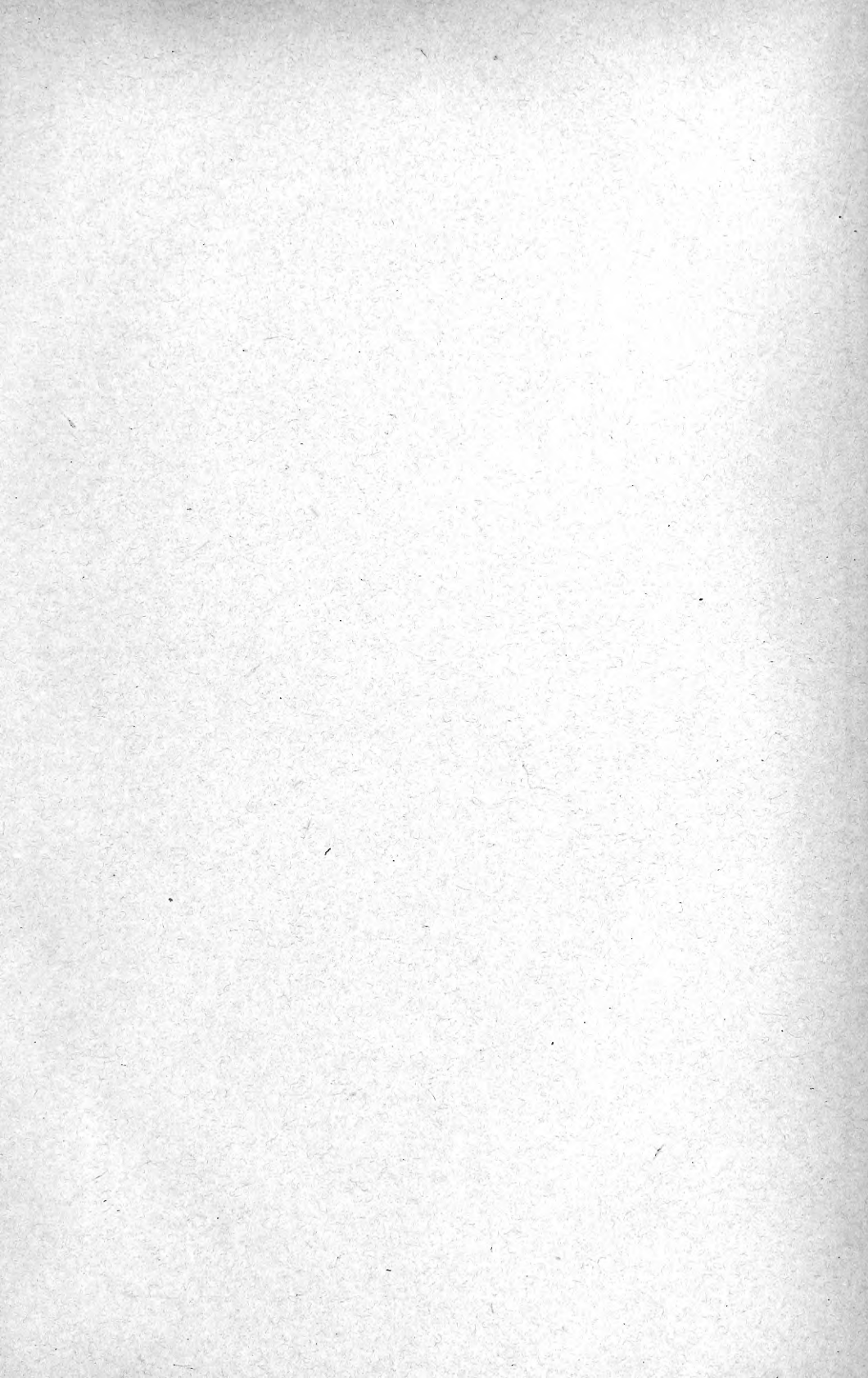
Literatur.

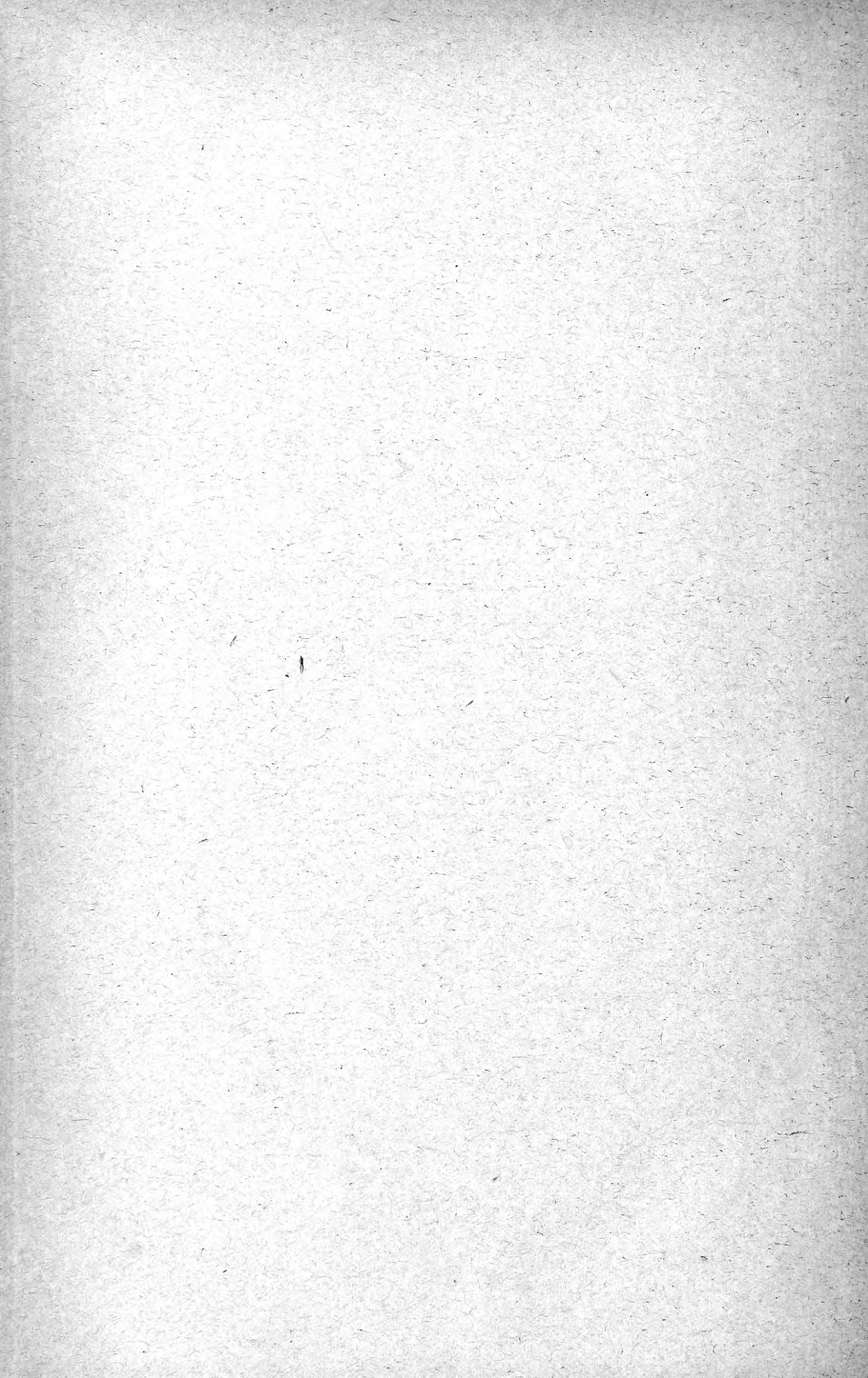
- ¹⁾ Arrhenius, *Immunochemie*, Leipzig 1907. — Arrhenius, *Erg. d. Physiol.* **7**, 480. 1908. — ³⁾ Arrhenius, *Meddelanden f. k. Vetenskapsakademiens Nobelinstitut* **1**, Nr. 10, 1908. — ⁴⁾ Arrhenius und Bubanovic, ebendort **2**, Nr. 32. 1913. — ⁵⁾ Bang, *Chemie der Lipode*, Wiesbaden 1911. — ⁶⁾ Bang, *Verhandl. d. XVII. Kongr. f. Med.*, London 1913. — ⁷⁾ Bierich, *dieses Arch.* **174**, 202. 1917. — ⁸⁾ Brinkmann und v. Dam, *Biochem. Zeitschr.* **35**, 108. 1920. — ⁹⁾ v. Dungen und Coca, *Münch. med. Wochenschr.* 1908; *Biochem. Zeitschr.* **12**, 407. 1908. — ¹⁰⁾ Faust und Tallquist, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmokol.* **57**, 370. 1907.

— ¹¹⁾ Friedemann und F. Sachs, *Biochem. Zeitschr.* **12**, 259. 1908. — ¹²⁾ Fühner und Greb, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **69**, 348. 1912. — ¹³⁾ Goldschmidt und Pribram, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.* **6**, 211. 1909. — ¹⁴⁾ Hoeber, dieses Archiv **174**, 218. 1919. — ¹⁵⁾ Hoeber und Nast, *Biochem. Zeitschr.* **60**, 131. 1914. — ¹⁶⁾ Iscovesco, Iscovesco und Foucaud, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **61**, 94. 1909. *Compt. rend. de la cos. de biol.* **1**, 404, 677. 1908. — ¹⁷⁾ Joel, dieses Archiv **161**, 5. 1915. — ¹⁸⁾ Jodlbauer und Haffner, Haffner, dieses Archiv **179**, 120, 144, 1920. — ¹⁹⁾ Kyes und Sachs, *Berl. klin. Wochenschr.* 1913, Nr. 4. — ²⁰⁾ Knaffl, dieses Archiv **171**, 54. 1918. — ²¹⁾ Kende, *Biochem. Zeitschr.* **82**, 9. 1917. — ²²⁾ Küttner, cit. n. Bang⁵⁾. — ²³⁾ Landsteiner, *Handb. d. Biochem. II. 1*, 444. 1910. — ²⁴⁾ Landsteiner und Ehrlich, *Bakt. Centralbl.* **45**, 247. 1907. — ²⁵⁾ Lapidus cit. n. Bang⁵⁾. — ²⁶⁾ v. Liebermann, *Biochem. Zeitschr.* **4**, 25. 1906. — ²⁷⁾ v. Liebermann und Fenyvessy, *Biochem. Zeitschr.* **5**, 99. 1907. — ²⁸⁾ H. H. Meyer, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm.* **46**, 338. 1901. — ²⁹⁾ Meyerstein, dieses Archiv, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **60**, 385. 1909. — ³⁰⁾ Pick und Pribram, *Biochem. Zeitschr.* **12**, 278. 1908. — ³¹⁾ Noguchi, *Biochem. Zeitschr.* **6**, 327. 1907. — ³²⁾ Rywosch, dieses Archiv **116**, 587. 1907; *Zentralbl. f. Phys.* **25**, 848. 1911. — ³³⁾ Ransom, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1901, Nr. 13. — ³⁴⁾ Neumann, *Berl. klin. Wochenschr.* 1908, Nr. 45. — ³⁵⁾ F. Sachs, *Biochem. Zeitschr.* **12**, 278. 1908. — ³⁶⁾ H. Sachs, *Wien. klin. Wochenschr.* 1905, Nr. 35. — ³⁷⁾ Traube, *Biochem. Zeitschr.* **10**, 371. 1908. — ³⁸⁾ Wiesel und Warburg, dieses Archiv **144**, 465. 1912. — ³⁹⁾ Winterstein; *Die Narkose.* Berlin 1919. — ⁴⁰⁾ Wolgemuth, *Biochem. Zeitschr.* **4**, 271, 1907.

Autorenverzeichnis.

- Abderhalden, Emil, und Wilhelm Brammertz †. Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. V. Mitt. S. 265.
- Brammertz, Wilhelm †, siehe Abderhalden und Brammertz.
- Ebbecke, U. Über zentrale Hemmung und die Wechselwirkung der Sehfeldstellen. 200.
- Entoptische Versuche über Netzhautdurchblutung. S. 220.
- Jarisch, Adolf. Beiträge zur Pharmakologie der Lipoide. I. Mitteilung. Versuche an roten Blutkörperchen. S. 299.
- Junkersdorf, P. Beiträge zur Physiologie der Leber. I. Mitteilung. Das Verhalten der Leber im Hungerzustande. S. 238.
- Beiträge zur Physiologie der Leber. II. Mitteilung. Das Verhalten der Leber bei einseitiger Ernährung mit Eiweiß. S. 254.
- de Kleijn, A., und R. Magnus. Über die Funktion der Otolithen. I. Mitteilung. Otolithenstand bei den tonischen Labyrinthreflexen. S. 6.
- — Labyrinthreflexe auf Progressivbewegungen. S. 39.
- — Über die Funktion der Otolithen. II. Mitteilung. Isolierte Otolithenausschaltung bei Meerschweinchen. S. 61.
- Tonische Labyrinth- und Halsreflexe auf die Augen. S. 82.
- Labes, Richard. Die Verschiebung des Flockungsoptimums des Serumalbumin durch Alkaloide, Farbstoffe und andere organische Elektrolyte und die Wirkung von Nichtelektrolyten. S. 98.
- Labes, R. Untersuchungen über die Beziehung zwischen der aussalzenden und flockunghemmenden Wirkung anorganischer Anionen auf Eiweißlösungen. S. 112.
- Linzenmeier, Georg. Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. II. Mitt. S. 272.
- Magnus, R., siehe de Kleijn und Magnus.
- Oort, H. Über ein Modell zur Demonstration der Stellung der Maculae acusticae im Kaninchenschädel. S. 1.
- Schulz, Wilhelm. Der Verlauf der Kreatininausscheidung im Harn des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Muskelarbeit. 126.
- Vorschütz, Joseph. Untersuchungen über Agglutination und Sedimentierung von Bakterien. S. 290.
- van der Willigen, A. M. M. Die Abführwirkung des Schwefels. S. 173.
- Die Abführwirkung des Kalomels. S. 185.
- Die Abführwirkung des Phenolphthaleins. S. 193.





MBL WHOI Library - Serials



5 WHSE 05767

