

ERGEBNISSE DER BIOLOGIE

HERAUSGEGEBEN

VON

K. v. FRISCH · R. GOLDSCHMIDT

MÜNCHEN

BERLIN-DAHLEM

W. RUHLAND · H. WINTERSTEIN

LEIPZIG

BRESLAU

REDIGIERT VON

H. WINTERSTEIN

BRESLAU

SIEBENTER BAND

MIT 109 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1931

ISBN-13:978-3-642-89206-6 e-ISBN-13:978-3-642-91062-3
DOI: 10.1007/978-3-642-91062-3

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.

COPYRIGHT 1931 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1931

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
The Permeability of the Erythrocyte. Von Professor Dr. M. H. JACOBS, Philadelphia. Pa. (U. S. A.)	
1. Introduction	I
2. Methods of studying the permeability of the erythrocyte	4
a) Methods depending upon visible changes within the cell	4
b) Methods depending upon physiological changes	5
c) Methods depending upon electrical changes	6
d) Methods depending upon changes in chemical composition	7
e) Methods depending upon osmotic volume changes	7
3. Permeability of the erythrocyte to various substances	10
a) Gases	10
b) Water	11
c) Non-electrolytes	13
d) Ions	16
e) Hemoglobin. The Donnan equilibrium	24
4. Factors which modify the permeability of the erythrocyte	28
a) Temperature	28
b) pH Changes	30
c) Electrolytes and Non-electrolytes	32
d) Narcotics	35
5. Specific differences in the permeability of the erythrocyte	38
6. The nature of the permeability of the erythrocyte	42
Bibliography	48

Vergleichende Betrachtung der pathologischen Anatomie und Physiologie des Zentralnervensystems.

Von Privatdozent Dr. LUDWIG SINGER, München.

I. Einleitung	56
II. Störungen der Entwicklung des Zentralnervensystems	57
III. Störungen des Hohlraumsystems des Zentralnervensystems	59
IV. Regressive Veränderungen an den Geweben des Zentralnervensystems	61
1. Altersveränderungen	61
2. Partielle Defektbildung im Gehirn und Rückenmark. Porenzephalie, Poromyelie	62
3. Degenerative Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks	63
V. Zirkulationsstörungen in den Gehirnhäuten, im Gehirn und Rückenmark	66
1. Hyperämie	66
2. Blutungen in den Gehirnhäuten	66
3. Blutungen im Gehirn	68
4. Sinusthrombose	68
5. Thrombose der Gehirnarterien. Embolie	68
6. Im Experiment erzeugte Störungen der Zirkulation	69

	Seite
VI. Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute	70
1. Die entzündlichen Erkrankungen der Gehirn- und Rückenmarkshäute	70
2. Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems	73
VII. Organische unter dem Bild der Sklerose verlaufende Erkrankungen des Zentralnervensystems	90
VIII. Die spezifisch entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute	92
IX. Geschwülste der Gehirnhäute, des Gehirns und Rückenmarks.	94
X. Parasitäre Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute	97
XI. Durch Vergiftungen erzeugte Veränderungen im Zentralnervensystem	98
Literatur	101

Brutpflege und Nestbau bei Fischen. Von Professor Dr. W. WUNDER, Breslau. (Mit 40 Abbildungen.)

Allgemeine Betrachtungen	118
Bitterling und Muschel	123
Kiesgruben	129
Steinnester	130
Sandnester	135
Pflanzennester.	136
Pflanzennester mit Sekretzusatz	143
Schaumnester	166
Maulbrüter	176
Umhertragen der Eier außen auf dem elterlichen Körper	178
Lebendig gebärende Fische	183
Schluß	185
Anhang	188
Literatur	189

Das Determinationsproblem. Von Professor Dr. O. MANGOLD, Berlin-Dahlem. Dritter Teil. **Das Wirbeltierauge in der Entwicklung und Regeneration.** (Mit 50 Abbildungen.)

I. Einleitung	196
II. Das normale Wirbeltierauge, seine Entwicklung und Kinematik	198
A. Allgemeines	198
B. Die medullaren Teile des Auges (Tunica nervosa)	200
C. Die Linse	208
D. Der Glaskörper (Corpus vitreum)	212
E. Die Tunica vasculosa (Chorioidea, Corpus ciliare, Iris) und die Tunica fibrosa (Sclera).	213
F. Die Cornea	215
G. Die Gefäße und axialen Gebilde	217
H. Die Hilfsorgane (Augenmuskeln, Orbita, Conjunctiva, Auglider und Nickhaut, Tränenapparat).	218
III. Kausale Analyse der Augenentwicklung	219

	Seite
A. Die Determination des ectodermalen Augenbeckers	219
1. Amphibien	219
a) Zeitpunkt der Determination des ectodermalen Augenbeckers	219
b) Die Lokalisation der determinierenden Ursachen	225
c) Die Verbreitung der Augenpotenz	230
α) in der Gastrula	230
β) in der Neurula	232
d) Die Art und Leistung des Induktionsfaktors	232
e) Die Determination der Bildung des Augenbeckers und der fetalen Augenspalte	235
f) Die Determination der Augenbezirke	238
2. Die Determination des ectodermalen Augenbeckers bei Wirbeltieren außer Amphibien	242
a) Fische	242
b) Vögel	245
B. Die Determination der Linse	248
1. Amphibien	248
a) Der Zeitpunkt der Linsendetermination (Determinationszustand der Linsenanlage im Neurulastadium und im Stadium mit primärer Augenblase)	248
b) Die Lokalisation der in Linsen determinierenden Ursachen	256
c) Die Verbreitung der Linsenbildungspotenz	261
d) Die Leistungen der Induktionsfaktoren des Augenbeckers	265
e) Die Art der Faktoren des Augenbeckers bei der embryonalen Linsendetermination	274
f) Die Induktionsfähigkeit der Linsenanlage selbst	279
2. Die Determination der Linse bei den Fischen	279
3. Die Determination der Linse bei den Vögeln	283
4. Die Determination der Linse bei Säugetieren und beim Menschen	285
5. Vergleich der Linsendetermination bei den verschiedenen Wirbeltieren	287
C. Die Determination der Cornea, Chorioidea und Sclera	290
1. Die Determination der Cornea	290
a) Die Determination der Cornea bei den Amphibien	290
α) Der Zeitpunkt der Corneadetermination	291
β) Die Lokalisation der die Corneabildung bestimmenden Ursachen	292
γ) Die Ausdehnung der reaktionsfähigen Epidermis und Haut in verschiedenen Stadien (induzierbarer Corneabereich, fakultatives Reaktionsfeld)	293
δ) Die Leistung und Art der die Cornea induzierenden Faktoren des Auges	294
b) Die Determination der Cornea bei Wirbeltieren außer Amphibien	297
2. Die Determination der Chorioidea und Sclera	298
D. Die Determination der Hilfsorgane des Auges	298
1. Befunde zur Frage nach der Determination der Augenmuskeln	299
2. Befunde zur Frage nach der Determination der Orbita	301

	Seite
3. Befunde zur Frage nach der Determination des Lidapparates	302
4. Befunde zur Frage nach der Determination des Tränenapparates	303
E. Die Determination von Augencharakteren während der Metamorphose.	303
IV. Die Regeneration des Auges.	305
A. Die Ausdehnung des regenerationsfähigen Augenbezirks (Augenfeld)	305
1. In embryonalen Stadien	305
2. In differenzierten Stadien	305
B. Der Ablauf der Regeneration am differenzierten Auge und die Potenz der Teile	306
C. Die Lokalisation der determinierenden Faktoren	309
V. Die WOLFFSche Linsenregeneration	309
A. Die Bildung einer Linse aus dem embryonalen Augenbecher. Postgeneration einer Linse	309
B. Die WOLFFSche Linsenregeneration am differenzierten Auge	312
1. Der Vorgang der WOLFFSchen Linsenregeneration	312
2. Die Verbreitung der Linsenregeneration bei den Wirbeltieren	314
3. Die Dauer der Regeneration der Linse	316
4. Der Einfluß äußerer und allgemeiner innerer Faktoren auf die Linsenregeneration	316
5. Die Ortsbestimmung der Linsenregeneration und die Verbreitung der Linsenpotenz im Auge.	318
a) Ursachen außerhalb des Auges (Schwerkraft, Faktoren der Orbita)	318
b) Innere Ursachen, Linsenpotenz	319
6. Die Ursachen der Linsenregeneration	324
a) Die Bedeutung des Läsionsreizes	324
b) Die Bedeutung des Raums und des Drucks	326
c) Die Bedeutung des Fehlens der Linse. Das sekretorische Gleichgewicht zwischen Linse und Retina	327
d) Die Leistung, Wirkungsweise und Art des Retinafaktors	328
e) Die Reaktionsfähigkeit des oberen Irisrandes	331
f) Die Art des paralysierenden Linsenfaktors	331
7. Mehrfache und vereinigte Linsen	331
VI. Die Determination des Wachstums des Auges und seiner Teile	333
A. Die Determination des Wachstums ganzer Augen	333
1. Die Determination der Wachstumsgeschwindigkeit durch inhärente Faktoren	334
2. Die Beeinflussung der inhärenten Wachstumsgeschwindigkeit durch Faktoren im Wirt	335
3. Regulationen der Wachstumsgeschwindigkeit und der Augengröße bei abnormer Anfangsquantität	338
B. Wachstumskorrelationen zwischen den verschiedenen Teilen des Auges	339
1. Wachstumskorrelationen zwischen Orbita und Augapfel.	339
2. Wachstumskorrelationen zwischen Augenmuskeln und Augapfel.	341
3. Wachstumskorrelationen zwischen dem Lidapparat und dem Augapfel	341

	Seite
4. Wachstumskorrelationen zwischen Tunica fibrosa und vasculosa (Sclera, Cornea, Chorioidea) einerseits und Tunica nervosa andererseits	342
5. Wachstumskorrelationen zwischen Linse und Augenbecher	342
a) Der Einfluß der Linse auf das Augenbecherwachstum	344
b) Der Einfluß des Augenbechers auf das Linsenwachstum	345
6. Die Mittel der Teile bei der gegenseitigen Beeinflussung .	350
VII. Der Einfluß der Funktion (Zentralnervensystem und Lichtreiz) auf die Entwicklung und Regeneration des Auges	350
A. Der Einfluß des Zentralnervensystems.	351
1. In der Ontogenie	351
2. In der Regeneration.	351
B. Der Einfluß von Lichtreizen	352
1. In der Ontogenie	352
2. In der Regeneration.	352
3. Naturblinde Tiere.	352
VIII. Der Einfluß des Auges auf die Entwicklung des Zentralnervensystems	353
IX. Die Bedeutung der Formbildung für die Differenzierung	354
X. Einige phylogenetische Betrachtungen zum Linsen- und Augenproblem	355
A. Die Determination und phylogenetische Ableitung der Linse	355
B. Phylogenetische Entstehung des Wirbeltierauges und Ausbreitung der Augenpotenz	357
XI. Mißbildungen des Auges mit besonderer Berücksichtigung der Cyclopie	358
A. Beschreibung	358
B. Vorkommen und experimentelle Herstellung	360
C. Der Zeitpunkt der Entstehung	362
1. In der Periode der Keimzellbildung	362
2. In der Periode der labilen Determination	363
3. Im determinierten Keim	363
D. Die Art der Entstehung	364
E. Die Art der Ursachen	367
XII. Tabellarische Zusammenstellung der Experimente, welche für die Analyse der Augendetermination in Betracht gezogen wurden	370
XIII. Literatur	388

Die chemischen Vorgänge beim biologischen Kohlehydratabbau. Von Privatdozent Dr. KARL WETZEL, Leipzig. Erster Teil: **Die einleitenden Prozesse der biologischen Zuckerspaltung.** (Mit 9 Abbildungen.)

Einleitung	405
A. Die Theorie der zellfreien (fermentativen) Gärung (Zymasetheorie)	406
B. Die Bedeutung des steromeren Baues der Zucker für deren Gärfähigkeit	423
C. Die Phosphorylierung	428
1. Entdeckung der organischen Phosphatbindung an der Fermentgärung (HARDEN-Ester).	428
2. Chemismus und Kinetik der phosphatgesteigerten Zymasegärung und Glykolyse.	430
3. Der ROBISON-Ester	434

	Seite
4. Der EMDEN-Ester	435
5. Weitere natürliche Hexosephosphorsäuren, Phosphagen, Adenylypyrophosphorsäure	435
D. Die Beziehungen der Hexosemono- und Diphosphorsäuren zum biologischen Zuckerabbau	437
1. Die biologische Dephosphorylierung von Hexosediphosphat	438
2. Der biochemische Abbau der Hexosenmonoester	444
3. Die Fluoridwirkung	449
4. Der Chemismus der Zerfallsveresterungsreaktion	452
5. Untersuchungen über die Gültigkeit der HARDENSchen Gärformeln.	458
E. Die Phosphorsäure-Veresterung der Kohlehydrate als fermentativer Prozeß	462
1. Die Veresterung der Polysaccharide im Muskel	463
2. Phosphorylierung der stabilen Hexosen	464
3. Die Mitwirkung der Co-Zymase bei der Phosphorylierung.	467
4. Die Phosphatasen	471
a) Die Glycerophosphatase	473
b) Hexosediphosphatase	474
c) Die Hexosemonophosphatase	475
d) Die Spezifität der Phosphatasen	475
5. Die Phosphatase	477
F. Die Co-Zymase	478
1. Die Existenz der Co-Zymase.	480
2. Die chemische Konstitution der Co-Zymase	485
3. Vorkommen des Gärungscoenzym in Organen und Organismen	491
4. Die Wirkung der Co-Zymase	493
G. Gärungsaktivatoren	493
Der EULERSche Z-Aktivator	493
Die Bildung des Z-Aktivators	495
Vorkommen des Z-Aktivators	495
Die Wirkung des Z-Aktivators	496
Co-Zymase und Insulinwirkung.	496
H. Welche Rolle spielt die Phosphorylierung im lebenden Organismus?	497
I. Die physiologische Bedeutung der Phosphorylierung	504
K. Die Induktion	505
Literatur	517

Elektive Vitalfärbungen. Probleme, Ziele, Ergebnisse, aktuelle Fragen und Bemerkungen zu den Methoden. Von Privatdozent Dr. JOSEF GICKLHORN, Prag. (Mit 10 Abbildungen.)

Allgemeiner Teil.

I. Begriffe	551
II. Allgemeines zu den Problemen und Zielen der Elektivfärbung	556
III. Charakteristik der Entwicklung der Vitalfärbung und Probleme der Elektivfärbung	561
IV. Allgemeines zu den Ergebnissen vitaler Elektivfärbung.	565
a) Charakteristische Typen	565
b) Gesichtspunkte zur Wahl geeigneter Versuchsobjekte.	567

Spezieller Teil.		Seite
V. Elektivfärbungen von Respirationsepithelien, besonders bei Cladoceren und Euphyllopoden		571
A. Die Kiemensäckchen der Daphniden		571
B. Elektivfärbungen des Nackenschildes und die Korrelationen zwischen Nackenschild und Kiemen bei <i>Daphnia</i>		575
C. Nackenschild und Kiemen anderer Phyllopoden und der Euphyllopoden		578
D. Ontogenie und Phylogenie des Nackensschildes als Respirationsepithel		582
E. Ökologische Betrachtungen auf Grund der Elektivfärbung von Respirationsepithelien		585
F. Elektivfärbungen von Respirationsepithelien bei Isopoden und Insektenlarven		587
G. Differenzen zwischen einzelnen Kiemen und regionale Unterschiede des Kiemenepithels bei <i>Daphnia</i>		590
H. Physiologische Beobachtungen an Respirationsepithelien im Vergleich mit Befunden vitaler Elektivfärbungen		591
1. Der Begriff Atmung und Atmungsorgan		591
2. Beobachtungen über die Permeabilität der Kiemen und des Nackenschildes von <i>Daphnia</i>		594
3. Nachweis des Gasaustausches mit Hilfe von Atmungsfiguren		595
4. Elektrische Charakteristik der Respirationsepithelien		597
VI. Elektivfärbungen von Exkretionsorganen, besonders bei Cladoceren, Copepoden und Insektenlarven		601
A. Begriffe und allgemeine Übersicht		601
B. Die Exkretionsorgane der Cladoceren.		603
1. Elektivfärbungen an den Cölomsäckchen der Cladoceren		604
2. Die Cölomsäckchen der Nephridien bei Copepoden		609
3. Analyse der Nephridialschleifen von <i>Daphnia</i>		613
4. Die Nephridialschleifen bei Copepoden		616
5. Exkretorisch tätige Zellen (Athrocyten, Önocyten, Nephrocyten)		617
6. Die MALPIGHISCHEN Gefäße		618
7. Bemerkungen über die Funktionsweise der Nephridien		619
8. Weitere Bemerkungen über die Funktionsweise der Nephridien		622
9. Ökologisches über die Nephridien bei Crustaceen		623
VII. Elektivfärbungen von Chemorezeptoren		623
Allgemeines		623
A. Die Riechstäbchen von <i>Daphnia</i>		624
B. Die Riechstäbchen anderer Cladoceren und der Euphyllopoden.		627
C. Die Riechstäbchen bei Copepoden, Isopoden und Amphipoden		627
D. Die Genitalnöpfe bei Hydracarinern		628
E. Membranfärbungen als „vitale“ Färbung		613
F. Ökologisches ad Chemorezeptoren		633
G. Nachweis und Versuch der Funktionsprüfung der Chemorezeptoren, besonders der Auricularsinnesorgane von Tricladen		633

	Seite
VIII. Weitere Beispiele organ- und zellspezifischer Differenzierung mit Elektivfärbungen an <i>Daphnia magna</i> M.	637
1. Die Speicheldrüse	637
2. Das Ovarium	638
3. Der Fettkörper	638
4. Die Muskeln	639
5. Der Darm	640
6. Die Nerven	641
a) Aussehen vital gefärbter Nerven	641
b) Vital gefärbte Nerven und ihr Verhalten bei der Reizung	643
7. Die Frontalorgane	644
8. Das Ephippium	645
IX. Organe, die nach Elektivfärbung erst gefunden oder in ihrer Funktion erkannt wurden	646
A. Ein neues Sinnesorgan bei Phyllopoden.	646
B. Ein neues Sinnesorgan der Larven von <i>Porcellana platycheles</i> PENN	647
C. Elektivfärbung und Nachweis der Funktion bestimmter Tastborsten bei Hydracarinen.	648
D. Die lateralen Frontalorgane von <i>Cyclops strenuus</i> FISCHER	649
E. Das rudimentäre Cölomsäckchen der 1. Maxille von <i>Cyclops strenuus</i> F.	650
X. Nachweise der Vitalität von gefärbten, besonders elektiv gefärbten Zellen und Organen.	651
A. Beispiele.	652
B. Theoretisches zur Erklärung der Möglichkeit vitaler Färbungen	657
XI. Elektivfärbungen vom Standpunkt der Organ- und Zellspezifität	660
A. Das Problem	660
B. Die Konsequenzen	662
C. Diskussion einer Arbeitshypothese	666
XII. Aktuelle Probleme im Ausbau und der Anwendung der Methode	668
1. ad Versuchsobjekte	668
2. ad Beobachtungsmethoden	669
3. ad Studium der Farbstoffspeicherung	669
4. ad Elektivfärbung und Spezifitätsproblem	671
XIII. Programmatisches zu den Forderungen und Methoden der chemischen und physikalischen Charakteristik von Farbstofflösungen	671
XIV. Rückblick und Ausblicke	675
Literatur.	676
Namenverzeichnis	686
Sachverzeichnis.	700
Inhalt der Bände I—VII	720

The Permeability of the Erythrocyte.

Von M. H. JACOBS, Philadelphia.

Table of Contents.

	Pag.
1. Introduction	I
2. Methods of studying the permeability of the erythrocyte	4
a) Methods depending upon visible changes within the cell	4
b) Methods depending upon physiological changes	5
c) Methods depending upon electrical changes	6
d) Methods depending upon changes in chemical composition	7
e) Methods depending upon osmotic volume changes	7
3. Permeability of the erythrocyte to various substances	10
a) Gases	10
b) Water	11
c) Non-electrolytes	13
d) Ions	16
e) Hemoglobin. The Donnan equilibrium	24
4. Factors which modify the permeability of the erythrocyte	28
a) Temperature	28
b) p_H Changes	30
c) Electrolytes and Non-electrolytes	32
d) Narcotics	35
5. Specific differences in the permeability of the erythrocyte	38
6. The nature of the permeability of the erythrocyte	42
Bibliography	48

I. Introduction.

It is a well-recognized principle in General Physiology that the study of any of the more fundamental and widely distributed functions of living cells may usually most profitably be begun upon a type of cell which is highly specialized for the performance of the function in question. Thus, a suitable starting point for studies upon protoplasmic contractility is the muscle cell; for studies upon the propagation of states of excitation, the nerve; etc. After the investigator has from material of this sort gained an acquaintance with the function in its most striking form, he may then proceed to deal with cases where it is relatively less prominent and more obscured by other cellular activities.

If this principle be a sound one, then it would appear that a particularly appropriate starting point for the study of the general phenomenon of cell permeability would be the vertebrate erythrocyte, since in no other cell of either plant or animal origin are other functions so subordinated to the all-important one of the exchange of materials

between the cell and its surroundings. All cells, to be sure, must take in and give out materials of various sorts; but they do so only in order to be able to carry on successfully their other more characteristic activities. The erythrocyte, on the other hand, exists for the sake of this activity alone. Its primary function is to take up in some regions of the body the greatest possible quantities of certain materials in the shortest possible time, and in other regions to eliminate the same materials as rapidly as possible without loss or change. Questions of permeability, therefore, assume with it a degree of importance which is unique among cells.

A simple calculation will show how impressive is the magnitude of the exchange between an erythrocyte and its surroundings in, for example, a day. During this period in the body of a man of average body weight under conditions of ordinary activity there may be used 600 liters (measured under standard conditions) of oxygen, and produced, 500 liters of carbon dioxide. Of the oxygen, almost the entire amount is carried from the lungs to the tissues by the erythrocytes, and of the carbon dioxide possibly 90 per cent is generally believed to combine temporarily with base associated with the hemoglobin in the cells (VAN SLYKE 1921; HENDERSON 1928). Reckoning the total blood volume as 4 liters and that of the erythrocytes together as 40 per cent of that of the blood, it appears that each erythrocyte in a day might transport approximately 375 times its volume of oxygen and 330 times its volume of carbon dioxide.

In addition to the passage between the erythrocyte and its surroundings of oxygen and carbon dioxide, there is also believed to be an accompanying exchange of ions of much physiological importance. Considering merely the ions Cl' and HCO_3' , and taking as typical the figures given by HENDERSON (1928, page 195) for the composition of the arterial and venous blood of a man at rest, and the estimate of GROLLMAN (1929) of the circulation rate under the same conditions, it would appear that during 24 hours approximately 178 grams of Cl' ions would enter and 305 grams of HCO_3' ions would leave the erythrocytes in the tissues, and the same quantities would move in the reverse direction in the lungs. Increasing these amounts sufficiently so that they may apply the conditions of moderate bodily activity rather than of complete rest, it is evident that the daily ionic exchange for every erythrocyte must amount to more than its own weight.

Associated with these movements of ions, which will receive fuller consideration later, there are known to be volume changes of the cells, which, in turn, involve in the course of a day the movement of considerable amounts of water. The erythrocyte also undoubtedly takes part in the transport of urea and other waste products; and, in some species at least, it may carry considerable quantities of blood sugar. In

the aggregate, therefore, the amounts of materials which enter and leave it daily, not for its own use, but merely for purposes of transport from one part of the body to another, are most impressive.

Not only is the magnitude of the transport by the erythrocytes great, but the conditions of the circulation are such that the time available for the loading and the unloading of the individual cell at each end of its journey between the tissues and the lungs is very short, being in man of the order of magnitude of one second. Great rapidity of exchange is therefore essential, and some of the more interesting specializations of the erythrocyte are of a sort which increase the efficiency of this process. For example, not only do its small size and flattened form in the mammal present a surface-volume relation most favorable for diffusion processes but its unusual biconcave shape, which is more or less unique among cells, still further increases the effectiveness with which these processes can be carried on (HARTRIDGE 1920, PONDER 1925). The latter author, by a mathematical treatment of the problem, has shown that the form of the erythrocyte is almost, though not quite, the most favorable possible for this purpose. He has calculated that to secure as favorable conditions with spheres it would be necessary to divide each cell into nine spheres, each one-ninth of the original volume. In its very form, therefore, the erythrocyte betrays its peculiar association with the phenomena of diffusion and permeability.

In the light of facts such as these, the peculiar theoretical appropriateness of the erythrocyte as a starting point for general studies of cell permeability can scarcely be questioned. It is an interesting circumstance that, historically, this cell was, as a matter of fact, the first animal cell upon which extensive systematic studies of permeability were made (GRYNS 1896, HEDIN 1897, — see also HAMBURGER 1902 for a general discussion of the older work). The reasons for its early selection were, however, of a practical rather than a theoretical nature. It has also been chiefly for practical reasons that it has continued down to the present day to be more used for work in the field of cell permeability than any other single type of cell and, indeed, perhaps more extensively than all other types of animal cells taken together.

The practical advantages of the erythrocyte over most other kinds of material used in permeability studies are not far to seek. It may be obtained at all times and places in unlimited quantities. Every investigator carries about with him wherever he goes a never-failing supply of absolutely fresh and normal erythrocytes ready for use at a moment's notice. The cells from a given individual, and usually from a given species, are remarkably uniform in their properties from day to day and from season to season. They may be kept outside of the body for relatively long times with only slow changes in their properties. They have a simple structure and — in the case of the mammalian

erythrocyte—a low rate of metabolism. Being single cells, they present none of the difficulties either in the way of experimental manipulations or of microscopical examination that are so troublesome in the case of the cells of which most plant and animal tissues are composed. For the study of their permeability, there are available a variety of methods, several of which present the unusual combination of extreme simplicity with quantitative exactness. Finally, there is no other cell of either plant or animal origin concerning which there is at present available such an extensive background of exact physico-chemical knowledge as in the case of the erythrocyte. It is, in short, a type of material which in most respects is almost ideal for experimental purposes.

Because of the unique combination of theoretical and practical advantages which the erythrocyte presents as material for the study of cell permeability, there has grown up about it during the past forty years an enormous volume of literature. It would obviously be impossible in the space here available to summarize, or even to mention, all of the papers that have been published. What will be attempted in the present review, therefore, will be merely to select for discussion from the voluminous literature such facts as appear to be of the greatest significance in throwing light, either upon general problems of cell permeability, as such, or upon the special and very interesting physiological peculiarities of the erythrocyte itself. Even with this limitation of the scope of the article, it will be necessary to omit much valuable material.

2. Methods of Studying the Permeability of the Erythrocyte.

The various general methods available for the study of cell permeability, together with the special advantages and disadvantages of each, have been fully discussed elsewhere (HÖBER 1926, STILES 1924, JACOBS 1924, GELLHORN 1929, and others), so that it will be sufficient here merely to point out some modifications of, or additions to, these methods which must be made in dealing with the erythrocyte. The usual methods for studying cell permeability may be roughly classified as those involving observations of: (1) visible changes within the cell, (2) changes in physiological behavior, (3) electrical changes, (4) changes in chemical composition, and (5) osmotic volume changes. All of these five classes of methods are applicable in varying degrees to the erythrocyte, though the last two have proved to be more useful than the others.

a) Methods Depending upon Visible Changes within the Cell.

Because of the very small size of the erythrocyte and of its lack, at least in the mammals, of any conspicuous internal structures, visible

changes in its interior produced by penetrating substances are more difficult to observe than in the case of most other cells. A certain amount of staining by penetrating dyes may frequently be noted, but it is not always easy to be sure whether this staining affects the interior of the cell or only its surface; and in most work with dyes this criterion of penetration is merely an incidental one.

Though the erythrocyte shows little internal structure, it contains in large quantities a substance, hemoglobin, whose visible changes under appropriate conditions are very characteristic and frequently decidedly useful in permeability studies. The most usual change in the appearance of hemoglobin is that which it undergoes in passing from the reduced to the oxygenated condition and vice versa. This change is readily visible to the naked eye in suspensions of erythrocytes, but it is more accurately studied by spectroscopic methods and in the latter form has been applied in one of the most thorough quantitative studies that has as yet been made on the permeability of the erythrocyte (HARTRIDGE and ROUGHTON 1927). The penetration of carbon monoxide may also be studied by the use of the same general principle. Another visible change of some usefulness is that caused by the conversion of hemoglobin by acids into acid hematin. The color differences produced in this way are fairly conspicuous in suspensions of erythrocytes of the proper concentration and have been used by the author as a somewhat rough measure of the rate of penetration of acids (JACOBS 1930b). Yet another visible change in the color of hemoglobin is that which occurs when methemoglobin is produced. HANDOVSKY and HEUBNER (1923) have employed this reaction in studying the rate of penetration of nitrites.

b) Methods Depending upon Physiological Changes.

Owing to its highly specialized nature, the erythrocyte shows few physiological activities whose modification may serve as a criterion of penetration. On the other hand, such physiological processes as can be studied are comparatively uncomplicated by other cellular activities. Only two such processes have as yet shown themselves to be of much utility in connection with problems of permeability. The first, namely, the rate of oxygen consumption, in the case of the nucleated erythrocytes of the goose, has furnished a certain amount of indirect information concerning the penetration of ions (WARBURG 1911, RAAB 1927) or of other substances (WARBURG and WIESEL 1912). The second, which is more characteristic of the erythrocyte than actual respiration, is the temporary and reversible combination of oxygen with hemoglobin. This is affected in such a definite way in simple solutions of hemoglobin by, for example, changes in p_{H} that the character of the oxygen dissociation curve of blood or of a suspension of erythrocytes may give

physiological evidence of the penetration of carbon dioxide and other acids (BARCROFT and ORBELI 1910).

c) Methods Depending upon Electrical Changes.

The method of electrical conductance was used with suspensions of erythrocytes independently and almost simultaneously by STEWART (1897), ROTH (1897), and BUGARSZKY and TANGL (1897) and was early applied more specifically to questions of permeability by the first mentioned investigator (STEWART 1899). While certain results of value have been obtained by the use of this method, particularly in connection with permeability changes due to injury, it has not been in the past, and is not likely to be in the future, a very popular one. Its defects are due partly to its limited applicability (since it can be employed with electrolytes only) and partly to technical difficulties associated with such factors as the settling of the erythrocytes in a suspension, but especially to the fact that the results obtained with it are complex and difficult to interpret. The electrical conductance of a suspension of erythrocytes, unfortunately, varies not merely with the permeability of the cells themselves but with changes in their volumes and their shapes as well as with their distribution (i. e., whether uniform or showing a tendency toward agglutination or rouleaux formation). The conductance of the system as a whole is also profoundly affected by the escape into the medium surrounding the cells of small amounts of electrolytes, and of hemoglobin, — these two types of substances incidentally producing effects of opposite character. Under such circumstances, it is very difficult to take full advantage of the high degree of quantitative accuracy with which the measurements themselves can be made; and the method obviously becomes of much less value than in the relatively simple systems studied, for example, by OSTERHOUT (1922).

In the early days of the study of the permeability of the erythrocyte it appeared that certain inferences might be drawn as to their permeability to ions from their cataphoretic behavior (HÖBER 1904 a, b). It is now recognized, however, that the cataphoretic potential differences inferred from the movement of suspended particles in an electric field are not necessarily those between the exterior and interior of the particles, but rather between the part of the liquid which moves with the particles and that which does not. Furthermore, as MOND (1927) has pointed out, it is theoretically possible to have a cell which as a whole would move in such a direction as to indicate a surface of one character, while smaller parts of the surface, which alone might be permeable to ions, might have a completely different character. A further difficulty arises from the very pronounced effect upon the cataphoretic behavior of erythrocytes of small amounts of proteins and other substances in the

external medium. For these reasons, the method, though valuable for many purposes, appears to be inapplicable to the present problem.

d) Methods Depending upon Changes in Chemical Composition.

The most obvious and direct of the various methods of studying cell permeability, namely, by determining the changes in chemical composition during an experiment, either of the cells or of the surrounding medium, or preferably of both, has been extensively employed with the erythrocyte. Particularly in the case of inorganic ions, which under ordinary conditions undergo no changes in the blood, and whose chemical determination is relatively exact, the results obtained in this way are to be preferred to all others. The method is a less favorable one, however, with organic compounds which may undergo metabolic or other chemical changes in the blood, and whose quantitative determination in a complex mixture of partly unknown substances is difficult. It is largely for this reason that the numerous chemical studies which have been made on the permeability of the erythrocyte to glucose, for example, have yielded results which are notoriously in disagreement with one another.

In applying chemical methods to suspensions of erythrocytes, it should constantly be remembered that because these cells are individually smaller, but, at the same time much more numerous, than most other cells, the extent of the cell surfaces is very large and the possibility of errors due to adsorption correspondingly great. In the case of dyes to which the cell is in reality impermeable there may, owing to this factor, be a deceptive apparent permeability (ORZECZOWSKI 1930, HÖBER and PUPILLI 1931). The same is doubtless true of many other substances. While this difficulty is, of course, encountered to some extent with all cells, it is an especially serious one with erythrocytes.

As to methods by which the chemical composition of the medium surrounding the cells may be determined, there have been employed in addition to the usual procedure of quantitative chemical analysis various physico-chemical methods such as determinations of freezing points (HEDIN 1897, WARBURG and WIESEL 1912) electrical conductivity (JOEL 1915) etc. The details of the application of these and other methods will be found in the original literature.

e) Methods Depending upon Osmotic Volume Changes.

The group of methods which have been perhaps most generally used in the study of the permeability of the erythrocyte, which are among the oldest historically, and which are decidedly the easiest to apply, are those in which the criterion of penetration is a volume change of the cells. Since these methods as applied to the erythrocyte involve special points of technique not arising in similar work with other cells and since

they are, in addition, subject to certain sources of error which have been insufficiently recognized in the past, it will be necessary to discuss them at somewhat greater length than the others.

In the case of the penetration of a cell by water alone, the volume changes are obviously an exact measure of the amount which has entered or left the cell. With the penetration of dissolved substances, the conditions are somewhat more complex. In general, if a cell starts in osmotic equilibrium with its surroundings and a dissolved substance enters it, there will be a tendency for water to accompany it in such amounts as to preserve the osmotic balance. If the cell does not oppose the resulting tendency to swell by means of a resistant membrane or otherwise (in the case of the very delicate mammalian erythrocyte, such opposition is probably fairly small), and if water penetrates so rapidly as compared with the dissolved substance that osmotic equilibrium is at all times maintained, then the increase of volume may be used as an accurate measure of the amount of substance which has penetrated. If, on the other hand, these conditions are not fulfilled, then a quantitatively accurate measure of the rate of penetration cannot be so easily obtained. In the work so far published few attempts have been made by the use of such methods to carry studies of penetration rates beyond, at best, a semiquantitative stage.

It has never been practicable to measure with accuracy the volumes of individual erythrocytes, but for many years there has been available the hematokrit method of HEDIN (1891) by which the aggregate volume of a very large number of cells tightly packed together in a capillary tube is measured. The method is obviously peculiarly adapted to cells which, like the erythrocyte, are both small and easily deformable; and, in permeability studies on this type of cell, has proved to be indispensable. It has, however, certain disadvantages, the most important of which is the time required, with the means ordinarily available, to obtain accurate volume determinations. For this reason, it is useful only with very slowly penetrating substances. The same objection applies to certain other methods of volume determination discussed by EGE (1920) and by PONDER and SASLOW (1930). It is not unlikely that optical methods of various sorts will be found to be more useful in this connection, but as yet their possibilities have scarcely been tested.

Because of these limitations of the methods of direct volume determinations, a second indirect method of ever greater simplicity has long been extensively used with the erythrocyte, namely, the hemolysis method, which HAMBURGER (1886), more than any other single investigator, was instrumental in introducing. The theory on which the method is based is that when the erythrocyte in swelling has attained a certain fairly definite volume it allows its hemoglobin to escape, or at any rate a sufficient amount of it so that it becomes invisible when

viewed in its hemoglobin-containing surroundings. One of the greatest advantages of the hemolysis method is that it may be employed as a gross statistical method where the behavior of enormous numbers of cells is made easily visible to the naked eye by mere changes in the turbidity of a suspension. By appropriate methods (PONDER 1923; JACOBS 1930), such turbidity changes may be followed with great accuracy; but even with no instrumental aids whatever the method is capable of yielding fairly satisfactory quantitative results.

A second advantage of the hemolysis method is its great delicacy. There is probably no other method known by which such minute differences in the osmotic effects of various solutions may be studied and measured quantitatively. It has been shown by JACOBS and PARPART (1931) that differences in concentration of 0.0002 M in NaCl solutions, which correspond to volume differences of between 0.1 and 0.2 per cent in the individual cells, may readily be distinguished by means of it, and an even higher degree of sensitivity could be obtained by the use of special precautions. It is natural, however, that a method of such delicacy should be correspondingly affected by any uncontrolled sources of error in the experimental technique employed and hence a knowledge of all such sources of error is highly important.

A third advantage of the hemolysis method is that by the use of an appropriate instrument (JACOBS 1930) it may be adapted to experiments whose total duration is only a few seconds. There is perhaps no other method applicable either to the erythrocyte or to any other type of cell which is so generally useful for the study of rapidly penetrating substances. When employed with discretion, therefore, the hemolysis method possesses certain unique advantages over all others. At the same time, there are associated with it several sources of possible error which are also more or less unique in their nature and which must never be lost sight of in experimental work. These may now be considered briefly.

In the first place, it is obvious that hemolysis may be caused or influenced by factors other than osmotic ones. Only if it be certain that such factors are absent or are of negligible importance may conclusions be drawn concerning permeability from observations of hemolysis. In the study by this method of the penetration of any unknown substance, therefore, control experiments should always be made to eliminate the possibility of a direct non-osmotic hemolytic effect of the substance in question. It must also be remembered that even in the absence of all but purely osmotic influences the observed rate of hemolysis depends upon a number of factors, of which the rate of entrance of the dissolved substance is only one. Among the others, are the rate of entrance of water, the rate of escape of hemoglobin, and probably in some cases the rate of escape from the cell of salts and

other osmotically active substances. The rate of hemolysis, therefore, is not necessarily a measure of the rate of penetration of the dissolved substance, though in some cases it may be.

A second source of error is the extreme and, indeed, the unique sensitiveness of the erythrocyte to certain environmental factors such as p_H , temperature, and, to a much less extent, oxygen tension. Such factors produce in the erythrocyte secondary osmotic effects which, if not properly controlled, may largely invalidate the conclusions drawn from hemolysis experiments. The nature and magnitude of these indirect osmotic effects have been discussed by JACOBS and PARPART (1931) who have shown that theoretically a p_H change of the order of magnitude of 0.01 p_H unit and a temperature change of the order 0.5° C. should and, as a matter of fact, actually do, produce measurable differences in observed degrees of hemolysis. In the case of ordinary cells, the osmotic effects of such changes, or even much larger ones, usually appear to be of negligible importance. It is essential, therefore, in working with the erythrocyte, and in particular in employing with it the delicate hemolysis method, to take special precautions which are not as a rule necessary in permeability studies with other cells.

The last type of error connected with the use of the hemolysis method is one which by proper experimental procedure is usually avoidable, but which has, as a matter of fact, been very generally disregarded in the past. It arises from the attempt to draw conclusions as to the relative rates of penetration of different substances or of the same substance under different conditions, from the *amounts* of the substances in question which are observed to enter the cells in some single, arbitrarily selected time. This procedure is objectionable not merely because different results will, in general, be obtained according to the time selected for the comparison, but even more because such differences as are observed may be due rather to changes in what might be called the "capacity" of the cell than in its "permeability". Even if comparisons be made of the times required to reach some given degree of penetration rather than of the degree of penetration attained in a given time, the results may, under certain conditions, be rendered worthless by simultaneous changes in the permeability of the cell in the strict sense and in the position of final equilibrium of the system (see JACOBS 1928).

3. Permeability of the Erythrocyte to Various Substances.

a) Gases.

All living cells as far as is known are freely permeable to gases, and it is to be expected that the permeability to these substances of the erythrocyte, whose primary function is the transport of oxygen and

carbon dioxide, would be especially high. That this is the case is indicated not merely by the shortness of the times available for gaseous exchange in the capillaries but by the direct measurements of HARTRIDGE and ROUGHTON (1927), who by an ingenious yet simple method were able to follow the course of the combination of oxygen and carbon monoxide with the erythrocyte during intervals measured in thousandths of a second. The principle of the method is to maintain through a suitable vessel a steady flow at a known rate of a solution containing any desired tension of oxygen or carbon monoxide. At a given point another stream of previously reduced erythrocytes is introduced and immediately mixed with the first stream. Since the conditions of the system are maintained in a stationary state, and since the rate of movement of the gas-containing liquid is known, it is possible at various points along its course to determine by spectroscopic observations the extent of the combination of gas with hemoglobin, and then, by calculation to convert distances from the point of mixing into times.

The rate of entrance of oxygen into the erythrocyte, when studied in this way, proves to be very rapid. With an oxygen tension of, for example, one-third of an atmosphere, the hemoglobin in the interior of the erythrocyte becomes half-saturated in approximately $\frac{1}{100}$ second. This rate, though sufficiently rapid to care for all of the needs of the body, proves to be about ten times as slow as that observed in the case of hemoglobin in solution from laked corpuscles. To what extent this difference in rate is due to a retardation of diffusion at the surface of the erythrocyte and to what extent it is due to conditions of diffusion within the cell itself is not entirely certain. In either case, it is apparent that the overwhelming advantages of the enclosure of the hemoglobin within cells (BARCROFT 1922; HILL 1924) are associated with at least this one theoretical disadvantage. It is to be noted that while in the case of carbon monoxide the intake of the gas was also found by HARTRIDGE and ROUGHTON to be very rapid, it is apparently not sufficiently so to insure under all conditions the gas tension in the plasma of practically zero which is demanded for the accurate employment of the well-known carbon monoxide method for estimating the rate of passage of various gases through the lungs. The spectroscope does not yield information as to the exchange of carbon dioxide between the erythrocyte and its surroundings, but from what is known of the properties of this gas with other cells and tissues (KROGH 1919) it is to be expected that under comparable conditions its rate of penetration would be considerably more rapid than that of oxygen.

b) Water.

That the erythrocyte is readily permeable to water is indicated by the ease with which volume changes can be produced by means of

hyper- or hypotonic solutions or even by varying the carbon dioxide tension or the p_{H} of the surrounding medium (VON LIMBECK 1895; HAMBURGER 1902). If, as is rather generally agreed to be the case, the volumes of erythrocytes in venous blood are greater than those in arterial blood (HAMBURGER 1902; HENDERSON 1928) it is evident that such movements of water must also occur very rapidly under physiological conditions.

The most striking illustration of the penetration of water into the erythrocyte is the phenomenon of osmotic hemolysis. When suddenly mixed with a large excess of water, erythrocytes of average osmotic resistance of different mammals undergo hemolysis in times which vary from a fraction of a second for those of the sheep to something over two seconds for those of man. In 0.02 M NaCl the corresponding times are usually about two to four times as great. Approximate figures of the latter sort, which are much easier to obtain than those for water, are given for 10 species of mammals in Table 3, page 39.

It is, of course, obvious that the rapidity with which hemolysis is produced with the erythrocytes of different species is by no means an index of their respective permeabilities to water. In some species such as man, the dog, and the guinea pig, the osmotic resistance is high, i. e., strongly hypotonic solutions are needed to bring about hemolysis. The critical hemolytic concentration for such cells may be half or even a smaller fraction of the isotonic concentration, and it would therefore be necessary for the water in the cell to be approximately doubled in amount to produce hemolysis. At the other extreme, erythrocytes of the sheep of average resistance may undergo hemolysis at concentrations of perhaps three quarters of the isotonic concentration, indicating at hemolysis the entrance of an amount of water equal to only a third more than that originally present.

Furthermore, the rate of penetration of water, and indeed of all substances, is dependent upon the size of the cell and upon the relative extent of its surface. Conditions for penetration are evidently much more favorable in the very small erythrocytes of the sheep than in the large ones of, for example, man. In order, therefore, that accurate comparisons of "permeability" for different species under strictly comparable conditions may be made it is desirable to obtain for a given type of erythrocyte a constant which is a measure of the amount of water which would penetrate unit surface in unit time with unit difference in osmotic pressure across the cell membrane. Relatively simple equations for obtaining such a constant may readily be derived, as was done by Jacobs (1927), (see also the treatment of the same general subject by NORTHROP 1927), by making the simplifying assumption that the area of the erythrocyte does not change during the swelling process. This assumption, while not strictly true, is perhaps more nearly justified

for the erythrocyte than for any other known cell, since a body which is originally biconcave in shape may undergo a very considerable increase in volume before its surface begins to be extended. The equations obtained for solutions and for water, respectively, are the following:

$$k = \frac{p_0 V_0}{P^2 A t} \ln \frac{p_0 V_0 - P V_0}{p_0 V_0 - P V} - \frac{V - V_0}{P A t} \quad \text{and} \quad k = \frac{V^2 - V_0^2}{2 p_0 V_0 A t}.$$

Where k is the permeability constant, A the surface of the erythrocyte, V its volume, t the time, p the variable osmotic pressure within the cell and P the constant external osmotic pressure. V_0 and p_0 are the initial volume and osmotic pressure of the erythrocyte, respectively.

Considerable difficulties have been found in applying these equations in practice, partly because of the inexactness of the existing data for the volumes and surfaces of the erythrocytes of different species, and partly because solutions both of electrolytes and of non-electrolytes appear to introduce into the hemolytic process secondary factors of a non-osmotic nature. It appears best, therefore, at present merely to estimate the order of magnitude of the permeability in a typical case as was done in the original paper. For human blood, for example, in one experiment a value of k at 20° C. of the order of magnitude of 3.0 was calculated, indicating the entrance into the erythrocyte with a difference in osmotic pressure of one atmosphere of three cubic micra per minute per square micron of surface.

These figures may be compared with a few others which are available in the literature. For example, LUCKÉ, HARTLINE and McCUTCHEON (1931) report a value for a similar constant, k , for the unfertilized egg of the sea urchin, *Arbacia*, of the order of magnitude at the same temperature of 0.1. It is apparent, therefore, that as far as it is at present possible to make allowance for dissimilar conditions in experiments upon those two types of cells the erythrocyte would seem to be many times more permeable to water than the egg of *Arbacia*. On the other hand, LANDIS (1927) has reported figures for the admittedly very permeable walls of the capillaries of the frog's mesentary which when reduced to the same units give a value of approximately 370. The erythrocyte in its permeability to water would therefore seem to be intermediate between the egg of *Arbacia* and the wall of the frog's capillary but considerably nearer the former than the latter. It must be confessed, however, that such comparisons, while of interest in certain respects, are extremely inexact.

c) Non-electrolytes.

The earliest systematic studies of the permeability of the erythrocyte (GRYNS 1896, HEDIN 1897) included fairly extensive data on the behavior of non-electrolytes. Though the work of GRYNS was done upon the erythrocytes of the horse and the chicken by the hemolysis method,

and that of HEDIN upon those of the ox by analysis of the surrounding liquid by the freezing point method, the results, as far as they overlapped, were in general agreement and they may therefore be summarized together. It is to be noted that the actual rates of penetration of the various substances received only incidental consideration in this work; what was studied was primarily the question of penetration vs. non-penetration; and, in HEDIN's experiments, the final partition of the various substances between the cells and their surroundings.

Among the non-electrolytes which were found to enter the erythrocyte readily were the following: monohydric alcohols (methyl, ethyl and propyl alcohols, etc.), esters (methyl and ethyl acetates, etc.), ketones (acetone, methyl-ethyl ketone, etc.), ethers (ethyl and propyl-methyl ethers, etc.), amids (acetamid, propionamid), as well as a number of other substances such as urea, urethane, chloral hydrate, pyridin, etc. The group of the di- and polyhydric alcohols is of interest in furnishing a transition from readily penetrating to non-penetrating substances. Thus, according to HEDIN, penetration of ethylene glycol occurs within a few minutes; that of glycerol is complete in two hours, while that of erythritol is not complete in twenty-eight hours. The higher polyhydric alcohols, such as arabitol, mannitol, and inositol do not penetrate to a noticeable extent. The same is true of the carbohydrates, arabinose, dextrose, galactose, lactose and saccharose as well as of the amino-acids.

It will be noted that these results parallel almost exactly those of OVERTON (1895) and of many later workers on other cells of both plant and animal origin. The one striking difference between the erythrocyte and other cells is in the behavior of urea. This substance penetrates the mammalian erythrocyte far more rapidly than, for example, ethylene glycol, though its usual rate of entrance into cells is of the order of magnitude of that of glycerol. OVERTON classed it as a substance which enters cells at an easily-observable but relatively slow rate. The mammalian erythrocyte is, therefore, an unusual cell with respect to this substance. It is of interest to note that the erythrocytes of the fishes behave, on the whole, in the presence of urea, rather like typical cells than like those of the mammals (see page 41).

Though the main facts concerning the permeability of the erythrocyte to non-electrolytes have long been known, many additional details have been accumulated in recent years. Particularly in the case of the carbohydrate, glucose, has the work been very extensive. Following the discovery that the human erythrocyte, unlike that of most other mammals, is permeable to this substance and the recognition of the important rôle of insulin in carbohydrate metabolism, there has been great activity in studying, in health and in disease, the distribution of glucose between the plasma and the erythrocytes of man. In certain quarters the theory that diabetes, and insulin administration, produce important changes

in the permeability of the erythrocyte to glucose has enjoyed a considerable popularity, though the results of most of the more recent work are not in agreement with it.

It is difficult to evaluate the very extensive literature pertaining to this semi-medical field because of certain obvious sources of error in much of the work that has been done. Among the more important sources of error encountered in studying the distribution of sugar between the erythrocytes and their surroundings are the following: (1) uncertainty connected with the chemical analyses themselves, due in particular to the presence of reducing substances of unknown nature in the cells and also in the plasma, (2) the readiness with which glucose is removed from erythrocytes by washing (according to SOMOGYI 1928a most of it may be extracted from human erythrocytes by a washing of only one minute in physiological salt solution), (3) glycolysis, which may occur in considerable amounts during the course of an ordinary experiment, and, (4) possible changes in the permeability of the erythrocytes caused by defibrination of the blood, the use of anti-coagulants, washing, centrifuging, and other necessary procedures.

In view of the extent to which the effects of some or all of these, and probably other sources of error have been disregarded in much of the published work, the time is scarcely yet propitious to attempt to make very positive statements concerning the behavior, under all conditions, of glucose in the blood. It may be mentioned, however, that one of the most recent workers in this field (SOMOGYI 1928a, b, 1931) who has made an apparently successful attempt to distinguish between glucose itself and other deceptive reducing substances present with it in the blood has arrived at the very simple conclusion that glucose in man, apparently under all conditions, is distributed between the plasma and corpuscles in about the same ratio as is water; in other words, that its distribution is what would be expected from the ordinary laws of diffusion. Essentially, the same conclusion has been reached by EGE and ROCHE (1930) (but see also FOLIN and SVEDBERG 1930).

Recent work on the permeability of the erythrocyte to amino-acids has been somewhat conflicting as between the two views that these substances enter the cells and that they are merely adsorbed at the cell surfaces. This question is discussed, among others, by KOZAWA and MIAMOTO (1921), HIRUMA (1923) and MESSING (1930).

As has been mentioned, the earlier workers in the field of the permeability of the erythrocyte were content for the most part merely to classify substances as those to which the cell is, and those to which it is not, permeable. At present there is a tendency to make comparisons of a more quantitative nature between various compounds. As examples of this modern tendency may be mentioned the recent work of MOND and HOFFMANN (1928) and of FLEISCHMANN (1928). The results obtained

by the first two workers bring out in an interesting way a fairly exact parallel between the relative sizes of various molecules of low lipid solubility (as estimated from their molecular refraction values) and their rates of penetration into the erythrocytes of the ox. The second paper emphasizes the importance, in addition to the factor of size, of the actual chemical constitution of the molecule. In particular, it is shown that carbohydrates penetrate the erythrocyte considerably more readily than polyhydric alcohols having the same number of carbon atoms. This behavior is also found, according to FLEISCHMANN, with plant cells and is perhaps to be associated with differences in the tendency of the two classes of compounds to adsorption at free surfaces.

d) Ions.

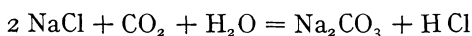
The permeability of the erythrocyte to ions is of much interest both because of the important part which it is believed to play in one of the chief functions of the cell itself, namely, the transport of carbon dioxide, and also because it illustrates in a particularly clear way certain important principles which have been suspected and inferred indirectly but have, for the most part, not been directly demonstrated in the case of other cells. It also happens that far more accurate, quantitative work has been done upon the behavior of the erythrocyte in the presence of electrolytes than in that of any other substances. For these reasons a somewhat detailed treatment of the general question of permeability to ions appears to be justified.

The observations which laid the foundations for our modern knowledge of the permeability of the erythrocyte to ions were made long before the theory of electrolytic dissociation of ARRHENIUS had been proposed. Thus, ZUNTZ (1868) more than sixty years ago made the highly important discovery that when carbon dioxide is added to whole defibrinated blood the titratable alkalinity of the serum increases far more than when serum alone is so treated. That something passes from the cells to the serum under these conditions was clearly recognized by ZUNTZ who was, however, in error as to its exact nature. Somewhat similar observations were made independently at almost the same time by SCHMIDT (1867). A second observation whose importance was not properly appreciated at the time was made a few years later by NASSE (1878) who found that on the addition of carbon dioxide to whole blood chlorine leaves the serum and passes into the cells. This phenomenon afterwards proved to be very closely associated with the one studied by ZUNTZ.

The passage of ions into the cells was apparently next encountered by HAMBURGER who in attempting to measure the volume of the cells in blood by diluting the latter with isotonic NaNO_3 obtained results which he correctly interpreted as indicating an exchange of nitrates for

chlorides from the cells. He also discovered (1891), as NASSE had previously, that on treating blood with carbon dioxide chlorides enter the cells, an effect which he found to be reversible. His first interpretation of his results, namely, that the permeability of the cells to chlorine is increased by carbon dioxide was soon abandoned. HAMBURGER also made the important observation that with the shift of chlorine the total solids in the serum increase. This effect, which is due to a movement of water into the cells, was more thoroughly investigated by VON LIMBECK (1895).

A few years later there were made the important observations of GÜRBER (1895), who not only found as had previous workers that treatment of the blood with carbon dioxide increases the titratable alkalinity of the serum but who attempted by chemical analyses to distinguish between two possible means by which such a result could be produced, namely, by passage of alkali from the cells to the serum or of acid from the serum to the cells. As far as the accuracy of his methods permitted definite conclusions to be drawn, he showed that the base in the serum under the conditions of his experiments remained constant instead of changing as ZUNTZ had supposed it to do. He therefore suggested as an explanation of the observed facts that on the addition of carbon dioxide to the blood such a reaction as the following occurs:



The HCl resulting from this reaction was supposed to enter the cells, leaving the observed excess of titratable alkali in the serum. It will be noted that although the theory of electrolytic dissociation was well established at the time of the publication of GÜRBER's paper, no use of it was made in this explanation.

The theory of GÜRBER continued in the literature as a possible explanation of the observed facts until comparatively recent times, but was finally abandoned, because of the inherent unlikelihood of the formation of appreciable amount of HCl by the reaction in question, because of the fact that such a reaction if it occurred ought to produce HCl as readily in the cells as in the serum, because of the actual observation that cells treated with carbon dioxide and placed in a large volume of untreated salt solution made the latter more alkaline rather than more acid and finally because a very plausible alternative theory had become available to take its place.

The theory which replaced that of GÜRBER and which with certain modifications and additions is the one generally accepted today is the one advanced by KOEPPE (1897). According to it, the changes which previous workers had observed on adding carbon dioxide to blood and which were confirmed by KOEPPE, are due to a migration of ions, which

occurs in such a way as to preserve everywhere the electrical neutrality of the system. The erythrocyte was supposed by KOEPE to be impermeable to cations but permeable to anions such as Cl' and CO_3'' . These ions could therefore be exchanged across the membrane in electrically equivalent proportions, producing, simultaneously a disappearance of Cl from the serum and an increase in the titratable alkalinity of the latter. The theory as originally advanced was obviously defective in holding that at body reactions an appreciable concentration of CO_3'' ions can exist in the blood, but with the substitution of HCO_3' for CO_3'' ions and with the addition of somewhat more definite conceptions as to the source of these ions in the erythrocyte it is essentially the one held by the majority of workers today.

The view of KOEPE that the erythrocyte is permeable to ions has been abundantly confirmed by practically all subsequent workers. Not only has a "chloride shift" nearly always been found to occur whenever the reaction of defibrinated blood or of a suspension of erythrocytes is changed in vitro by means of CO_2 or otherwise but the same phenomenon is observed when similar changes are produced in the intact animal (HAMBURGER 1902, HARKINS and HASTINGS 1931). The fact that under normal physiological conditions distinct differences in the distribution of chlorides and bicarbonates between the cells and the plasma are observable in samples of arterial and venous blood drawn simultaneously from the same animal (DOISY and BECKMAN 1922) is evidence both that the exchange of these ions is a normal occurrence and that it takes place with considerable rapidity. Very extensive figures, partly original and partly collected from the literature, are given by HENDERSON (1928) for estimated differences in the chloride and the bicarbonate content of arterial and venous blood of man and other animals.

Before leaving the question of the chloride-bicarbonate ion exchange mention should be made of two views which are in conflict with those usually held. The first is that of STRAUB and MEIER (1919 and other papers) according to which the erythrocyte is permeable to ions only on the acid side of p_H 6.7 and not at normal blood reactions. Most of the recent workers, however, have failed to accept this view (for a criticism of it, see for example WARBURG, 1922). The second view is that of HENRIQUES (1928 a, b, c, d, e) who while accepting an exchange of anions as a somewhat incidental accompaniment of the transport of carbon dioxide by the blood holds that most of the carbon dioxide that enters the blood is not directly concerned in this exchange. The more recent work of VAN SLYKE and HAWKINS (1930), however, furnishes strong support for the more orthodox view and at least partly explains the results obtained by HENRIQUES.

While the greater part of the evidence for the exchange of anions between the erythrocyte and its surroundings is based upon the behavior

of the ions Cl' and HCO_3' a considerable number of observations have also been made upon other anions. Thus, HAMBURGER and VAN LIER (1902) by direct analytical methods showed a transfer of SO_4'' and NO_3' , and also inferred from the changes in the titratable alkalinity of the surrounding liquid, after saturation of the cells with carbon dioxide, that the following additional ions can be exchanged for (bi)carbonate ions from the cells: iodide, bromide, lactate, salicylate, oxalate, phosphate, arsenate and borate. Though KOEPPE (1897) had obtained results which in his opinion indicated an impermeability of the erythrocyte to SO_4'' , DE BOER (1917) and later workers have entirely confirmed the view of HAMBURGER and VAN LIER with regard to this ion; in fact, its exchange for Cl has been used to good advantage by several investigators (SIEBECK 1922, MOND and GERTZ 1929, and others) in connection with various general problems of cell permeability. The exchange of Cl for Br has been similarly used by WIECHMANN (1921), and other cases, too numerous to mention, indicating a permeability to anions are recorded in the literature.

While the view of KOEPPE that the erythrocyte is permeable to anions has never met with any considerable opposition, the same has not been true with regard to the complimentary view that it is impermeable to cations. One of the first workers to dispute this latter view was HAMBURGER who had originally (1902) accepted it. HAMBURGER and BUBANOVIC (1910) objected that GÜRBER's evidence of the constancy of sodium and potassium in the serum of defibrinated blood under conditions where a change in its chloride and bicarbonate content occurs is inconclusive because of the insufficient accuracy of his methods. Using very much larger amounts of blood for their own analyses, they obtained on adding water and various salts to serum and also on saturating the blood with carbon dioxide, results which they could interpret only as being due to an actual passage of base (Na, K, Ca and Mg) between the cells and serum. In an earlier paper, HAMBURGER (1909) had also reported results of the same sort.

In addition to this apparently direct evidence of a permeability to cations was the indirect evidence furnished by the lack of agreement in the figures obtained by a number of workers between the amounts of chlorine and bicarbonate which pass in opposite directions across the boundary of the erythrocyte. Thus, VAN SLYKE and CULLEN (1917) found in some of their experiments that the Cl lost by the serum was equivalent to only about one third of the bicarbonate gained, and since in such a system electrical neutrality must be maintained and since other anions were apparently not available in sufficient quantities to make up the discrepancy it appeared necessary to postulate a transfer of some base. Similar results were obtained by MELLANBY and WOODS, (1923) and others.

A number of recent investigations, especially those of DOISY and EATON (1921), have shown that an apparent discrepancy in the movements of Cl and HCO_3 may readily result from very slight volume changes in the cells such as are known to be produced by variations in the carbon dioxide tension of the blood. Thus, in one experiment of these investigators where account was taken of the volume changes of the cells which occurred in passing from a CO_2 tension of 3 per cent to one of 20 per cent of an atmosphere the agreement between chloride lost and bicarbonate gained by the serum was perfect; where corrections were not made for volume changes, however, the chloride lost apparently amounted to only about 70 per cent of the bicarbonate gained. This difference was, it is to be noted, in the same direction as that of most of the discrepancies which have been reported in the literature. As a result of the general recognition of the great importance of even relatively slight volume changes in the cells, such discrepancies have largely disappeared in recent work.

It is, of course possible that even with a perfectly balanced exchange of anions there might at the same time be a similar exchange of cations. While a definite lack of balance in the exchange of anions would, therefore, indicate a permeability to cations, a condition of balance would not necessarily mean an impermeability to the latter. It is obvious also that it is not permissible, as has sometimes been done (MUKAI 1921) to interpret an absence of change in the total base in the serum after treatment with carbon dioxide as indicating an impermeability to cations, since an exchange of, for example, K for Na in equivalent proportions would leave the total base unaltered. It is necessary, therefore, in studying by chemical methods the question of permeability to cations to follow the behavior of the individual ions. This has been done by several recent workers (DOISY and EATON 1921, WAKEMAN, EISENMAN and PETERS 1927) with results which are, in general, in disagreement with those of HAMBURGER and which indicate little, if any, movement of cations under the conditions of the experiments.

The reason for the differences between the work of HAMBURGER and that of later workers is not altogether clear. Some of the analytical methods developed in recent years are superior to those formerly in use, but it is doubtful whether a difference in analytical methods alone could yield such enormously divergent results. WAKEMAN, EISENMAN and PETERS (l. c.) point out that while HAMBURGER measured the volumes of cells and serum, it is possible that through an escape of carbon dioxide during the course of the experiments further unnoted volume changes may have occurred. In any case, further investigations concerning this point appear to be desirable.

Evidence of a very convincing sort that the erythrocyte under normal physiological conditions is completely impermeable to cations is furnished

by analyses such as those of ABDERHALDEN (1898), KRAMER and TISDALL (1922) and others which show not only that the potassium content of the erythrocyte is frequently far higher than that of the plasma — a fact which might conceivably be accounted for in other ways than by an impermeability to it of the cell — but that the erythrocyte of some species of mammals such as man and the horse contain almost no sodium. Even under conditions which produce a decided movement of anions (increased carbon dioxide tension) GÜRBER (1895) was unable to demonstrate any passage of sodium into the erythrocytes of the horse.

Another line of evidence which indicates an impermeability of the erythrocyte to certain cations is of a physiological nature. WARBURG (1911) in studying the rate of oxygen consumption of erythrocytes of the goose found that the rate was little changed by even gross injury of the cells (freezing and thawing). But whereas salts of calcium, barium and magnesium greatly diminish the rate of respiration of the injured cells, such salts have little effect as long as the cells are intact. Narcotics, on the other hand, affect injured and uninjured cells alike. The most reasonable explanation of these facts is that the erythrocyte is impermeable to the ions Ca^{++} , Ba^{++} and Mg^{++} . Experiments of the same sort but involving anions rather than cations have recently been carried out by RAAB (1927) who finds that the reduction in oxygen consumption produced by, for example, iodide, SCN and salicylate ions is of the same order of magnitude regardless of whether the cells are intact or not. This result he interprets as indicating a permeability of the cells to anions. It should be pointed out, however, that while this interpretation is in agreement with the other known facts, the possibility has not been ruled out in his experiments that the ions in question enter the cells only after inflicting upon them a considerable degree of injury.

Further evidence bearing upon the question of the permeability of erythrocytes to ions will be given below (page 24). There may first be mentioned, however, certain additional facts having to do with the effect of changes in the normal surroundings of the erythrocyte upon its permeability to cations. KERR (1926a, b) has recently studied by the best chemical methods available, and with careful consideration of the volume changes of the cells, the potassium and sodium content of cells and plasma after hemorrhage, after the administration of sodium oxalate or of insulin in large doses, etc. and has found what he interprets as an actual passage of potassium into the cells. While he does not consider that all other explanations have been completely eliminated in the case of the hemorrhage experiments, he is unable in a number of other cases to account for the observed results except on the basis of a permeability of the cells to potassium. He does not, however, suggest that a similar permeability is necessarily found under normal conditions.

In a later paper, the same investigator (KERR 1929) has obtained

even more striking results. By diluting the blood of the ox, the sheep and especially that of the dog with isotonic solutions of KCl or NaCl he obtained with increasing readiness as the dilution of the blood proteins was increased a passage of potassium and sodium between the cells and the serum. That erythrocytes in so-called "physiological" salt solutions or in serum which has been sufficiently diluted are not entirely normal is indicated by the reversible change from the biconcave to the spherical form which they may undergo, and by their tendency to such solutions under certain conditions to become crenated (HAMBURGER 1902, BRINKMAN and VAN DAM 1920, GOUGH 1924, PONDER 1929). These observations of KERR give further evidence of the same fact and in addition raise serious doubts as to the desirability of "washing" erythrocytes when they are to be used for certain types of experiments. Of the two ions, sodium and potassium, the latter according to ASHBY (1924) passes more readily than the former into erythrocytes suspended for considerable periods of times in isotonic solutions of NaCl and KCl.

It would seem, therefore, from the chemical evidence at present available, that while the erythrocyte under normal body conditions is impermeable to cations it may, when these conditions are somewhat changed, become more or less permeable to them. Much more work will have to be done, however, before the conditions governing such effects and their possible relation to general injury to the cell are fully understood.

The objection is sometimes made that a simultaneous permeability of a cell to anions and cations would destroy its osmotic properties and prevent it from assuming an unchanged volume in a given solution. This is not necessarily the case, however, as has been pointed out by HÖBER and HÖBER (1928). A membrane of the type discussed on page 27 would preserve unchanged the osmotic properties of the cell, while at the same time permitting exchanges of both kinds of ions to occur. There is, however, evidence that the erythrocyte does not normally show this type of permeability.

Before leaving the question of permeability to ions, one further point requires consideration, namely, the apparently exceptional position among cations of the two ions H^+ and NH_4^+ . Even workers who have accepted the theory of a general impermeability of the erythrocyte to cations have frequently spoken of, or at least implied, a permeability to one or both of these ions. Since the only evidence for a permeability to the H ion is the ability of external p_H changes to produce predictable internal changes of the same type, and since a permeability of the cell to the OH' ion would equally well account for the observed facts, this case presents no particular theoretical difficulties. That of the ammonium ion however is somewhat more interesting.

It was very early observed (GRYNS 1896, HEDIN 1897, KOEPPE

1895, etc.) that the erythrocyte is fairly freely permeable to ammonium salts such as NH_4Cl . This does not appear to be the case, however, with ordinary cells (OVERTON, JACOBS 1927, STEWART 1931). Ammonium salts, therefore, differ strikingly from the corresponding salts of sodium and potassium in the ease with which they penetrate the erythrocyte, but not very greatly in their behavior with other cells. The explanation of this peculiar property of the ammonium salts which has commonly been given (KOEPE 1897, EGE 1922b, etc.) is that the erythrocyte is permeable to the ammonium ion. No plausible reason has ever been suggested, however, why this particular cation should, among all other ions, possess such unique properties.

An alternative explanation suggested by HÖBER (1904a) is that in a solution of, for example, NH_4Cl there is present from hydrolysis of the salt sufficient free NH_4OH to injure the erythrocyte and so to change its permeability. A third explanation proposed by JACOBS (1924b, 1927) is that the unique behavior of the erythrocyte with ammonium salts might be explained by the fact that they are freely permeable to anions while most cells are not. In a solution of NH_4Cl there is present in addition to the dissociated salt, as a result of hydrolysis, dissociated HCl and largely undissociated NH_4OH . All cells appear to be permeable to the latter substance (or to NH_3 with which it is in equilibrium) and some of it may be expected to enter the erythrocyte, leading to an increased internal concentration of OH' paired with HN'_4 ions. By an exchange of some of the OH' ions for Cl' ions from the exterior, which is under the given conditions not only possible but necessary, the end result is an accumulation within the cell of NH_4Cl which will continue, unless hemolysis occurs, until a point of equilibrium is reached.

The mechanism of the exchange of ions was pictured as a Donnan equilibrium involving all of the ions which penetrate directly (anions) or indirectly (NH'_4 and H'). It was unfortunate, however, that in the second of the two papers cited above the statement was made that "this process would (if hemolysis did not in the meantime intervene) continue until the NH_4Cl had distributed itself so as to produce a concentration within the corpuscle approximately equal to that without". While this statement is true for the particular case then under consideration, namely, for a very small number of erythrocytes suspended in such a large volume of solution that the composition of the latter could be considered to remain constant throughout the experiment, it could not be expected to apply to other sets of conditions, and NETTER (1929) very properly emphasized the fact that at equilibrium the distribution of the ammonium ion must in all cases be the same as that of the hydrogen ion, a fact which may at times lead to considerable differences in the distribution of NH_4Cl inside and outside of the cell.

In the case of ammonium salts of weak acids like acetic or butyric

acids, etc., an additional possibility arises. Such salts by hydrolysis give rise not merely to undissociated ammonia but to undissociated acid to which the cell is also permeable. These two substances should theoretically be able to penetrate the cell independently and to combine within it to re-form the original salt. Since a permeability to ions is not necessarily involved in cases of this sort, all cells without exception, and not merely the anion-permeable erythrocyte, should readily admit ammonium salts of this type. Evidence of the correctness of this view, as far as the egg of *Arbacia* is concerned, has recently been obtained by STEWART (1931).

If this theory of the behavior of the ammonium salts be correct, it would appear that attempts such as that of EGE (1922b) to compare the rates of penetration of different anions by comparing that of the ammonium salts of which they form a part, on the assumption that the ammonium ion is a constant factor in all cases, are destined to failure. For if, in addition to the behavior of the anions, that of undissociated ammonia, and in some cases, that of an undissociated acid are also involved, then factors such as the degree of hydrolysis of the salt, and the p_H of the solution as well as the ability of some salts to penetrate without ions necessarily being involved at all, would render the situation a hopelessly complicated one.

e) Hemoglobin. The Donnan Equilibrium.

The impermeability of the erythrocyte to hemoglobin is too well known to require discussion. The advantages to the body of having this substance permanently enclosed within cells have been fully discussed by BARCROFT (1922) and by HILL (1924); what concerns us here is the important fact that an impermeability of the cell to hemoglobin in the ionic form, in which it exists at least in part at ordinary body reactions, has very far-reaching consequences for the distribution of other ions which may be present. As suggested by ROAF (1912) (with important errors in details) and more accurately by WARBURG (1922) and by VAN SLYKE, WU and MCLEAN (1923) the unequal distribution of certain ions between the erythrocyte and its surroundings is apparently largely to be explained by the existence of a so-called Donnan-equilibrium (see also NETTER 1929). There are, to be sure, slight discrepancies between the actual and the theoretical distributions of even the ions Cl' and HCO'_3 as has been pointed out by VAN SLYKE, HASTINGS, MURRAY and SENDROY (1925); while the behavior of bromides is even more aberrant (HASTINGS and VAN DYKE 1928). Perhaps discrepancies of this sort are to be accounted for by an organic combination of some sort of a part of the ions in question (PETERS and VAN SLYKE 1931). However, with certain qualifications, the theory has proved to be one of such

usefulness in explaining the general behavior of the erythrocyte that it is at present almost universally accepted.

There are certain important differences between the erythrocyte and the type of system to which the Donnan equilibrium has been most frequently applied in the past, namely, solid gelatin in contact with various solutions (LOEB 1922); and these differences if rightly understood throw a very important light upon the question of the possible presence at the surface of the erythrocyte of an actual membrane impermeable to cations, a structural arrangement which has sometimes been denied (ROAF 1912, ROHONYI 1916). The question may best be approached by considering successively the consequences of a Donnan equilibrium involving hemoglobin and various ions with cell-like structures provided with membranes of different types.

Type 1. Membrane everywhere permeable to both anions and cations, or absent.

In this case, the distribution of all ions, both anions and cations, would tend to be in accordance with the Donnan law, i. e.,

$$\frac{K \text{ inside}}{K \text{ outside}} = \frac{Na \text{ inside}}{Na \text{ outside}} = \frac{Cl \text{ outside}}{Cl \text{ inside}} = \frac{HCO_3 \text{ outside}}{HCO_3 \text{ inside}} \text{ etc.}$$

But, as has been pointed out by PROCTER and WILSON (1916), LOEB (1922) and others, such a distribution of ions would produce a condition of osmotic inequality inside and outside of the membrane. Even without considering the undissociated hemoglobin, whose effect would be in the same direction, this unequal distribution would produce a higher osmotic pressure internally than externally, due to the unequal distribution of ions. The result would be the entrance of water, which would, in turn, cause a further ionic readjustment, and so on theoretically ad infinitum.

If, therefore, the erythrocyte were permeable to both anions and cations, a condition of equilibrium could be attained only in one of the following ways: (1) by swelling until destruction of the cell permitted free diffusion of the hemoglobin itself, (2) by swelling until all of the eternal liquid and salt were contained within its own boundaries, and (3) by offering resistance to swelling either by cohesive forces of its own materials, as in a particle of gelatin, or by means of a rigid or semi-rigid membrane, as in a plant cell, or by the development of some other force or forces which could assist in balancing the osmotic inequalities.

The first and second of these three possibilities may obviously be ruled out in the case of the erythrocyte, leaving only the third to be considered. That the erythrocyte under ordinary physiological conditions does not resist swelling in one of the ways mentioned is indicated by the extreme ease with which volume changes may be produced in it by minute concentration changes in the surrounding medium, by the

good agreement of the magnitude of such changes with osmotic laws (EGE 1922a), by the biconcave form of the cell, which appears incompatible with the existence of any considerable excess of internal osmotic pressure, and by chemical analyses, which indicate at least an approximate equality of internal and external osmotic pressure (VAN SLYKE, WU and MCLEAN 1923).

A second consequence of the presence of a membrane of Type 1 would be that all external p_H changes, however produced, i. e., whether by acids which with ordinary cells are of the so-called "penetrating" or of the "non-penetrating" type, would affect the internal p_H in the same way, the distribution of the H ions being the same as that of the other univalent cations of the system. In this respect the erythrocyte agrees with the theoretical behavior of systems of the type in question.

A third consequence of a membrane of Type 1 is, however, incompatible with the observed properties of the erythrocyte. It is known that the effect of p_H changes upon, for example, a block of solid gelatin, surrounded by a solution containing electrolytes, is of such a nature that the minimum volume of the gelatin occurs at its isoelectric point, with increased swelling on either side of this point. The volume of the erythrocyte, however, is not a minimum at the isoelectric point of its indiffusible protein, hemoglobin, but with alkalinity continually decreases, not merely as the isoelectric point of hemoglobin is approached from the acid side but as it is departed from on the alkaline side (WARBURG 1922, VAN SLYKE, WU and MCLEAN 1923). This fact, together with the strikingly unequal distribution of Na and K between the cell and its surroundings, amounting in certain cases to an almost complete absence of the former ion from the interior of the cell, as well as the absence of any observable condition of osmotic unbalance appear definitely to rule out in the case of the erythrocyte the existence of a membrane of Type 1.

Type 2. Membrane impermeable to both anions and cations.

Systems of this sort represent the opposite extreme from those just discussed. Their behavior is very simple owing to the absence of any movements of ions. The only change that can occur under ordinary conditions is a movement of sufficient water to establish osmotic equality inside and outside of the system. Like the erythrocyte, an artificial cell of this type will assume and maintain a constant volume predictable from the known osmotic pressure of the surrounding liquid. In systems of Type 2, p_H changes of the external fluid will, in general, not produce internal p_H changes, though they may do so in case entrance of the acid or base to the interior is possible by means of a penetrating undissociated molecule such as CO_2 , NH_3 , etc. Assuming that an internal p_H change has been produced in this way, it is evident that a change

in the internal reaction in the acid direction, whatever the position of the isoelectric point, will result in a rise in osmotic pressure, since it is evident that the osmotic pressure of a number of ions of base plus an equal number of HCO_3' ions will obviously be greater than that of the same number of ions of base plus the much smaller number of polyvalent hemoglobin ions required to balance them electrically. Even after all base has been removed from the hemoglobin, a further addition of carbonic acid will, on the acid side of the isoelectric point, produce additional HCO_3' ions from the carbonic acid salt of hemoglobin and the osmotic pressure will continue to rise.

With respect to the effect of p_{H} changes on volume, the erythrocyte behaves as does a system of Type 2. It is evident, however, that it cannot be so classified because of its universally admitted permeability to anions.

Type 3. Membrane permeable to anions and impermeable to cations.

In a system of this type it is apparent that the possibility exists for the free exchange of anions between the cell and its surroundings. Anions but not cations will therefore distribute themselves in the Donnan ratio. Any exchange of ions of the same valence, however, will produce no osmotic effects, and the cell, unlike those of Type 1 and like those of Type 2, will assume a definite volume determined by the osmotic pressure of the surrounding solution. However, a change in p_{H} in the acid direction, either above or below the isoelectric point, will in such systems, just as in those of Type 2, increase the internal osmotic pressure and therefore the volume. Such changes in p_{H} can be produced by acids of either the "penetrating" or the "non-penetrating" type. It will be noted that in all respects the behavior of the erythrocyte agrees with that of a system of this type.

Type 4. Membrane impermeable to anions and permeable to cations.

This case is exactly the same as the last in certain respects, i. e., in permitting a constant volume to be maintained without the presence of a rigid membrane and in the effect upon cell volume of p_{H} changes, the volume in both cases decreasing with increasing p_{H} . The only difference is that with such a system it is the cations rather than the anions which will be distributed in accordance with the Donnan principle. This is definitely known not to be the case with the erythrocyte.

Type 5. Membrane permeable in some regions to anions only and in others to cations only.

It might superficially appear that the four cases so far considered, namely, permeability to both kinds of ions, impermeability to both

kinds of ions, permeability to anions and impermeability to cations, and permeability to cations and impermeability to anions exhaust the possibilities of such systems. There is, however, another most important one, to which attention has recently been directed by HÖBER, namely, that in which there is permeability to anions and impermeability to cations in some regions and the reverse condition in other regions. HÖBER and HÖBER (1928) not only give reasons for believing that such a cell as *Valonia* may possess this type of permeability but HÖBER and HOFFMANN (1928) have constructed an artificial model which shows it.

It is evident that in a cell of this sort such movements of ions as can occur (provided that the ions are all of the same valence) can produce no changes in osmotic pressure. Such a cell would therefore assume and maintain a predictable volume in a solution of known osmotic pressure. In this respect, it would resemble systems of Types 2, 3, and 4 rather than of Type 1. It would further resemble the last three types of systems in shrinking rather than swelling as the isoelectric point is passed in alkaline direction. It would, however, resemble the first type of system and differ from the others in bringing about a distribution of both anions and cations in the Donnan ratio. Since in the erythrocyte the individual cations are apparently never so distributed, this cell does not belong to systems of this last type.

In concluding the present section, the facts discussed above may, for ready comparison, be summarized in tabular form. It will be seen from Table 1 that the peculiar combination of characteristics possessed by the erythrocyte is represented only in systems of Type 3, i. e., in those possessing permeability to anions and not to cations. This evidence, based upon the application of the Donnan theory, is therefore in agreement with that obtained from other lines of attack.

Table 1. Summary of properties of systems discussed above.

Type of membrane	Tendency to indefinite swelling	Donnan ratio for anions	Donnan ratio for cations	Internal pH change produced by a "non-penetrating" acid	Swelling on acid side of isoelectric point	Swelling on alkaline side of isoelectric point
1	+	+	+	+	+	+
2	-	-	-	-	+	-
3	-	+	-	+	+	-
4	-	-	+	+	+	-
5	-	+	+	+	+	-

4. Factors which modify the Permeability of the Erythrocyte.

a) Temperature.

In studying the influence of temperature upon the permeability of the erythrocyte by any of the osmotic methods it is necessary to keep

in mind the very considerable effects of this factor on the volume of the cell. There is reason to believe that these effects are themselves primarily of an osmotic nature and are due to changes in the relative base-binding powers of the hemoglobin (JACOBS and PARPART, 1931). Whatever their nature, they are of such a sort as to favor hemolysis at lower, and to prevent it at higher temperature (JARISCH 1921b). On the other hand, the primary effect of temperature upon the rate of entrance into the cell, *under comparable conditions*, of water and dissolved substances, and consequently upon the rate at which the final point of equilibrium is approached, is in the usual direction of an acceleration with increasing temperatures. Under certain conditions (JACOBS 1928), the combination of these two types of effects may lead to results which when not properly analyzed are extremely puzzling. It is necessary therefore, especially when the hemolysis method is employed, to use much caution in estimating the effect of temperature changes upon the permeability of the erythrocyte.

As an example of a comparatively uncomplicated case of temperature effects upon permeability to water, the following figures may be given for the times of hemolysis of ox erythrocytes in water and in a very strongly hypotonic NaCl solution at five different temperatures.

Table 2. Effect of temperature on the rate of osmotic hemolysis. Erythrocytes of the ox. Time in seconds for 75% hemolysis.

Temperature	Water	Q_{10}	0.02M NaCl	Q_{10}
0°	2,4	1,26	6,5	1,25
10°	1,9	1,36	5,2	1,16
20°	1,4	1,27	4,5	1,33
30°	1,1	1,22	3,4	1,13
40°	0,9		3,0	

It will be observed that in this case the value of Q_{10} averages approximately 1.23 which is of the order of magnitude of that of simple diffusion processes. In a considerable number of other experiments with water and with dilute solutions of NaCl and of saccharose, and in which erythrocytes of a number of different species were employed, temperature coefficients of this same order of magnitude were always obtained. Only with much less strongly hypotonic solutions did irregularities appear. It would seem reasonable therefore to suppose that the entrance of water into the erythrocyte is affected by temperature changes as if it were an extremely simple physical diffusion process.

In the case of dissolved substances, the temperature coefficients are, in general, higher than those found for water. An extreme case is that

of the penetration of the human erythrocyte by glucose which has a temperature coefficient (Q_{10}) of from approximately 2 to 12 (MASING 1914a). EGE, GOTTLIEB and RAKESTRAW (1925) also report similarly high values. Such values however do not necessarily indicate, as has at times been supposed, that the penetration of glucose is dependent in some way upon chemical reactions. It is conceivable, for example, that if penetration occurred through pores in the plasma membrane (see page 43) an increasing adsorption of certain materials at the lower temperatures might so diminish the size of the pores as to decrease enormously the rate of penetration. Such an effect would be more pronounced if the size of the penetrating molecule were nearly as great as that of the pores than if it were much smaller; and it is perhaps significant in this connection that the author has found that the temperature coefficients for the osmotic hemolysis produced by the penetration of, for example, glycerol are very high in the case of erythrocytes such as those of the ox and sheep, where penetration occurs with difficulty, and scarcely greater than those for water itself with the erythrocytes of man and the mouse where it occurs with ease. In view of the complex nature of the hemolytic process, however, further analysis of such facts appears to be desirable.

In the case of the penetration of ions, the temperature effect appears to be fairly great. EGE (1924) reports an approximately 25-fold increase in the rate of entrance of Cl in passing from 0° C to 40° C and WIECHMANN (1921) has found a similarly pronounced effect with the phosphate ion.

b) p_H Changes.

The effects of p_H changes upon the permeability of the erythrocyte may be discussed under the heads of: (1) those which are apparent only, (2) those in which the p_H change affects the penetrating substance rather than the cell itself, and (3) those in which the effect is of the sort properly described as a change in the permeability of the cell. An example of effects of the first type has been referred to by JACOBS and PARPART (1931). The situation here is evidently exactly analogous to that already mentioned in connection with the effects of temperature changes.

As an example of a case in which the effect of p_H changes upon permeability is real but is primarily upon the penetrating substance rather than upon the cell itself that of certain ammonium salts may be mentioned. For example, ammonium acetate penetrates the erythrocyte very readily at reactions in the vicinity of neutrality. As has been mentioned above (page 24), penetration appears to occur chiefly in the form of undissociated ammonia and acetic acid molecules, which are present in the solution as a result of hydrolysis. These molecules

recombine within the cell to the extent demanded by the hydrolytic equilibrium and so preserve a steep diffusion gradient. The rate of penetration of a salt of this type would, therefore, be expected to be a maximum at the reaction where approximately equal numbers of ammonia and acetic acid molecules can enter the cell in a given time, and to be slower when there is a decided deficiency of either molecule. That this is the case with the erythrocyte of the ox is shown by the figures given by JACOBS (1927) for the times of hemolysis in M/4 solutions of ammonium acetate at different p_H values. EGE (1924) had apparently earlier observed a similar effect, though his published data are very incomplete. Results of the same sort have also recently been obtained by STEWART (1931) with the egg of *Arbacia*. The effect of p_H changes upon the penetration of the erythrocyte of ammonium salts of strong acids, e. g., NH_4Cl , are similar to those observed with ammonium acetate, though the probable mechanism of penetration described above (page 23) is slightly more complicated.

A most interesting example of a direct effect upon the cell of p_H changes has been described by MOND (1927). It has to do with the influence of such changes upon the normal specific permeability of the erythrocyte to ions. As a result of studies by FUJITA (1925) in which it was shown by the methods developed by MICHAELIS (1925) that the permeability of protein membranes to ions is dependent upon the reaction of the medium, MOND was led to attempt to change the selective ionic permeability of the erythrocyte in a similar fashion. The method employed was that of direct chemical analysis for Cl, SO_4 and K. Erythrocytes of the ox and the sheep after a preliminary defibrination of the blood were separated from the serum and were mixed with the solutions whose effect it was desired to test. These consisted of isotonic (10.5%) cane sugar to which NaOH had been added in the proper proportions. It was necessary to use sugar rather than salt solutions to avoid hemolysis at the more alkaline reactions. After a contact of usually 25 minutes the solution was removed from the erythrocytes and analyzed and the p_H determinations were made. The results obtained were of the following nature. At the lowest p_H value employed, namely 6.92, the amount of Cl found in the external solution at the end of the experiment was large. With increasing alkalinity, however, the amount fell off and finally reached a low and constant value. The behavior of K, on the other hand, was the exact opposite. Beginning with low and constant values there began to be a decided and progressive increase in its amount in the solution at the point where Cl had reached its lowest level. If the escape of K at the more alkaline reactions were due to injury of the cells it would of course be expected that that of Cl would likewise increase, which is not the case.

The most plausible interpretation of these results is that the erythrocyte

is permeable to Cl at the less alkaline and impermeable to it at the more alkaline reactions, while the reverse is the case with K. This conclusion is strengthened by the behavior of SO_4 with the blood of both the pig and the ox. With this ion, introduced into the external solution by the addition of Na_2SO_4 , the movement is from the solution into the erythrocyte rather than from the erythrocyte into the solution, as is the case with Cl. Nevertheless, the same principle is found to apply, namely, that while a ready movement occurs at the lowest p_{H} values, such movement becomes impossible when the solution has become sufficiently alkaline.

The point of reversal in the behavior of the ions is estimated by MOND to lie between p_{H} 8.0 and p_{H} 8.3. This agrees very well with the isoelectric point of a globin preparation from ox erythrocytes studied by OSATO (1922), and the plausible conclusion is drawn that a protein of this type enters into the structure of the surface layer of the erythrocyte, though, for reasons which will be discussed later, it is believed not to be the only substance involved.

The conclusions of MOND have recently been confirmed by NETTER (1929) by the use of an entirely different method. This investigator had previously pointed out (1928) that it is a necessary consequence of the theory governing the passage of ions through membranes that a cell with the properties of the normal erythrocyte should, in a solution of a non-electrolyte, become more alkaline than its surroundings, while a similar cell permeable to cations rather than to anions, should under these conditions become more acid. In order to determine by this principle whether the character of the permeability of the erythrocyte to ions changes at some given p_{H} value, NETTER brought erythrocytes into equilibrium with solutions of low electrolyte content at different p_{H} reactions. p_{H} determinations were then made upon the solutions and upon the hemolyzed cells. Though certain rather troublesome experimental difficulties had to be overcome, the results obtained were, on the whole, in very satisfactory agreement with the conclusion of MOND that the point of reversal of ionic permeability for the erythrocyte is slightly above p_{H} 8.0.

c) Electrolytes and Non-electrolytes.

The question whether the behavior of erythrocytes in solutions of non-electrolytes is due to some positive effect of the latter or merely to the negative effect of the absence of electrolytes is not always an easy one to answer. In general, as would be expected, erythrocytes appear to be less normal in isotonic solutions of non-electrolytes than in those of electrolytes. For example, an escape of salts (i. e., of both anions and cations) from the cells into an isotonic sugar solution not only appears to occur, but its magnitude may be so considerable that

the electrical conductance of the external solution may rise at a fairly rapid rate (JOEL 1915). In this case it would appear that cations are able to leave the cell in company with anions, as they do typically when the cells have been injured in various ways. That the differential permeability to ions is by no means entirely lost in solutions of non-electrolytes, however, would appear probable in the light of the comparatively slight increases in the titratable alkalinity of sugar solutions, after saturation of erythrocytes suspended in them with carbon dioxide (HAMBURGER 1902).

Among the reported cases of differences in the ability of various substances to penetrate erythrocytes from isotonic solutions of electrolytes and non-electrolytes, respectively, there may be mentioned several having to do with the intake of dyes (HÖBER and MEMMESHEIMER 1923, HIRUMA 1923 and TANAKA 1924). Similar observations on the penetration of certain ions were also made by HIRUMA (l. c.) and on hemolysis by ammonium salts and alkaloids, where penetration is also involved by RHODE (1922). The apparent permeability in some cases (basic dyes, ammonium salts) was found to be less in non-electrolyte than in electrolyte solutions, and in others (acid dyes, SCN' ion) greater.

It is to be noted that most of these cases have to do not with the effects of non-electrolytes and electrolytes, respectively, on the rate of penetration of the given substances, i. e., on the permeability of the cell in the strict sense, but rather on the amounts of the substances which are found to have entered at the end of some selected time. The question, therefore, arises how far the effects in question may be due to changes in permeability proper and how far to changes in what has above (page 10) been called the capacity of the cell. Important light has been thrown upon this question by two recent papers by NETTER (1928) (1929) in which it is pointed out that in a cell whose properties are those of the erythrocyte, i. e., which is permeable to anions and impermeable to cations, there will occur between the cell and even a non-electrolyte solution a passage of ions, since it is possible for OH' ions from the solution to be exchanged for anions such as Cl' and HCO₃' from the cell until the conditions of the Donnan equilibrium are satisfied. Under these circumstances, the cell will tend to become more alkaline than normally and this change will, in turn, have important consequences for the distribution of other ionized substances.

The dyes ordinarily employed in such experiments are salt-like organic compounds of which either the anion (acid dyes) or the cation (basic dyes) is the colored element. Since by the Donnan law univalent anions will become distributed in the same ratio as OH' and univalent cations in the same ratio as H', it follows that in cases in which the color of the dye is associated with the anion, staining of the cells should

be favoured by non-electrolyte as compared with electrolyte solutions, while the reverse should be true in cases in which the color is associated with the cation. The same principle would apply in the case of other ions.

In this connection another fact may be mentioned. It has long been known that the hemolytic concentrations of non-electrolytes such as saccharose are lower than would be expected from the behavior of solutions of NaCl or of KCl of equal osmotic pressure. This difference in osmotic resistance of the cells has usually been attributed (and perhaps to a certain extent correctly) to a toughening effect of the saccharose upon the cell membrane. The possibility of an escape of electrolytes from the cell into such a solution must also be considered. But perhaps an even more important factor is the increased internal alkalinity of the cell just mentioned, since, as pointed out above (page 27), a change in reaction in this direction lowers the internal osmotic pressure of the cell and so has an antihemolytic effect.

It is possible that this principle furnishes as explanation of some unpublished observations of the writer upon the rate of osmotic hemolysis in hypotonic solutions of NaCl and of sucrose, respectively. It has been found that with increasing osmotic pressure the rate of hemolysis is in both cases slowed, as would be expected, but that up to a certain point the slowing is much less in the sugar solution than would be predicted either theoretically (see page 13) or in comparison with the NaCl results. Then very suddenly the curve for the sugar solution crosses that for NaCl and rises to infinity, i. e., no hemolysis occurs. A similar effect had previously been noted in connection with the rate of hemolysis in salt solutions which had been made slightly alkaline with NH_3 or NaOH.

Under certain conditions the effect of low concentrations of electrolytes upon the rate of osmotic hemolysis, either by water alone or in cases involving the penetration of some dissolved substance, may be very striking. Thus, JACOBS (1930b) has found that concentrations of non-electrolytes of the order of 0.01 or 0.02 M have a barely detectable inhibiting effect, hemolysis in such solutions being almost as rapid as in distilled water. To double the time obtained with water alone concentrations of the order of magnitude of 0.10 M are required. In the case of electrolytes, on the other hand, a noticeable retarding effect was found with the following concentrations; NaCl, 0.001 M, CaCl_2 , 0.0001 M; Al_2Cl_6 , 0.00004 M, while the time for hemolysis was doubled in 0.005 M, 0.0012 M and 0.0002 M solutions, respectively. Since osmotic hemolysis is a complicated phenomenon, however, it is not certain how far these rather striking effects are to be interpreted as being primarily associated with the rate of penetration of water alone.

In the case of dissolved substances, effects of the opposite type may be obtained. Thus, EGE, GOTTLIEB and RAKESTRAW (1925) report that

while glucose distributes itself almost instantly between the plasma and the erythrocytes at body temperature, comparatively long times are required for the distribution equilibrium to be reached when the cells are exposed to pure glucose solutions. JACOBS (l. c.) also found that the time required to obtain hemolysis in glycerol solutions is greatly reduced by the presence of small quantities of electrolytes. Finally, it may be noted that both MOND (1927) and NETTER (1929) report a very slow attainment of certain ionic equilibria in solutions containing considerable quantities of sugar.

d) Narcotics.

Among the theories as to the nature of narcosis for which there is a considerable amount of experimental evidence is the one which holds that the so-called indifferent narcotics in appropriate concentrations produce a decreased cell-permeability. A full discussion of this theory is given by WINTERSTEIN (1919), and it will therefore be necessary to consider here merely some of the evidence that narcotics are able to alter the permeability of erythrocytes.

One of the earliest pieces of work in this field was that of ARRHENIUS and BUBANOVIČ (1913) who studied the effect upon hemolysis by hypotonic solutions of such substances as chloroform, benzol, ethyl alcohol, ethyl ether and amyl alcohol. They found that while these substances are hemolytic in high concentrations, in low concentrations they have a protective effect. They did not hesitate to conclude that "diese Wirkung beruht vermutlich auf einer Verlangsamung des Eindringens von Wasser in die Zellen". A similar protective effect of amyl alcohol against osmotic hemolysis had also previously been noted by TRAUBE (1908) who, however interpreted its nature in a different way. Results of much the same type were obtained some years later by JARISCH (1921a), who reported that in certain concentrations alcohol ether urethane, amylene hydrate, as well as soaps and alcohol-ether extracts of brain tissue tend to prevent hypotonic hemolysis while not only not preventing but even favoring it by acid, alkali, HgCl_2 , etc. JARISCH, likewise, attributed these results to an effect of the narcotics and other substances used upon the penetration of water into the cells.

It should be evident, however, that results of this sort, as they stand, do not furnish conclusive evidence as to the rate of penetration of water. In the first place, as has been pointed out above, (page 10), it is impossible to draw valid conclusions as to the rate of entrance of a substance into the erythrocyte by making a single set of observations of the amounts which have done so at the end of some arbitrarily selected time. This is particularly true where the hemolysis method is employed because of the great sensitiveness in such cases of the final point of equilibrium to external agents. In the second place, even where it is

certain that an actual rate, rather than a position of equilibrium, is being studied it must not be forgotten that hemolysis is a complex process whose observed rate might be due to any one, or any combination of the following factors, and perhaps others: (1) entrance of water; (2) escape of hemoglobin; (3) escape of osmotically active substances from the cells; and (4) increased "osmotic resistance" of the cells, produced in some other way.

Of these various factors, the fourth has been considered especially by KNAFFL-LENZ (1918); it has little to do with permeability one way or the other. The operation of the third, in certain cases, at least, is not theoretically improbable, since, with high concentrations of narcotics, inhibition of hemolysis passes over rather suddenly into very evident injury of the cell, and a leakage of electrolytes might reasonably be expected to occur from slightly injured cells. That this explanation does not apply to physiological concentrations of narcotics, however, is suggested by the direct observations of SIEBECK (1922) upon the escape of electrolytes which will be discussed below. So far as this factor might operate in any given case, it would involve an increase rather than a decrease of permeability. The possible importance of the second factor is recognized by HÖBER (1926 page 597), who calls attention to the somewhat analogous case studied by LILLIE (1912a, b) of the escape of pigment from the larvae of *Arenicola* and the egg of *Arbacia* and its prevention by narcotics. In view, therefore, of the evidently complex nature of the process of osmotic hemolysis, it is clear that any treatment of the problem under consideration in which only one factor, namely the rate of entrance of water is considered, cannot be regarded as satisfactory.

In an attempt to throw further light upon this question, JACOBS and PARPART (unpublished results) have studied the complete course of hemolysis over a period of several hours in the presence and absence of narcotics, in order to distinguish between the effect upon the rate of penetration of water, as such, and the effect upon the degree of hemolysis finally attained. They have found consistently that with a concentration of ethyl urethane of 0.3 M in a given hypotonic solution the actual course of hemolysis is scarcely less rapid than in its absence. In both cases the attainment of the final equilibrium value requires approximately 30 minutes, after which there is no further change, the only difference being that in the presence of the urethane the ultimate degree of hemolysis is somewhat lowered. Direct measurements of the rate of hemolysis in water and in strongly hypotonic solutions also show only a slight retardation by low concentrations of various urethanes and alcohols. If the effect of these substances were primarily on the permeability of the cell to water, such results would be difficult to explain. They are, however, not incompatible either with the view that the lesser

degree of hemolysis in the presence of the narcotic agent is due to a decreased permeability of the cells to hemoglobin or with that of KNAFFL-LENZ (1918) that a shrinkage of the cell tends to oppose osmotic hemolysis.

In the case of permeability to dissolved substances, results are available whose interpretation appears to be less difficult. SIEBECK (1922), for example, studied by the method of actual chemical analysis the escape of Cl from erythrocytes placed in an isotonic solution of Na_2SO_4 , the mechanism of escape being the exchange of Cl' for SO_4'' ions already described (page 19). He found that under the conditions of the experiment most of the Cl left the erythrocyte in 30 minutes. When narcotics such as diethyl or phenyl urea, urethane, or various alcohols were added, the escape occurred more slowly than before, though the amount that finally left the cell was not changed. It is evident, therefore, that in this case an actual rate was being studied. It is to be noted however, that in such experiments no distinction can be made between permeability to Cl' and to SO_4'' . Since an exchange of the two kinds of ions is involved, anything which would decrease permeability to the one would automatically do so to the other also.

JOEL (1915) had previously obtained evidence of the effect of various narcotics in preventing the slow escape of electrolytes into an isotonic sugar solution by measuring the electrical conductivity of the latter. Since under normal conditions salts, as such, do not appear to cross the cell boundary, there being merely an exchange of anions, it would seem that what was here studied was a somewhat abnormal process. However, the results without consideration of their applicability to normal cells are in general agreement with those of SIEBECK. In every case the presence of narcotics, such as various alcohols, urethanes, etc., was found to slow the escape of the electrolytes, as may be clearly seen by consulting JOEL's figures.

A number of studies have also been made of the effect of narcotics on the permeability of the erythrocyte to non-electrolytes. Thus, KATZ (1918) reports that the permeability of the human erythrocyte to glucose is little changed by heptyl alcohol or thymol but that of the ox erythrocyte to urea is somewhat decreased by the latter substance. It is likely, however, that she was dealing in the case of urea, rather with partition effects than with changes in permeability in the strict sense. In the same connection, HÄUSLER and MARGARIDO (1925) state that substances such as ether, ethyl and isobutyl-urethane, etc., in low concentration hinder and in higher ones accelerate the intake of glucose by the human erythrocyte. Finally, ANSELMINO and HOENIG (1930) have recently given evidence, based chiefly on the actual course of volume changes, as measured by the hematokrit method, which in-

dicates that a variety of alcohols and urethanes markedly decreased the permeability of the erythrocyte to such substances as glycerol, erythritol, xylose, arabinose, etc.

5. Specific Differences in Permeability.

The morphological differences between the erythrocytes of various mammals are in most cases extremely slight, and even among the nucleated erythrocytes of the other classes of vertebrates such differences are, except for those in size, usually not conspicuous. It is interest, therefore, to note that very great differences in permeability may coexist with a high degree of morphological similarity.

Among the various cases of specific differences in the permeability of the erythrocyte, the one which has been longest known and most thoroughly investigated is that of the behavior of glucose. The earliest workers (GRYNS 1896, HEDIN 1897) had found an apparent impermeability to this substance in the case of the erythrocytes which they had studied, i. e., those of the horse, the chicken and the ox. The important discovery was later made that some erythrocytes contain considerable quantities of glucose (RONA and MICHAELIS 1909) and that when this substance is added to human plasma part of it immediately enters the cells (RONA and DÖBLIN 1911). This behavior of human erythrocytes was confirmed by MASING (1912), KOZAWA (1914) and others who found at the same time an apparent impermeability in the case of the erythrocytes of the sheep, pig, ox, goat, rabbit, guinea pig, cat, horse, and goose. According to KOZAWA (1914) the erythrocytes of the ape, *Macacus Rhesus*, resemble those of man in their permeability to glucose. The statements in the papers cited and in the later literature concerning the erythrocytes of the dog are somewhat conflicting. It is to be noted in this connection that the erythrocytes of this species are exceptionally sensitive to certain types of injury. In view of the extreme degree of permeability of the erythrocytes of the mouse to erythritol, which will be discussed below, it is of interest to note that PARPART (unpublished observations) has recently found by an optical method that they seem to be at least as permeable to glucose as are those of man.

In addition to the well-known specific differences in permeability to glucose, attention has been called by JACOBS (1927) to certain similar and striking differences in the case of glycerol. The earliest data obtained seemed to indicate that human erythrocytes are more permeable to glycerol than are those of any other mammals commonly used for experimental purposes. More complete figures, however, secured by a somewhat improved technique, and which form a part of Table 3 indicate that while the permeability of the human cells is great, it is

somewhat exceeded by that of the erythrocytes of the albino mouse and especially of the albino rat.

The figures in Table 3 are those for the times required to produce 75 per cent hemolysis at 20 degrees Centigrade in 0.02 M NaCl solutions after the addition of 0.3 M ethylene glycol, glycerol and erythritol, respectively. The use of a strongly hypotonic salt solution rather than water is advantageous in experiments of this type, first, to give a somewhat slower and therefore more easily measurable rate of hemolysis; second, to prevent agglutination of the cells, which sometimes occurs in non-electrolyte solutions; and, third, to avoid the slight turbidity presumably due to globulins, which occasionally is noted in the absence of electrolytes. Since the observed times of hemolysis are not in themselves a measure of permeability of the cells because of varying degrees of osmotic resistance of the different kinds of erythrocytes, etc., there are expressed in the last two columns of the table the ratios of the delay in hemolysis produced by ethylene glycol and glycerol, respectively, to the total time in which it occurs in the complete absence of a penetrating substance. This measure of the rate of penetration is admittedly a very rough one; but it is perhaps sufficiently accurate for the present purposes. In the case of erythritol, no accurate estimates of the times of hemolysis are given, since it is almost certain that because of escape of salts from the cells, or for some other reason, the rate of hemolysis is a very imperfect indication of its penetrating power. Even in the case of the other substances, the times of hemolysis must be used with a considerable degree of caution as a measure of the rate of penetration.

Table 3. Times in seconds for 75 per cent hemolysis.

	(1) 0,02 M NaCl	(2) 0,02 M NaCl + 0,3 M ethylene glycol	(3) 0,02 M NaCl + 0,3 M glycerol	(4) 0,02 M NaCl + 0,3 M erythritol	(2) - (1) (1)	(3) - (1) (1)
Rat	4,2	6,6	19	1/2 to several hours	0,5	3,5
Mouse	3,0	8,6	39	less than 5 minutes	1,9	12,9
Rabbit	3,0	11,3	80	6—18 hours	2,2	21,8
Guinea pig	5,0	15,7	196	"	2,1	38,2
Man	8,35	12,6	43	"	0,5	5,1
Dog	6,1	28,6	1548	"	3,7	253
Cat	2,65	18,3	1222	"	5,9	459
Pig	3,0	16,7	1024	"	4,6	340
Ox	3,8	35,1	2325	more than 24 hours	8,3	612
Sheep	1,9	24,1	1623	"	11,7	850

It will be noted from the figures given that with respect to permeability to glycerol, especially, there are among the species studied certain evidences of zoological relationship. Thus, all of the rodents

(rat, mouse, rabbit and guinea pig) show a high degree of permeability to this substance, while the equally closely-related ox and sheep fall together at the other end of the series. One very striking feature of these figures is the high permeability of the mouse erythrocyte to erythritol. This peculiarity has been observed in many different individuals of the species without a single exception. Hemolysis with erythritol is here apparently of the osmotic type since it may readily be prevented by the addition of non-penetrating substances in osmotically suitable amounts. It is a curious fact that although erythritol penetrates the erythrocyte of the mouse far more readily than that of the rat, the relative permeability to the closely related substance of lower molecular weight, glycerol, appears to be greater in the rat. This fact will receive further discussion later (page 46).

As has already been mentioned (page 9), it is at times questionable how accurately permeability to a given substance may be estimated by means of the hemolysis method. It is, therefore, a fortunate circumstance that MOND and GERTZ (1929) have studied the comparative permeabilities of the cells of man, the pig, the horse, the sheep, the goat and the ox to erythritol and to certain ions, using for the first the hematokrit method and for the second the method of direct chemical analysis. The results in the two cases are in good general agreement and indicate the following order of permeability:

man > pig > horse > sheep, goat, ox.

It may be noted that KERR (1929) also found that in serum diluted with isotonic salt solutions the erythrocytes of the sheep and ox are less permeable to potassium than those of the dog and are less affected by changes in the protein content of the medium. HÖBER and PUPILLI (1931) have also recently found striking differences in the ability of the erythrocytes of the horse, the ox and the pig to take up certain dyes, though the differences observed were in the "capacity" of the various erythrocytes rather than in their permeability in the usual sense.

The permeability of the erythrocytes of vertebrates other than mammals has been comparatively little studied, though in a recent paper MOND (1930) has compared the ability of glucose, arabinose, and erythritol on the one hand and of Cl' and SO₄" ions on the other to penetrate the erythrocytes of man and of the goose. He finds that while the permeability of goose erythrocytes is greater than that of human erythrocytes for the ions studied and for erythritol it is almost zero for arabinose and glucose; and he concludes that the latter substances cannot penetrate the human cell by means of pores. While this conclusion is perhaps entirely correct, an alternative possibility will be discussed below (page 46).

With the exception of the studies already mentioned on the erythrocytes of the goose, comparatively little work has as yet been done

on those of vertebrates other than the mammals. Unpublished observations by the author and his students, however, indicate that characteristic differences exist especially between those of the mammals and those of the fishes. The most striking differences yet found have been observed with the substances ethylene glycol and urea.

In the case of urea, penetration of the erythrocytes of the mammals occurs almost instantly, the delay in the time of hemolysis by 0.02 M NaCl produced by adding 0.3 M urea being at 20° C. of the order of 0.5 second as compared with times of approximately 2 to 30 seconds for ethylene glycol and up to 45 minutes or more for glycerol. In upwards of 30 species of teleost and elasmobranch fishes on the other hand, it was found that the delay in hemolysis produced by 0.5 M urea is always many times that observed with ethylene glycol solutions of the same concentration and frequently equal to, or even greater than, that obtained with glycerol. The same general behavior of these substances is found over a wide range of concentrations and both in the presence and the absence of small quantities of electrolytes. The erythrocytes of the fishes, therefore, in this respect, at least, appear to resemble much less those of the mammals than they do most ordinary plant and animal cells, in which the rate of penetration of urea has been found by various observers to be of the same order of magnitude as that of glycerol. Within the group of the fishes themselves certain interesting cases are encountered where permeability differences parallel those in zoological classification. Thus, in three species of the mackerel family, for example, the permeability to glycerol as inferred from hemolysis experiments, was many times greater than that to urea, while in three relatives of the herring the reverse was true. Most of the other teleost fishes studied fell between these two extremes, with certain other characteristic resemblances between closely related forms.

Studies on the classes of vertebrates other than the mammals and the fishes are as yet very incomplete, but as far as they have gone they indicate that the nucleated erythrocytes of the Amphibia, Reptilia and birds are more or less intermediate between those of the fishes and those of the mammals in their relative permeabilities to urea and ethylene glycol, though, strangely enough, they usually show more resemblance in this respect to the non-nucleated cells of the mammals than to the nucleated ones of the fishes. Observations such as these which are, unfortunately, as yet not very numerous, are an indication of the wide differences in permeability which may exist between cells of the same general type obtained from different organisms. As such, they are of interest not merely from the point of view of systematic zoology but also in suggesting possibilities for an attack upon various controverted questions of cell permeability by the methods of comparative physiology, which in other similar cases have been exceedingly fruitful.

6. The Nature of the Permeability of the Erythrocyte.

The first question of importance in connection with the mechanism of the entrance of substances into the erythrocyte is whether the permeability of this type of cell is determined chiefly by a limiting membrane of some sort or by some general, less localized, properties of the cell as a whole. Two chief views have in the past been held concerning the structure of the erythrocyte; the first that it is a semi-solid, water-saturated body of more or less uniform structure with the hemoglobin adsorbed or otherwise attached to the stroma, or at any rate not in simple solution; the second that it is a balloon-like structure with fluid contents, whose mixture with the surrounding medium is prevented by a membrane which at the same time determines the form of the cell. PONDER (1924) has discussed these two views and has given evidence that the second is probably more nearly correct. In particular, he has shown that in swelling the cell behaves more like a structure with fluid contents than like a semi-solid mass. Even more direct evidence for the correctness of this view (applying, however, chiefly to amphibian erythrocyte) has been obtained by SEIFRIZ (1926) by micro-dissection methods.

The evidence derived from osmotic and permeability studies is overwhelmingly in the same direction. The behavior of the erythrocyte in solutions of varying osmotic pressures is that of a system limited by a semi-permeable membrane rather than that of a membraneless gel. Not only does the law of isotonic coefficients hold for it (with certain apparent exceptions which can be satisfactorily explained) as shown by HAMBURGER (1890) many years ago, but its volume changes in solutions of varying concentration are in accordance with osmotic laws and not with those governing the swelling of gels (EGE 1922a).

The unequal distribution of materials, particularly ions, between the erythrocyte and its surroundings is also in accordance with the membrane theory. It is true that the observed inequalities in the case of some ions as, for example, HCO_3' and Cl' , can be imitated artificially without the presence of selectively permeable membranes (SPIRO and HENDERSON 1909, ROHONYI and LÓRÁNT 1916). Such ions, however, form only a part of the picture. It is precisely because some ions such as Cl' and HCO_3' behave in this way while others such as Na^{\cdot} and K^{\cdot} do not that a plausible explanation cannot be developed along these lines. Furthermore, the effects of factors such as p_{H} , temperature and oxygenation upon the volume of the erythrocyte can readily be given a quantitative explanation in terms of osmotic changes within a system bounded by a membrane, but find no exact parallel in the swelling of gels (WARBURG 1922, VAN SLYKE, WU and MCLEAN 1923, JACOBS and PARPART, 1931, etc.). In particular, the fact that the erythrocyte shrinks rather

than swells as its p_H is carried in the alkaline direction from the isoelectric point of its chief protein, hemoglobin, points to the presence of a membrane with properties of differential permeability to ions.

The well-known differences in the concentrations of sodium and potassium in the cells and plasma of different species of mammals (ABDERHALDEN 1898, KRAMER and TISDALL 1922, etc.) can scarcely be accounted for plausibly except by the hypothesis of an impermeable membrane of some sort. Though at first sight it is conceivable that the excess of potassium in the cells might be due to a chemical combination of some sort between this element and the cell constituents, it is certain that the excess of sodium in the plasma cannot be so accounted for. Furthermore, the available electrical evidence (HÖBER 1910, 1912, 1913) seems to indicate that the inorganic constituents of the cell are highly ionized, and VAN SLYKE, WU and MCLEAN (1923, Table I, page 774) give data which indicate an osmotic balance between the cell and its surroundings only if the electrolytes within the cell are assumed to be ionized in the usual way. Reference may finally be made to the apparent readiness with which in the experiments of KERR (1929) a mere dilution of the serum proteins destroyed the normal impermeability of the cell to Na and K. Such an effect is much more readily explicable as one which involves the surface of the cell than as one having to do with the cell as a whole.

For these and other reasons most investigators at present believe that it is a membrane of some sort at the surface of the erythrocyte which largely determines what substances shall enter and leave it. The next question is therefore: what kind of membrane could account for the highly selective permeability of the erythrocyte? In dealing with similar questions in cellular physiology, it has frequently been found helpful to attempt to construct a model which possesses as many as possible of the properties under consideration and then by comparisons between the general behavior of the cell and of the model to determine whether the properties of the latter furnish a plausible hypothesis to account for the peculiarities of the former. In attempting to imitate in this way the differential permeability of living cells, two main types of models have been employed in the past, the first depending upon factors of solubility and the second upon factors of structure. The resulting theories are the "solubility theory" and the "pore theory", respectively.

Before discussing the detailed application of these two theories to the erythrocyte, it may be well to mention that there is not as sharp a distinction between them as is sometimes supposed. This fact has on various occasions been emphasized by L. MICHAELIS who has pointed out that when dealing with phenomena of molecular dimensions many of the differences found in models of large size tend to disappear. While

a too literal interpretation should, therefore, not be placed upon the term "pores", as applied to the cell wall, the term may, at least figuratively, be used to describe cases in which dissolved molecules are able to move from the external to the internal aqueous solution without definitely passing through a non-aqueous phase of some sort. It is by no means necessary to suppose, or indeed probable, that such "pores" as may exist in the cell wall are fixed and unchanging morphological entities.

The most familiar form of the solubility theory is that of OVERTON (1895, 1902), according to which the entrance of substances into a cell is determined largely by their solubility in certain lipoids which enter into the composition of the cell surface. A surprising number of the known facts of the permeability of cells in general and of the erythrocyte in particular may be imitated by simple models in which the solvent is ether, xylene, an extract of natural cell lipoids, or a complex artificial mixture such as that of NIRENSTEIN (1920). Among the cases in which a close parallel is observed between the readiness with which substances enter such a model and that with which they enter the erythrocyte may be mentioned the behavior of fatty acids, either alone (BODANSKY 1928, 1931) or in the form of ammonium salts (JACOBS 1927); that of glycerol and its derivatives, monoacetin and diacetin; and that of dyes (ORZECOWSKI 1930; HÖBER and PUPILLI 1931). In the last mentioned case the parallel is found to hold not merely in comparisons of the various dyes with one another under the same conditions, but in the behavior of the partition coefficients of the individual dyes at different concentrations. Most significant of all is the fact that no well-authenticated case is known of a substance of the lipoid-soluble type which is unable to enter the erythrocyte.

That the membrane of the erythrocyte contains lipoids can scarcely be doubted. These substances always appear in relatively large quantities in chemical analyses of the cells, and from their well-known tendency to collect at interfaces they might be expected to be especially abundant at the cell surface. Attempts to show their exact localization by microchemical and staining reactions have for various reasons including especially the minute size of the cell, been relatively disappointing, but interesting evidence of a physical nature has been furnished by MUDD and MUDD (1926) who find that when brought into an oil-water interface, erythrocytes, like the so-called acid-fast bacteria and unlike other bacteria and leucocytes tend to enter the oil instead of remaining in the interface or entering the water. When sensitized with certain sera, however, they lose this tendency. GORTER and GREDEL (1925) have gone so far as to postulate at the surface of the erythrocytes a film of this type exactly two molecules in thickness. While this conclusion appears to be open to question on a number of grounds, it is rather gener-

ally agreed that lipoids form at least a part of the surface of the erythrocyte.

The behavior of the erythrocyte so far considered is in agreement with the OVERTON theory. Probably no other cell is known which gives better support to the theory in its positive form, which demands that lipid-soluble substances shall enter living cells with ease. There is, however, a reverse side to the theory, implied perhaps rather than definitely stated, according to which insolubility in lipoids is associated with difficult penetration of the cell. The behavior of the erythrocyte, probably more than that of any other cell, is in disagreement with this principle. Not only do many substances of the type which are soluble with difficulty in lipoids and lipid solvents enter it readily but they do so at rates which are exceeded in the case of no other known cell. Examination of the substances of this type which enter the erythrocyte reveals the fact that there is a general parallelism between their penetrating power and the size of their molecules as estimated from molecular refraction figures. According to MOND and HOFFMANN (1928), this relation is most plausibly explained by the hypothesis that the substances in question penetrate the cell wholly or chiefly by means of pores in its limiting membrane rather than by solution in lipoids. Such an explanation is rendered more reasonable by the observations of COLLANDER (1926) on the behavior of these and other similar substances in the presence of membranes known to possess a porous structure.

According to MOND and HOFFMANN the critical molecular refraction value for substances which will just enter the ox erythrocyte is in the vicinity of 25.0. It follows therefore that substances such as urea and ethylene glycol with molecular refraction values of 13.7 and 14.4, respectively, enter with ease; glycerol, with a value of 20.6, with difficulty; and erythritol, with a value of 26.8, scarcely at all. Since the critical value for cells of *Rhoeo discolor* was found by BÄRLUND (1929) to be about 15.0, the conclusion appears reasonable that the pores of the erythrocyte are considerably larger than those of *Rhoeo* and presumably of most other cells. Such a conclusion is in agreement with the high degree of permeability of the erythrocyte to water and to anions.

Among the substances studied by MOND and others there is one in particular whose behavior is somewhat puzzling from the point of view of the pore theory. This is glucose. Though its molecular volume is decidedly high, and most erythrocytes are almost impermeable to it, it enters those of man with ease. Although it is one of the so-called lipid-insoluble substances it is difficult to believe that it enters the erythrocytes of man by way of pores. Among the possible difficulties are the facts that according to the work of MICHAELIS with artificial membranes whose pore size is sufficiently great to permit the passage of glucose, the differential permeability to ions tends to disappear and

that according to FLEISCHMANN (1928) a substance of lower molecular weight, arabitol, may penetrate the erythrocyte with greater difficulty than glucose. As further evidence against the applicability of the pore theory to glucose, MOND (1930) cites the fact that while the goose erythrocyte is more permeable to erythritol and to certain ions than that of man, and presumably, therefore, possesses larger pores, it is almost impermeable to glucose which enters the human cells with ease. He therefore concludes that the penetration of the latter substance is by some indirect, possibly chemical, mechanism.

While the truth of this conclusion is by no means unlikely, it is to be noted that the facts concerning the behavior of the erythrocytes of man and of the goose are not in themselves incapable of being explained by the pore theory. Suppose, for example, that the human erythrocyte possessed a moderately small number of pores, just large enough to admit glucose molecules, while the erythrocyte of the goose possessed no pores of this size but a much larger number of slightly smaller ones, exceeding very considerably in their total cross section the pores of the human erythrocyte. Such an arrangement could at least theoretically account for the facts in question. The behavior of the erythrocytes of the rat and the mouse with glycerol and erythritol, respectively (discussed above, page 40) could be similarly explained. Such a theory would not, however, account for the fact that a single cell admits the larger molecules of glucose more readily than the smaller ones of arabitol. It would also be inadequate to explain the fact that whereas urea penetrates the mammalian erythrocyte many times as rapidly as ethylene glycol, whose molecular weight and molecular refraction are almost identical, the reverse is true with the erythrocytes of the fishes (see page 41). It is evident, therefore, that while indications of the applicability of the pore theory to the entrance of non-electrolytes of low lipid solubility into the erythrocyte are not wanting, it is likely that the conditions in the case of this group of substances are fairly complicated.

It is in the case of the permeability of the erythrocyte to ions that the pore theory has shown its greatest value. On the one hand, we have the fact that no artificial model based on the principle of solubility is known which has, with respect to ions, even approximately the properties of the erythrocyte. On the other hand, a very striking model of the porous type is now available. This is the dried collodion membrane which has been studied very thoroughly by MICHAELIS (1925 and following papers). The dried collodion membrane, unlike the water-soaked membrane of similar origin, so extensively used in connection with dialysis experiments, is almost impermeable to water and, practically speaking, entirely so to ordinary electrolytes. That it is not impermeable to all of the ions in an electrolyte solution, however, is shown

by the nature of the electrical potential differences which arise when it separates two electrolyte solutions of unequal concentration, unlike composition, or both. Direct chemical studies by MICHAELIS and FUJITA (1925) have also shown clearly that while a movement of salts across a membrane of this type (apple skin) does not occur to an appreciable extent, an exchange of cations is not difficult. Recent experiments by SUMWALT (1929) indicate that the outermost membrane of the egg of *Fundulus* possesses the same properties.

The fact that the dried collodion membrane and most similar models are specifically permeable to cations while the erythrocyte is specifically permeable to anions is of no consequence, since, on the one hand, it is now possible by adding certain dyes such as rhodamin to collodion to construct artificial membranes which are permeable to anions rather than to cations (HÖBER and HOFFMANN 1928) or even mosaics showing both types of permeability, and, on the other hand, a reversal of the differential ionic permeability of the erythrocyte is also possible (MOND 1927).

For these and other reasons, the pore theory is the only one which in the present state of our knowledge can be seriously considered as offering an adequate explanation of the behavior of the erythrocyte in the presence of ions. That such pores as may be present are presumably closely associated with proteins seems probable from the reversal of the differential permeability to ions which occurs in the vicinity of p_H 8.0 (MOND l. c.). It is plausible to suppose that a protein such as the globin obtained from the erythrocyte, whose isoelectric point is known to lie in this region, is chiefly concerned. Since the amphoteric lipoids which are known to occur in the cell would reverse their charges and presumably the permeability to ions of a porous membrane into whose structure they entered at far lower p_H values, it is evident that they do not play an important part in this phenomenon. In fact, as MOND points out, it is unlikely that there are any pores at all in the lipoidal portions of the cell membrane, since if there were, such pores would be expected from their nature be permeable to cations rather than to anions — a condition which would not agree with the known properties of the erythrocyte.

It appears, therefore, that there are in the case of the erythrocyte two sets of facts: one indicating that a solubility in lipoids as the factor of primary importance in determining the permeability of the cell; the other set pointing to an explanation along the lines of the so-called pore theory. How are these various facts to be reconciled? The view was expressed many years ago by NATHANSOHN (1904) that the plasma membrane may be a mosaic-like structure of some sort. This view as applied to the erythrocyte has been given a more definite and concrete form by MOND (1927) who supposes that at the surface of the cell, in the meshes of a supporting stroma, protein and lipoid regions may be

held in place as are the minute copper ferrocyanide membranes in the pores of a clay cylinder. While the details of such a theory are naturally very indefinite at present, it is not one which in itself is inherently improbable, and it gives perhaps the most plausible concrete picture at present available of the possible nature of the surface of the erythrocyte. To what extent this picture must later be modified is for future work to determine.

Bibliography.

- ABDERHALDEN, E.: Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Hoppe-Seylers Z. **25**, 65—115 (1898).
- ANSELMINO, K. J. u. HOENIG, E.: Weitere Untersuchungen über Permeabilität und Narkose. Pflügers Arch. **225**, 56—68 (1930).
- ARRHENIUS, S. u. BUBANOVIĆ, F.: Verteilung, Hemmung und Beschleunigung bei der Hämolyse. Medd. K. Vet.-Akad. Nobelinstitut 2, N:O **32**, 1—22 (1913).
- ASHBY, W.: Study of the mechanism of change in resistance of erythrocytes to hypotonic salt solution. III. A study of the cause of effects produced by cations on the resistance of red corpuscles previously described. Amer. J. Physiol. **68**, 585—610 (1924).
- BARCROFT, J.: The raison d'être of the red blood corpuscle. Harvey Lectures, pp. 146—163 (1921—2).
- (2) a. ORBELI, L.: The influence of lactic acid upon the dissociation curve of blood. J. of Physiol. **41**, 355—367 (1910).
- BÄRLUND, H.: Permeabilitätsstudien an Epidermiszellen von *Rhoeo discolor*. Acta bot. fennica 5. ed. Soc. Fauna et Flora fennica 1—117 (1929).
- BODANSKY, M. (1): Lipoid Solubility, Permeability and Hemolytic Action of the Saturated Fatty Acids. J. of biol. Chem. **79**, 241—255 (1928).
- (2): Relation of hemolysis to the primary penetration of fatty acids through the red cell membrane. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 632—634 (1931).
- DE BOER, S.: The influence of the respiration on the exchange of SO_4 between corpuscles and plasma and its effect on the excretion of SO_4 . J. of Physiol. **51**, 211—220 (1917).
- BRINKMAN, R. u. VAN DAM, E.: Studien zur Biochemie der Phosphatide und Sterine. II. Die Bedeutung des Cholesterins für die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Zelloberfläche. Biochem. Z. **108**, 52—60 (1920).
- BUGARSZKY, ST. u. TANGL, F.: Eine Methode zur Bestimmung des relativen Volums der Blutkörperchen und des Plasmas. Zbl. Physiol. **11**, 297—300 (1897).
- COLLANDER, R.: Über die Permeabilität von Kolloidmembranen. Soc. Sci. fennica Commentat. biol. II, **6**, 1—48 (1926).
- COSTANTINO, A.: III. Die Permeabilität der Blutkörperchen für Aminosäuren. Biochem. Z. **55**, 411—418 (1913).
- DOISY, E. A. a. BECKMAN, J. W.: The relations existing between arterial and venous blood of the dog with special reference to the plasma chlorides. J. of biol. Chem. **54**, 683—691 (1922).
- DOISY, E. A. a. EATON, E. P.: The relation of the migration of ions between cells and plasma to the transport of carbon dioxide. Ibid. **47**, 377—393 (1921).

- EGE, R. (1): Über die Bestimmungen des Blutkörperchenvolumens. *Biochem. Z.* **109**, 241—248 (1920).
- (2): Untersuchungen über die Volumenveränderungen der Blutkörperchen in Lösungen von verschiedenem osmotischen Druck. III. Mitteilung: Studien über das osmotische Verhalten der Blutkörperchen. *Ebenda* **130**, 99—115 (1922a).
- (3): Untersuchungen über die Permeabilität des Blutkörperchenhäutchens für Elektrolyte. IV. Mitteilung: Studien über das osmotische Verhalten der Blutkörperchen. *Ebenda* **130**, 116—131 (1922b).
- (4): Influence de la température et de la réaction sur la vitesse de pénétration. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 409—410 (1924).
- GOTTLIEB, E. a. RAKESTRAW, N.: The distribution of glucose between human blood plasma and red corpuscles and the rapidity of its penetration. *Amer. J. Physiol.* **72**, 76—83 (1925).
- EGE, R. a. ROCHE, J.: On the Residual Reduction of the whole blood serum and corpuscles. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **59**, 75—87 (1930).
- FLEISCHMANN, W.: Untersuchungen zur Frage der Permeabilität pflanzlicher und tierischer Zellmembranen für Kohlehydrate. *Pflügers Arch.* **220**, 448—465 (1928).
- FOLIN, O. a. SVEDBERG, A.: Diffusible non-protein constituents of blood and their distribution between plasma and corpuscles. *J. of biol. Chem.* **88**, 715—728 (1930).
- FUJITA, A.: Untersuchungen über elektrische Erscheinungen und Ionen-durchlässigkeit von Membranen. V. Mitteilung: Die Eigenschaften der Membranen von amphoterem Charakter. *Biochem. Z.* **162**, 245—257 (1925).
- GELLHORN, E.: Das Permeabilitätsproblem. Seine physiologische und all-gemeinpathologische Bedeutung. Berlin (1929).
- GORTER, E. a. GRENDEL, F.: On bimolecular layers of lipoids on the chromo-cytes of the blood. *J. exper. Med.* **49**, 439—443 (1925).
- GOUGH, A.: The nature of the red blood corpuscle. *Biochemic. J.* **18**, 202—214 (1924).
- GROLLMAN, A.: The value of the cardiac output of the normal individual in the basal resting condition. *Amer. J. Physiol.* **90**, 210—217 (1929).
- GRYNS, G.: Über den Einfluß gelöster Stoffe auf die roten Blutzellen, in Verbindung mit den Erscheinungen der Osmose und Diffusion. *Pflügers Arch.* **63**, 86—119 (1896).
- GÜRBER, A.: Über den Einfluß der Kohlensäure auf die Verteilung von Basen und Säuren zwischen Serum und Blutkörperchen. *Sitzgsber. physik.-med. Ges. Würzburg* 1895.
- HÄUSLER, H. u. MARGARIDO, R.: Über Beeinflussung der Glucoseaufnahme von Menschenblutkörperchen durch Narkotika und Lipide. *Pflügers Arch.* **210**, 566—575 (1925).
- HAMBURGER, H. J. (1): Über den Einfluß chemischer Verbindungen auf Blutkörperchen im Zusammenhang mit ihren Molekulargewichten. *Arch. f. Physiol.* **1886**, 476—487.
- (2): Die Permeabilität der roten Blutkörperchen im Zusammenhang mit den isotonischen Koeffizienten. *Z. Biol.* **26**, 414—433 (1890).
- HAMBURGER, H. J., (3): Über den Einfluß der Atmung auf die Permeabilität der Blutkörperchen. *Ebenda* **38**, 405—416 (1891).
- (4): Osmotischer Druck und Ionenlehre. **1**, 161—400. Wiesbaden 1902.
- (5): Über den Durchtritt von Ca-Ionen durch die Blutkörperchen und dessen Bedingungen. *Z. physik. Chem.* **69**, 663—685 (1909).
- et BUBANOVIC, F.: La perméabilité physiologique des globules rouges

- spécialement vis-à-vis des cations. Arch. internat. Physiol. **10**, 1—36 (1910).
- HAMBURGER, H. J. u. VAN LIER, G. AD.: Die Durchlässigkeit der roten Blutkörperchen für die Anionen von Natriumsalzen. Arch. f. Physiol. **1902**, 492—532.
- HANDOVSKY, H. u. HUEBNER, W.: Über Gerbstoffwirkung an Einzelzellen. Arch. f. exper. Path. **99**, 123—130 (1923).
- HARKINS, H. N. a. HASTINGS, A. B.: A study of electrolyte equilibrium in the blood in experimental acidosis. J. of biol. Chem. **90**, 565—595 (1931).
- HARTRIDGE, H.: Shape of red blood corpuscles. J. of Physiol. **53**, lxxxi (1920).
- a. ROUGHTON, F. J. W.: The rate of distribution of dissolved gases between the red blood corpuscle and its fluid environment. Part I. Preliminary experiments on the rate of uptake of oxygen and carbon monoxide by sheep's corpuscles. Ibid. **62**, 232—242 (1927).
- HASTINGS, A. B. a. VAN DYKE, H. B.: Studies of the bromide and chloride distribution in the blood of dogs and the production of experimental edema by sodium bromide administration. J. of biol. Chem. **78**, xxxv (1928).
- HEDIN, S. G. (1): Der Hematokrit, ein neuer Apparat zur Untersuchung des Blutes. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **2**, 134—140 (1891).
- (2): Über die Permeabilität der Blutkörperchen. Pflügers Arch. **68**, 229—338 (1897).
- HENDERSON, L. J. (1): Blood: A study in general physiology. New Haven 1928.
- (2): Blood as a physicochemical system. J. of biol. Chem. **46**, 411—419 (1921).
- HENRIQUES, O. M. (1): Die Bindungsweise des Kohlendioxyds im Blute. I. vorläufige Mitteilung: Über die Geschwindigkeiten der Anhydrierung bzw. der Hydratisierung der Kohlensäurekomponenten im Blute. Biochem. Z. **200**, 1—4 (1928) (a),
- (2): Die Bindungsweise des Kohlendioxyds im Blute. II. vorläufige Mitteilung: Der experimentelle Nachweis schnell reagierender gebundenen CO₂ im Hämoglobin. Ebenda **200**, 5—9 (1928) (b).
- (3): Die Bindungsweise des Kohlendioxyds im Blute. III. vorläufige Mitteilung: Der experimentelle Nachweis eines CO₂-Hämoglobinkomplexes in Lösungen von CO₂ und Hämoglobin. Ebenda **200**, 10—17 (1928) (c).
- (4): Die Bindungsweise des Kohlendioxyds im Blute. IV. vorläufige Mitteilung: Das CO-Bindungsvermögen von reduziertem und Oxyhämoglobin. Ebenda **200**, 18—21 (1928) (d).
- (5): Die Bindungsweise des Kohlendioxyds im Blute. V. vorläufige Mitteilung: Einige physiologische Betrachtungen über das Carbhämoglobinproblem. Ebenda **200**, 22—24 (1928) (e).
- HILL, A. V.: An address on the function of haemoglobin in the body. Lancet **206**, 994—998 (1924).
- HIRUMA, K.: Weitere Beobachtungen über Permeabilitätsänderungen in Lösungen von Nichtleitern. Pflügers Arch. **200**, 497—510 (1923).
- HÖBER, R. (1): Resorption und Kataphorese. Ebenda **101**, 607—635 (1904) (a).
- (2): Weitere Mitteilungen über Ionenpermeabilität bei Blutkörperchen. Ebenda **102**, 196—205 (1904) (b).
- (3): Eine Methode die elektrische Leitfähigkeit im Innern von Zellen zu messen. Ebenda **133**, 237—253 (1910).

- HÖBER, R. (4): Ein zweites Verfahren, die Leitfähigkeit im Innern von Zellen zu messen. *Ebenda* **148**, 189—221 (1912).
- (5): Messungen der inneren Leitfähigkeit von Zellen. *Ebenda* **150**, 15—45. (1913).
- (6): *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe*. 6. Auflage. Leipzig 1926.
- HÖBER, R. u. HÖBER, J.: Beobachtungen über die Zusammensetzung des Zellsaftes von *Valonia macrophysa*. *Pflügers Arch.* **219**, 260—272 (1928).
- HÖBER, R. u. HOFFMANN, F.: Über das elektromotorische Verhalten von künstlichen Membranen mit gleichzeitig selektiv kationen- und selektiv anionendurchlässigen Flächenstücken. *Ebenda* **220**, 558—564 (1928).
- HÖBER, R. u. MEMMESHEIMER, A.: Einige Beobachtungen über Permeabilitätsänderungen bei roten Blutkörperchen in Lösungen von Nichtleitern. *Ebenda* **198**, 564—570 (1923).
- HÖBER, R. u. PUPILLI, G.: Neue Versuche über die Aufnahme von Farbstoffen durch die roten Blutkörperchen. *Ebenda* **226**, 585—599 (1931).
- JACOBS, M. H. (1): The permeability of the cell to diffusing substances. In COWDRY: *General Cytology*. Chicago 1924 (a).
- (2): Observations on the hemolytic action of ammonium salts. *Amer. J. Physiol.* **68**, 134—135 (1924) (b).
- (3): *The Harvey Lectures*. Ser. **22**, 146—164 (1927).
- (4): The complex nature of the effects of temperature on the rates of certain biological processes. *Amer. Naturalist* **62**, 289—297 (1928).
- (5): Osmotic properties of the erythrocyte. A simple method for studying the rate of hemolysis. *Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole* **58**, 104—122 (1930) (a).
- (6): The influence of electrolytes on certain types of hemolysis. *Amer. J. med. Sci.* **179**, 12 (1930) (b).
- a. PARPART, A. K.: Osmotic properties of the erythrocyte. II. The influence of p_H , temperature and oxygen tension on hemolysis by hypotonic solutions. *Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole* **60**, 95—119 (1931).
- JARISCH, A. (1): Beiträge zur Pharmakologie der Lipide. I. Mitteilung. Versuche an roten Blutkörperchen. *Pflügers Arch.* **186**, 299—317 (1921) (a).
- (2): Über den Einfluß der Temperatur auf die Hämolyse durch Hypotonie. *Ebenda* **192**, 255—271 (1921) (b).
- JOEL, A.: Über die Einwirkung einiger indifferenten Narkotika auf die Permeabilität roter Blutkörperchen. *Ebenda* **161**, 5—44 (1915).
- KATZ, G.: Über den Einfluß der Narkotika auf die Durchlässigkeit von Blutkörperchen für Traubenzucker und Harnstoff. *Biochem. Z.* **90**, 153—165 (1918).
- KERR, S. E. (1): Studies on the inorganic composition of blood. I. The effect of hemorrhage on the inorganic composition of serum and corpuscles. *J. of biol. Chem.* **67**, 689—720 (1926) (a).
- (2): Studies on the inorganic composition of blood. II. Changes in the potassium content of erythrocytes under certain experimental conditions. *Ibid.* **67**, 721—735 (1926) (b).
- (3): Studies on the inorganic composition of blood. III. The influence of serum on the permeability of erythrocytes to potassium and sodium. *Ibid.* **85**, 47—64 (1929).
- v. KNAFFL-LENZ, E.: Über die kolloidchemischen Vorgänge bei der Hämolyse. *Pflügers Arch.* **171**, 51—65 (1918).
- KOEPPE, H. (1): Über den Quellungsgrad der roten Blutscheiben durch äquimolekulare Salzlösungen und über den osmotischen Druck des Blutplasmas. *Arch. f. Physiol.* **1895**, 154—184.

- KOEPPE, H. (2): Der osmotische Druck als Ursache des Stoffaustausches zwischen roten Blutkörperchen und Salzlösungen. *Pflügers Arch.* **67**, 189—206 (1897).
- KOZAWA, S.: Beiträge zum arteigenen Verhalten der roten Blutkörperchen. III. Artdifferenzen in der Durchlässigkeit der roten Blutkörperchen. *Biochem. Z.* **60**, 231—256 (1914).
- a. MIYAMOTO, N.: Note on the permeability of the red corpuscles for amino-acids. *Biochemic. J.* **15**, 167—170 (1921).
- KRAMER, B. a. TISDALL, F. F.: The distribution of sodium, potassium, calcium and magnesium between the corpuscles and serum of human blood. *J. of biol. Chem.* **53**, 241—252 (1922).
- KROGH, A.: The rate of diffusion of gases through animal tissues, with some remarks on the coefficient of invasion. *J. of Physiol.* **52**, 391—408 (1919).
- LANDIS, E. M.: Micro-injection studies of capillary permeability. II. The relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the walls of single capillaries. *Amer. J. Physiol.* **82**, 217—238. (1927).
- LILLIE, R. S. (1): Antagonism between salts and anaesthetics. I. On the conditions of the antistimulating action of anaesthetics with observations on their protective or antitoxic action. *Ibid.* **29**, 372—397 (1912)(a).
- (2): Antagonism between salts and anaesthetics. II. Decrease by anaesthetics in the rate of toxic action of pure isotonic salt solutions on unfertilized starfish and sea-urchin eggs. *Ibid.* **30**, 1—17 (1912)(b).
- v. LIMBECK, R.: Über den Einfluß des respiratorischen Gaswechsels auf die roten Blutkörperchen. *Arch. exper. Path.* **35**, 309—334 (1895).
- LOEB, J.: Proteins and the theory of colloidal behavior. New York 1922.
- LUCKÉ, B., HARTLINE, H. K. u. McCUTCHEON, M.: Further studies on the kinetics of osmosis in living cells. *J. gen. Physiol.* **14**, 405—419 (1931).
- MASING, E. (1): Sind die roten Blutkörper durchgängig für Traubenzucker? *Pflügers Arch.* **149**, 227—249 (1912).
- (2): Über die Verteilung von Traubenzucker im Menschenblut und ihre Abhängigkeit von der Temperatur. *Ebenda* **156**, 401—425 (1914)(a).
- MELLANBY, J. a. WOOD, C. C.: The influence of carbon dioxide on the interchange of ions between the corpuscles and the serum of blood. *J. of Physiol.* **57**, 113—128 (1923).
- MESSING, B.: Über die Verteilung der Aminosäuren zwischen Plasma und Erythrocyten. *Biochem. Z.* **218**, 54—63 (1930).
- MICHAELIS, L.: Contribution to the theory of permeability of membranes for electrolytes. *J. gen. Physiol.* **8**, 33—59.
- u. FUJITA, A.: Untersuchungen über elektrische Erscheinungen und Ionendurchlässigkeit von Membranen. II. Mitteilung: Die Permeabilität der Apfelschale. *Biochem. Z.* **158**, 28—37 (1925).
- MOND, R. (1): Umkehr der Anionenpermeabilität der roten Blutkörperchen in eine elektive Durchlässigkeit für Kationen. Ein Beitrag zur Analyse der Zellmembranen. *Pflügers Arch.* **217**, 618—630 (1927).
- (2): Weitere vergleichende Untersuchungen über Membranstruktur und Permeabilität der roten Blutkörperchen. Bemerkungen zur Frage der Traubenzucker-Permeabilität. *Ebenda* **224**, 161—166 (1930).
- u. GERTZ, H.: Vergleichende Untersuchungen über Membranstruktur und Permeabilität der roten Blutkörperchen verschiedener Säugetiere. *Ebenda* **221**, 623—632 (1929).
- MOND, R. u. HOFFMANN, F.: Weitere Untersuchungen über die Membran-

- struktur der roten Blutkörperchen. Die Beziehungen zwischen Durchlässigkeit und Molekularvolumen. *Ebenda* **219**, 467—480 (1928).
- MUDD, S. a. MUDD, E. B. H.: On the surface composition of normal and sensitized mammalian blood cells. *J. of exper. Med.* **43**, 127—142 (1926).
- MUKAI, G.: The action of carbon dioxide on salt and water distribution in blood. *J. of Physiol.* **55**, 356—370 (1921).
- NASSE, H.: Untersuchungen über den Austritt und Eintritt von Stoffen (Transsudation und Diffusion) durch die Wand der Haargefäße. *Pflügers Arch.* **16**, 604—634 (1878).
- NATHANSOHN, A.: Über die Regulation der Aufnahme organischer Salze durch die Knollen von *Dahlia*. *Jb. Bot.* **39**, 607—644 (1904).
- NETTER, H. (1): Über die Elektrolytgleichgewichte an elektiv ionenpermeablen Membranen und ihre biologische Bedeutung. *Pflügers Arch.* **220**, 107—123 (1928).
- (2): Gehorcht die Ammoniakverteilung auf Blutkörperchen und Serum den Membrangleichgewichten? *Ebenda* **222**, 724—737 (1929).
- NIRENSTEIN, E.: Über das Wesen der Vitalfärbung. *Ebenda* **179**, 233—337 (1920).
- NORTHROP, J. H.: Kinetics of the swelling of cells and tissues. *J. gen. Physiol.* **11**, 43—56 (1927).
- ORZECZOWSKI, G.: Über die Harnbildung in der Froschniere. XX. Mitteilung: Über den Mechanismus der Ausscheidung von Säurefarbstoffen. *Pflügers Arch.* **225**, 104—117 (1930).
- OSATO, S.: Der isoelektrische Punkt des Globins. *Biochem. Z.* **132**, 485—487. (1922).
- OSTERHOUT, W. J. V.: Injury, recovery, and death in relation to conductivity and permeability. Philadelphia 1922.
- OVERTON, E. (1): Über die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen und Tierzelle. *Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich* **40**, 159—201 (1895).
- (2): Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. *Pflügers Arch.* **92**, 115—280 (1902).
- PETERS, J. P. a. VAN SLYKE, D. D.: Quantitative Clinical Chemistry. Vol. I. Interpretations. Baltimore 1931.
- PONDER, E. (1): The measurement of percentage hemolysis. *Proc. roy. Soc. London (B)* **95**, 382—406 (1923).
- (2): On the balloon-like structure of the mammalian erythrocyte. *Ibid.* **97**, 138—148 (1924).
- (3): The shape of the mammalian erythrocyte and its respiratory function. *J. gen. Physiol.* **9**, 197—204 (1925).
- (4): On the spherical form of the mammalian erythrocyte. *Brit. J. exper. Biol.* **6**, 387—398 (1929).
- a. SASLOW, G.: The measurement of red cell volume. *J. of Physiol.* **70**, 18—37 (1930).
- PROCTER, H. R. a. WILSON, J. A.: The acid-gelatin equilibrium. *J. chem. Soc. Lond.* **109**, 307—319 (1916).
- RAAB, E.: Permeabilität und Atmung der Gänseerythrocyten. *Pflügers Arch.* **217**, 124—130 (1927).
- RHODE, H.: Über Hämolyse durch Morphin und seine Hemologen. *Biochem. Z.* **131**, 560—569 (1922).
- ROAF, H. D.: The relation of proteins to crystalloids. III. Haemolysis by alkali. IV. Haemolysis by hypotonic sodium chloride solutions. V. Haemolysis by rise in temperature. *Quart. J. exper. Physiol.* **5**, 131—148 (1912).

- ROHONYI, H.: Über die Elektrolytpermeabilität der roten Blutkörperchen. Kolloidchem. Beih. 8, 339—376 (1916).
- u. LÓRÁNT, A.: Zur Kenntnis der Wirkung von CO₂ und O₂ auf die Elektrolytpermeabilität der roten Blutkörperchen. Ebenda 8, 377—390 (1916).
- RONA, P. u. DÖBLIN, A.: Untersuchungen über den Blutzucker. IX. Weitere Beiträge zur Permeabilität der Blutkörperchen für Traubenzucker. Biochem. Z. 31, 215—220 (1911).
- RONA, P. u. MICHAELIS, L.: Untersuchungen über den Blutzucker. V. Der Zuckergehalt der Blutkörperchen. Biochem. Z. 16, 60—67 (1909).
- ROTH, W.: Elektrische Leitfähigkeit tierischer Flüssigkeiten. Zbl. Physiol. 11, 271—274 (1897).
- SCHMIDT, A.: Über die Kohlensäure in den Blutkörperchen. Ber. sächs. Ges. Wiss., Math.-physik. Kl. I, 19, 30 (1867).
- SEIFRIZ, W.: The physical properties of erythrocytes. Protoplasma 1, 345 (1926).
- SIEBECK, R. (1): Über den Chloraustausch zwischen den roten Blutkörperchen und der umgebenden Lösung. Arch. f. exper. Path. 85, 214—226 (1919).
- (2): Über den Chloraustausch zwischen den roten Blutkörperchen und der umgebenden Lösung. II. Mitteilung: Die Beeinflussung des Chloraustausches durch Narkotika. Arch. f. exper. Path. 95, 93—103 (1922).
- SOMOGYI, M. (1): Reducing Non-sugars and true sugars in human blood. J. of biol. Chem. 75, 33—43 (1927).
- (2): The distribution of sugar in normal human blood. Ibid. 78, 117—127 (1928) (a).
- (3): Distribution of blood sugar between corpuscles and plasma in diabetic and in alimentary hyperglycemia. Arch. int. Med. 42, 931—938 (1928) (b).
- (4): Note on the distribution of blood sugar. J. of biol. Chem. 90, 731—735 (1931).
- SPIRO, K. u. HENDERSON, L. J.: Zur Kenntnis des Ionengleichgewichts im Organismus. II. Teil: Einfluß der Kohlensäure auf die Verteilung von Elektrolyten zwischen roten Blutkörperchen und Plasma. Biochem. Z. 15, 114—122 (1909).
- STEWART, D. R.: The permeability of the *Arbacia* egg to ammonium salts. Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole 60, 171—178 (1931).
- STEWART, G. N. (1): Elektrische Leitfähigkeit tierischer Flüssigkeiten. Zbl. Physiol. 11, 332—335 (1897).
- (2): The behavior of the haemoglobin and electrolytes of the coloured corpuscles when blood is laked. J. of Physiol. 24, 211—238 (1899).
- STILES, W.: Permeability. London 1924.
- STRAUB, H. u. MEIER, KL.: Blutgasanalysen. III. Mitteilung: Die Chlorionenpermeabilität menschlicher Erythrocyten. Biochem. Z. 98, 205—227 (1919).
- SUMWALT, M.: Potential differences across the chorion of the *Fundulus* egg. Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole 56, 193—214 (1929).
- TANAKA, K.: Untersuchungen über die Aufnahme von Farbstoffen durch rote Blutkörperchen. Pflügers Arch. 203, 447—458 (1924).
- TRAUBE, J.: Über die Wirkung lipoidlöslicher Stoffe auf rote Blutkörperchen. Biochem. Z. 10, 371—379 (1908).
- VAN SLYKE, D. D. (1): The carbon dioxide carriers of the blood. Physiologic. Rev. 1, 141—176 (1921).

- VAN SLYKE, D. D. (2): Certain aspects of the physical chemistry of the blood. Seventh Pasteur Lecture. Proc. Inst. Med. Chicago 1927.
- a. CULLEN, G. E.: Studies of Acidosis. I. The bicarbonate concentration of the blood plasma; its significance and its determination as a measure of acidosis. J. of biol. Chem. 30, 289—346 (1917).
- VAN SLYKE, D. D., HASTINGS, A. B., MURRAY, C. D. a. SENDROY, J. jr.: Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. VIII. The distribution of hydrogen, chloride, and bicarbonate ions in oxygenated and reduced blood. Ibid. 65, 701—728 (1925).
- VAN SLYKE, D. D. a. HAWKINS, J. A.: Studies of Gas and Electrolyte Equilibria in Blood. XVI. The Evolution of carbon dioxide from blood and buffer solutions. Ibid. 87, 265—279 (1930).
- VAN SLYKE, D. D., WU, H. a. MCLEAN, F. C.: Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood. V. Factors controlling the electrolyte and water distribution in the blood. Ibid. 56, 765—849 (1923).
- WAKEMAN, A. M., EISENMAN, A. J. a. PETERS, J. P.: A study of human red blood cell permeability. Ibid. 73, 567—580 (1927).
- WARBURG, E. J.: Studies on carbonic acid compounds and hydrogen ion activities in blood and salt solutions. A contribution to the theory of the equation of LAWRENCE J. HENDERSON and K. A. HASSELBACH. Biochemic. J. 16, 153—340 (1922).
- WARBURG, O.: Über Beeinflussung der Sauerstoffatmung. Hoppe-Seylers Z. 70, 413—432 (1911).
- u. WIESEL, R.: Über die Wirkung von Substanzen homologer Reihen auf Lebensvorgänge. Pflügers Arch. 144, 465—488 (1912).
- WIECHMANN, E.: Über die Durchlässigkeit der menschlichen roten Blutkörperchen für Anionen. Ebenda 189, 109—125 (1921).
- WINTERSTEIN, H.: Die Narkose. Berlin 1919.
- ZUNTZ, N.: Beiträge zur Physiologie des Blutes. Diss. Bonn 1868.

Vergleichende Betrachtung der pathologischen Anatomie und Physiologie des Zentralnervensystems.

Von LUDWIG SINGER, München.

Inhaltsübersicht.

	Seite
I. Einleitung	56
II. Störungen der Entwicklung des Zentralnervensystems	57
III. Störungen des Hohlraumsystems des Zentralnervensystems	59
IV. Regressive Veränderungen an den Geweben des Zentralnervensystems.	61
1. Altersveränderungen	61
2. Partielle Defektbildung im Gehirn und Rückenmark. Porenzephalie, Poromyelie	62
3. Degenerative Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks	63
V. Zirkulationsstörungen in den Gehirnhäuten, im Gehirn und Rückenmark	66
1. Hyperämie	66
2. Blutungen in den Gehirnhäuten	66
3. Blutungen im Gehirn	68
4. Sinusthrombose.	68
5. Thrombose der Gehirnarterien. Embolie	68
6. Im Experiment erzeugte Störungen der Zirkulation.	69
VI. Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute	70
1. Die entzündlichen Erkrankungen der Gehirn- und Rückenmarkshäute.	70
2. Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems	73
VII. Organische unter dem Bild der Sklerose verlaufende Erkrankungen des Zentralnervensystems	90
VIII. Die spezifisch entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute	92
IX. Geschwülste der Gehirnhäute, des Gehirns und Rückenmarks.	94
X. Parasitäre Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute	97
XI. Durch Vergiftungen erzeugte Veränderungen im Zentralnervensystem	98
Literatur	101

I. Einleitung.

Wenn man vergleichende Studien über die pathologische Anatomie und Physiologie eines Organsystems anstellt, so sind für eine zweckdienliche Auswertung gewisse Bedingungen erforderlich.

Es ist eine notwendige Voraussetzung, daß die zu vergleichenden Objekte — hier Krankheiten des Menschen, dort Krankheiten der Tiere — nach den zu vergleichenden Gesichtspunkten gleichwertig untersucht sind, d. h. für unsere Betrachtungen, daß die pathologische Anatomie der Erkrankungen des Zentralnervensystems und die mit ihr verbundene pathologische Physiologie wenigstens in den Hauptpunkten festgelegt ist. Verwandte oder vielleicht auch gleiche Krankheitsursachen auf der einen Seite, nach Art und Ausbreitung ähnliche morphologische Befunde krankhaft veränderter Organe auf der anderen Seite sind es, welche zu einer vergleichenden Betrachtung herausfordern.

Nach meinen bisherigen Feststellungen sind aber unsere Kenntnisse von den Erkrankungen des Zentralnervensystems beim Tier zum großen Teil noch nicht so weit gediehen, um Zusammenhänge, nähere Beziehungen mit vielleicht ähnlichen Erkrankungen des Menschen festzulegen. Wir können vorläufig nur Zusammenhänge vermuten, weil gemeinsame klinische Erscheinungen uns darauf hinweisen. Ich habe es daher für notwendig erachtet, im Rahmen eines Sammelreferates auch alle jene Krankheiten mit aufzunehmen, von welchen man nur die auffallendsten Krankheitserscheinungen beachtet und mitgeteilt hatte. Wenn ich versuche, solche Krankheiten bei ihrer Besprechung bestimmten Krankheitsgruppen einzuordnen, so geschieht dies in der Absicht, für weitere Untersuchungen gewisse Richtlinien andeuten zu dürfen, welche eben aus dem Vergleich mit ihnen ähnlichen, uns bekannten Krankheitsbildern die Kenntnis über die Erkrankung selbst fördern könnten.

In erster Linie wurde die Spontanerkrankung der Tiere berücksichtigt. Die Krankheiten, welche am Tier im Experiment erzeugt worden sind, konnte ich bei der fast unübersehbaren Zahl der vorliegenden Untersuchungen nur insoweit mit heranziehen, als sie im Rahmen der vergleichenden Betrachtung zum Verständnis der Krankheitsform, der Krankheitsforschung notwendig erschienen.

II. Störungen der Entwicklung des Zentralnervensystems.

Wie man aus den zusammenfassenden Darstellungen von SCHLEGEL (4), JOEST (1), KITT entnehmen darf, bestehen zwischen der Art der *Mißbildungen* bei Mensch und Tier keine nennenswerten Unterschiede. Sie sind hier wie dort verschiedenartige Stufen und Grade einer mangelhaften Anlage und Ausbildung der Medullarplatte, eines unvollkommenen Schlusses der Medullarrinne.

Naturgemäß sind Mißbildungen am häufigsten bei den Haustieren beobachtet worden. Greifen wir eine der vielen Mißbildungsarten heraus, so wird z. B. die gewöhnliche *Spina bifida* bei den Haustieren selten

gesehen. Eine besondere Art von Spina bifida dorsalis bei neugeborenen Kälbern wurde von MAGNUSSON (1) mitgeteilt. Daß sich unter dem Bild der Spina bifida gelegentlich auch Geschwülste verbergen können, erhellte eine Mitteilung von SKRJABIN (2). Die bei den Haustieren etwas häufiger anzutreffende Spina bifida occulta kommt nicht allzu selten zusammen mit teratoiden Geschwülsten vor (JOEST [1]).

Der Hirnbruch (Encephalocele, Encephalocystocele) in irgendeiner Form mit seiner fast ausschließlichen Lokalisation in der Stirngegend wurde scheinbar häufiger beim Schwein und Kalb, als beim Menschen gesehen (JOEST [1]). LESBRE sah bei tagealten Kälbern eine Blasenbildung in der Stirnnasengegend, eine Encephalocele frontalis mit Schistognathie. Beim Kalbfötus wurde neben anderen Mißbildungen eine Sackbildung am Hinterkopf beobachtet und bei einem Schwein war der ganze Schädel in eine Blase umgewandelt. Auch bei anderen Tieren, wenn auch nicht immer mit dieser Lokalisation, sind Encephalocelen beschrieben worden. HEINE beschrieb bei der Taube eine Encephalocele in die Orbita.

Über *fehlerhafte Entwicklungen des Gehirns* berichteten in neuerer Zeit BAIER und COBB STANLY. Ersterer beschrieb einen Fall von Arhinenzephalie beim Fohlen, letzterer berichtete über das Fehlen des Kleinhirns bei der Katze. Eigenartige kongenitale Störungen der zentralen Innervation der Extremitäten der Katze wurden von MÜNZER und PÖTZL beobachtet. Die Haltungsanomalien bei diesem Tier gab ihnen Veranlassung, vergleichende Betrachtungen mit einem Fall von Parietal-tumor beim Menschen anzustellen. Als Ursache nehmen sie eine Keimschädigung an, wenn auch pathologisch-anatomisch keine sicheren Befunde vorliegen. Interessanterweise hatte die Verbildung mit jedem Wurf zugenommen.

Unter Hinweis auf eine Arbeit von BING, welcher über die Bedeutung der choreatischen und athetotischen Bewegungsautomatismen berichtet, glaubt KOLLARITS, daß das Dauerzittern mancher Rassehunde einen heredodegenerativen Prozeß darstelle, der mit dem „Tremor hereditarius“ des Menschen vergleichbar wäre.

Zu vergleichenden Studien über Störungen des zentralen und peripheren optischen Systems sind die Untersuchungen von ZEEMANN und TUMBELAKA an einer kongenital blinden Katze geeignet. Auf eine das Gehirn des Blindtieres (Chrysochloris) behandelnde Arbeit von KÖPPEN (2) sei in diesem Zusammenhang noch hingewiesen.

Einen eigenartigen Fall von Autophagie beim Hunde mit Gehirnveränderungen, die der „Dementia praecox“ des Menschen gleichen sollen, beschreiben PETIT, GABRIEL, MARCHAND, BOUCHET. Die Autoren nehmen eine angeborene Entwicklungsstörung an, die anatomisch in der Erweiterung der Seitenventrikel, in degenerativen Veränderungen in der Gehirnrinde und in den basalen Ganglien ihren Ausdruck fand. Hierzu

darf ich vielleicht bemerken, daß wir beim Menschen das pathologisch-anatomische Bild der Dementia praecox nicht kennen.

III. Störungen des Hohlraumsystems des Zentralnervensystems.

Der *angeborene Hydrozephalus* wird nach JOEST (1) vorwiegend bei Kälbern, Fohlen, weniger oft bei Lämmern, Hunden und anderen Tieren beobachtet. Für seine Entstehung sind Störungen in der Entwicklung verantwortlich zu machen, auch wenn diese nicht immer im grobanatomischen Bild erkennbar werden. Wie in der menschlichen Pathologie sind auch beim Tier nicht allzu selten Verbildungen des Kopfes mit der angeborenen Hydrozephalie verknüpft.

Über einen kongenitalen Hydrozephalus beim Hund berichteten SCHRÖDER (1), BREUCH. FILIMONOFF schilderte einen Fall von Hydrozephalie beim Hund, der angeblich keine nachweisbaren Funktionsstörungen zeigte. Während die vordersten Teile des Großhirns intakt waren, bildeten die Reste der Hemisphären mit ihrer Zerstörung des Centrum semiovale einen schlaffen Sack. Die Corona radiata war stark verschmälert, die Gehirnrinde verschmälert, die Stammganglien waren ventralwärts verdrängt. Im Scheitelhirn zeigten die Gehirnwindungen atypischen Verlauf.

I. W. HOUCK studierte die Wasserköpfigkeit bei niederen Säugern. Er berichtete über die Hydrozephalie beim Kalb und bei der weißen Ratte und stellte vergleichende Betrachtungen mit Untersuchungsergebnissen an, bei welchen auf experimentellem Wege ein Hydrozephalus erzeugt war (FLEXNER am Affen, DANDY und BLACKFAN, THOMAS [1]) am Hund, WIED an der Katze). Von Interesse ist weiterhin eine von DEXLER (4) mitgeteilte konstitutionelle Hydrozephalie der kurzschnauzigen und zwergrassigen Hunde. Die Erweiterung der Gehirnhöhlen gehört bei diesen Tieren zu den regelmäßig vorkommenden Eigenschaften, welche diese Hundart neben weiteren Abweichungen ihres Körperbaues von anderen Hunderassen unterscheidet. Paarungen von kurzschnauzigen Tieren mit zwergrassigen ergeben in der Potenzierung der Faktoren eine stetig zunehmende Hydrozephalie, wozu noch als dritter Faktor das Alter des Individuums und des Stammes kommt. DEXLER verglich diese Rassenhydrozephalie mit jener der polnischen Schopfhühner. Nach DEXLERS (4) Mitteilung hatte die Hydrozephalie der Hunde kein auffälliges Verhalten dargeboten. GMELIN (2) berichtete über Idiotie beim Hunde und beobachtete bei einem deutschen Boxer eine Ventrikelerweiterung und Liquorstauung. Gleichzeitige Hypofunktion der Keimdrüsen ist wohl die Folge einer frühzeitigen dys-hormonalen Störung der Hypophyse durch die erbbedingte Verkürzung des Hirnschädels hervorgerufen. Degenerative Erscheinungen an der Hypophyse kurzschnauziger Hunderassen teilte auch GOERTTLER mit.

Ein eigentümliches, beim Pferd vorkommendes Krankheitsbild, die „*primäre idiopathische, chronische, erworbene Hydrozephalie*“ findet in der vergleichenden Pathologie des Menschen und anderer Tiere kein Analogon. Nach den Untersuchungen von DEXLER (4) und JOEST (1) sind es die besonderen anatomischen Verhältnisse des Gehirns bzw. der Schädelhöhle, welche an der Entstehung dieser Hydrozephalie schuld sind. DEXLER schilderte den ganzen Entstehungsmechanismus, welcher durch wiederholte oder länger andauernde, jedenfalls die Norm überschreitende intrakranielle Blutdrucksteigerungen und damit vergesellschaftete Zirkulationsänderungen der Liquorflüssigkeit eingeleitet wird. Die intrazerebrale Druckvermehrung wölbt das Occipitalhirn als Wulst unter das beim Pferd knöcherne Tentorium cerebelli hinein vor und drückt die Vierhügelgegend, den Aquaeductus Sylvii, zusammen. Damit wird die Liquorzirkulation erst recht unterbrochen, und so entsteht gewissermaßen ein Circulus vitiosus, der schließlich zur Hydrozephalie führen muß. PREUSS nahm bei dem von ihm beschriebenen Fall von erworbener Hydrozephalie interna beim Pferd neben den rein mechanischen Veränderungen auch Zirkulationsstörungen und degenerative Vorgänge an.

Der Einfluß drückender Geschirre bei schwer arbeitenden Zugpferden, die nach den Beobachtungen von JOEST (1) am ehesten an dieser Hydrozephalie erkranken, weisen doch auf die schlechten Ausgleichsmöglichkeiten eingetretener Blutstauung hin. Dafür sprechen auch die bei den Zirkulationsstörungen besprochenen Beobachtungen von SAVARY.

Der *sekundäre chronische Hydrozephalus* ist immer die Folge anderer krankhafter Prozesse, die sich im Gehirn oder an seinen Häuten abspielen. In erster Linie kommen Entzündungen der Meningen, der Plexus in Betracht, worunter die Meningitis tuberculosa mit ihrer Lokalisation an der Basis und dem evtl. Verschuß der Foramina Luschkae eine bedeutende Rolle spielt. Weiterhin sind Geschwülste und Parasiten als Ursachen der Hydrozephalie zu nennen. JOEST berichtet von einem Teratom der Kleinhirngegend beim Rind.

DEMOLE sah einen Hydrozephalus beim Hund, welcher durch ein ventrikuläres Empyem nach experimenteller Trepanation des linken Stirnhirns entstanden war.

Eine *Erweiterung des Zentralkanals, die Hydromyelia*, ist beim Tier selten. JOEST sah sie einmal beim Schaf, neben einem Hydrozephalus, ein weiteres Mal beim Hund ohne Hydrozephalus. In der von LIENAUx mitgeteilten Beobachtung bestand eine Hydromyelia und gleichzeitig eine Syringomyelia beim Hund. Letztere Erkrankung gehört beim Tier ebenfalls zu den größten Seltenheiten. Neuerdings hat OSTERTAG (1) über die *Syringomyelia* bei einer bestimmten Kaninchenart berichtet. Das Auftreten ist von bestimmten erbbiologischen Faktoren abhängig. Damit erhält aber diese Erkrankung einen hervorragenden Wert für

die vergleichende Pathologie, wenn man an ätiologische Möglichkeiten bei der Syringomyelie des Menschen denkt. Ihr familiäres Auftreten, die oft mit ihr vergesellschafteten Schäden oder Anomalien, wie Trichterbrust, Kyphoskoliose, Differenz der Mamma, Akrozyanose usw. geben deutliche Hinweise dafür, daß in der Syringomyelie ein bestimmter vererbbarer Konstitutionstypus vorliegt (BREMER). Inwieweit die von OSTERTAG (1) bei der Syringomyelie des Kaninchens festgestellte Störung des Cholesterinstoffwechsels auch für eine vergleichende Betrachtung mit uns beim Menschen bekannten Erkrankungen gestörten Lipoidstoffwechsels (amaurotische Idiotie, familiäre Pseudosklerose) noch in Betracht zu ziehen sein wird, dürfen wir vielleicht aus weiteren Untersuchungen OSTERTAGS erhoffen.

IV. Regressive Veränderungen an den Geweben des Zentralnervensystems.

1. Altersveränderungen.

Altersatrophische Veränderungen an den Geweben des Zentralorgans gelangen beim Tier, das doch selten ein Senium erreicht, kaum zur Beobachtung. Beim Hund kennt man jedoch Zustände von Altersverblödung. Das anatomische Substrat ist kaum verschieden von jenen Zuständen, wie wir sie bei der senilen Demenz des Menschen anzutreffen gewohnt sind. Die Gehirnwindungen sind atrophisch, die Marklager geschwunden, die Hirnhöhlen erweitert, der innere und äußere Liquor vermehrt.

Feinanatomische Untersuchungen über die Altersveränderungen am Gehirn des Pferdes zeigten entsprechend den Mitteilungen von KIKUCHI gegenüber den Befunden beim Menschen keine nennenswerten Unterschiede. Mit zunehmendem Alter werden auch beim Pferde vermehrte Ablagerungen von Lipoidpigmenten in den Ganglienzellen, vor allem in den Pyramidenzellen der Großhirnrinde und in den Ganglienzellen der Olive beobachtet. Eine Unterscheidung zwischen lipophilen und lipophoben Ganglienzellen beim Pferde erscheint nicht in dem Maße, wie beim Menschen durchführbar zu sein. Auch die Glia- und die Adventitiazellen führen mit zunehmendem Alter vermehrt lipoide Substanzen. Bevorzugt sind die Gliazellen des Nucleus caudatus, lentiformis, des Thalamus. Weniger regelmäßig sind diese Befunde in der Groß- und Kleinhirnrinde, in der Medulla oblongata zu erheben.

Ablagerungen von Alterspigmenten in den Ganglienzellen der Gehirne von Papageien hat *Metschnikoff* gesehen.

Mit dem Alter nimmt beim Pferd die Ablagerung von Eisen in bestimmten Zentren zu. Dieser Vorgang ist wie beim Mensch als eine physiologische Erscheinung des Alters anzusprechen. Die besondere Affinität der Gefäße des Globus pallidus und Nucleus dentatus zu Kalk-

salzen ist wie beim Menschen, auch beim Tier festzustellen. Es steigert sich der Kalkablagerungsvorgang mit zunehmendem Alter erheblich. Man hat an noch unbekannte, schon überstandene Gehirnkrankheiten gedacht, welche evtl. auf diesen Prozeß begünstigend einwirken können. Neuerdings sprechen SPATZ und OSTERTAG die Pseudokalkablagerungen an den Gefäßen des Globus pallidus des Menschen noch als physiologisch an. Wegen der mangelnden Kalkreaktion hat man bei Menschen von Pseudokalk gesprochen, beim Pferd handelt es sich aber um echten Kalk.

2. Partielle Defektbildung im Gehirn und Rückenmark

kennt man auch beim Tier. Man unterscheidet zwischen einer primären, gewöhnlich kongenitalen, und einer erworbenen sekundären Defektbildung, die in ihrer lochartigen und spaltförmigen Anordnung als *Porencephalie* bezeichnet wird. Für die Pathogenese solcher Veränderungen sind die von SPATZ, NISSL und ALZHEIMER ausgeführten experimentellen Untersuchungen an neugeborenen Kaninchen von Wichtigkeit. Die besondere Reaktionsweise des unreifen Zentralnervensystems nach doppelter Durchschneidung des Rückenmarks, die sich in einer rapiden Verflüssigung und Ausbildung eines scharf umrandeten Porus ausdrückt, ergibt das Bild der *Poromyelie*. Traumen und Blutungen, welche den unreifen Organismus treffen können, sind für die Entstehung solcher Porencephalien bzw. -myelien anzunehmen. Es sind Ursachen, die beim erwachsenen Organismus gliöse und bindegewebige Narbenbildungen zur Folge haben.

In diesem Zusammenhang erscheint mir eine Mitteilung von BALL und ANGER bemerkenswert. Sie fanden bei der Autopsie einer zweijährigen Katze eine Atrophie der rechten Großhirnhemisphäre, einen Porus an einer Stelle, die dem Sinus sigmoideus benachbart liegt. Der Porus kommunizierte mit dem Seitenventrikel. In seiner Umgebung waren die Gehirnwindungen geschrumpft. Als Ausdruck einer sekundären Veränderung war eine Atrophie des rechten Striatums (? Ref.) der rechten Kleinhirnhemisphäre, des rechten Großhirnschenkels und gewisser zerebellarer Systeme eingetreten. Zu Lebzeiten war das stumpfe Verhalten, mangelndes Orientierungsvermögen aufgefallen. Nach klinischen Anzeichen und nach dem anatomischen Befund bestand eine Lähmung der linken Körperhälfte, eine Hypoplasie der gelähmten Gliedmaßen und der linken Zungenhälfte. Die histologisch festgestellte gliöse und mesenchymale Narbenbildung in der Wand des Porus berechtigte die Verfasser anzunehmen, daß es sich um Residuen einer akuten, allerdings lange zurückliegenden Enzephalitis handeln würde. Mir scheint es fast wahrscheinlicher, hier den Zustand eines vielleicht schon kurz nach der Geburt erlittenen Traumas erblicken zu dürfen, wenn

nicht von vornherein eine gewisse Hypoplasie, eine vielleicht zum Teil schon angeborene Defektbildung vorgelegen hat.

Zur Erklärung verschiedener Bilder gestörter Entwicklung im reifen Gehirn möchte ich noch auf die tierexperimentellen Untersuchungen von RANKE hinweisen.

3. Degenerative Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks.

Umschriebene atrophische degenerative Veränderungen am nervösen Parenchym, die durch raumbeengende Prozesse, Tumoren, entzündliche Granulome, Blutungen, parasitäre Erkrankungen hervorgerufen werden, sind auch in manchen Fällen beim Tier des näheren verfolgt und studiert worden.

Von Bedeutung sind die *degenerativen Prozesse des Rückenmarks*, die in ihrem Wesen von denen beim Menschen in keiner Weise verschieden sind. Von den für unsere Betrachtung weniger wichtigen traumatischen Verletzungen der Wirbelsäule können wir absehen. Als Ursache der sogenannten *Kompressionsmyelitis* kommt die von DEXLER (3) untersuchte, in ihrer Ätiologie noch nicht geklärte Enchondrose der Zwischenwirbelscheibe (*Enchondrosis intervertebralis*) in Betracht. Sie kommt vor allem bei Dachshunden (JOEST [1]) vor, wurde von MAREK auch beim Schwein beobachtet und stellt einen eigentümlichen Prozeß dar, für welchen keine Analogie in der Pathologie des Menschen zu finden ist.

Eine weitere Erkrankung, welche gelegentlich zu Kompressionen der Spinalnerven führen kann (JOEST u. DEXLER) und bei großrassigen Hunden beobachtet wurde, ist die „*Pachymeningitis spinalis ossificans*“. JOEST (1) lehnte entgegen der Ansicht anderer Autoren eine Entstehung dieser Knochenplatten in der Dura auf entzündlicher Basis ab. Er glaubte, daß sie aus örtlichen Fehlbildungen (Einsprengungen von sich später zum Knochen entwickelnden Periostkeimen) in der Dura hervorgehen.

HORAK lehnte die Entzündung wie auch eine Gewebsmißbildung als Entstehungsursache für die Knochenplättchen in der Dura des Gehirns und Rückenmarks ab. Er spricht von Altersveränderungen und sieht in der Verknöcherung eine Metaplasie des Bindegewebes, die aus einem vorausgegangenen Zerfall der Fasern und Bindegewebszellen in der mittleren Duraschicht hervorgeht. Eine Verknöcherung der Dura gehört ja bekanntlich bei vielen Tieren (Pferden, Dickhäutern, Katzen und Bären [Tentorium]; Delphin, Seehund und Schnabeltier [Falx]) zum normalanatomischen Bild.

Eine Verknöcherung der Falx cerebri wird auch gelegentlich beim Menschen angetroffen. Den in den weichen Häuten, besonders in höherem Alter anzutreffenden Knochenplättchen, welche früher unrichtigerweise als Osteome bezeichnet worden sind, kommt keine pathologische Bedeutung zu.

Bei älteren Hunden und Pferden kann auch gelegentlich eine „*chronische ankylosierende Spondylitis*“ eine Kompressionsmyelitis hervorrufen (CADÉAC, DEXLER [3]).

Die *tuberkulöse Spondylitis* mit einer Periostitis tuberculosa spielt beim Rind und Schwein eine gewisse Rolle (JOEST [1]). Die käsige Einschmelzung mit Verschiebung der Wirbelkörper ist wohl wegen der aufrechten Körperhaltung beim Menschen weit häufiger anzutreffen wie beim Tier. Hier sind es aber die sehr ausgesprochenen ossifizierenden Vorgänge, welche den Rückenmarkskanal einengen und die Schädigung des Rückenmarks bedingen.

Von den Knochen des Wirbelkanals, von den Rückenmarkshäuten ausgehende *Tumoren* kommen als weitere Ursachen degenerativer Rückenmarksschädigungen in Betracht. JOEST beschreibt ein vom Wirbelknochen ausgehendes Endotheliom, und neuerdings hat FRISCH eine durch ein Sarkom des Brustwirbels bedingte Erweichung des Rückenmarks beobachtet.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß auch gelegentlich *parasitäre Erkrankungen* das Bild der Kompressionsmyelitis hervorrufen können.

Von großem Interesse für eine vergleichende pathologisch-anatomische Forschung sind Untersuchungen über *gleichzeitige Erkrankungen der Leber und des Gehirns beim Tier*. Man denkt an gewisse Analogien zu der „WILSONSchen Krankheit“ des Menschen. DOBBERSTEIN (1) untersuchte die Gehirnveränderungen in einem Falle von Leberkoller des Pferdes. Bei der auch unter dem Namen „Schweinsberger Krankheit“ in bestimmten Gegenden Deutschlands auftretenden Erkrankung bot die Leber das Bild schwerster toxischer Schädigung. Entzündliche Infiltrate waren in dem nicht sehr bedeutend vermehrten Bindegewebe anzutreffen. Im Gehirn war eine diffuse, besonders aber die Großhirnrinde und den Nucleus caudatus betreffende Degeneration der Ganglienzellen festzustellen. Einfache Schrumpfungsvorgänge, schwere Zellerkrankungen nach NISSL, Neuronophagie, Vermehrung der kleinkernigen Gliazellen mit Körnchenzellbildung, das Auftreten ungewöhnlich großkerniger Gliazellen waren die hervorzuhebenden histologischen Veränderungen.

Aber nicht nur bei Pferden, sondern auch bei Schweinen, die nicht allzuselten Leberatrophien, zum Teil mit sehr hochgradigen zirrhotischen Veränderungen aufweisen, wurden, wie man aus den Untersuchungen von GLANER schließen darf, ähnliche degenerative Erkrankungen am nervösen Parenchym beobachtet.

Inwieweit diese Befunde beim Tier speziell mit der „WILSONSchen Krankheit“ des Menschen in Beziehung zu bringen sind, mag dahingestellt bleiben. Wir müssen hierbei auch an die Hirnveränderungen denken, die durch Lebererkrankungen überhaupt, akute gelbe Leberatrophie, Leberzirrhose, hervorgerufen werden (SPAAR u. a.).

Vielleicht könnte das eingehende Studium der hepatozerebralen Erkrankungen des Tieres auch dazu beitragen, noch manches Ungeklärte klarer zu gestalten.

Im Experiment an Hunden hat KIRSCHBAUM (1) den Einfluß schwerer Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem studiert. Die Unterbindung der Arteria hepatica zeitigte schwerste degenerative Veränderungen am nervösen Parenchym. Auch die Glia war im wesentlichen regressiv verändert. Bei mit Guanidin vergifteten Hunden schien der degenerative Prozeß besonders die motorischen Regionen der Gehirnrinde zu bevorzugen; auch einige Kerngruppen des Hirnstammes und das Kleinhirn waren diffus befallen. Eine hervorragende Erkrankung des Striatums und Pallidums lag nicht vor. Andere Modifikationen der Versuchsanordnungen, wie z. B. die Anlage einer Eckschen Fistel mit gleichzeitiger Phosphorvergiftung ließ ein auffallendes Befallensein des Corpus striatum erkennen. Für die richtige Beurteilung solcher Veränderungen müssen wir uns vergegenwärtigen, daß die aufgefundenen schweren Erkrankungszustände und wahrscheinlich auch einige hervortretende Lokalisationen der Erkrankungen von Schwankungen abhängig sind, die sowohl von der Versuchsanordnung, der Quantität und Qualität des Giftes und nicht zuletzt von der Krankheitsdauer bestimmt werden.

Zu etwas anderen Resultaten gelangte FUCHS, der unter Fortführung früherer Versuche bei Katzen durch Injektion von Guanidin ein choreiformes Krankheitsbild mit zerstreuten Blutungen im Gehirn und Rückenmark erhielt. Bei vorsichtiger Dosierung und entsprechender Tierpflege war auch der typische Befund einer Meningoenzephalomyelitis disseminata bei Katzen zu erheben. Das gleiche Ergebnis wurde bei einem Eckschen Fistelhund und in steigenden Gaben verabfolgter Fleischfütterung erzielt. Anscheinend sind es Fäulnisvorgänge im gegossenen Fleisch, d. h. eine Einwirkung mikroparasitärer Stoffwechselprodukte, welche diese Krankheitsbilder hervorzurufen imstande sind.

Zur Frage der Enzephalitis bei Hunden mit ECKSCHER Fistel nahm auch KLEINSCHMID Stellung. Eine Überimpfung des Gehirnmateriale der erkrankten Hunde auf Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde zeigte keine positiven Resultate. HOFF und SILBERSTEIN sagen, daß die Fleischintoxikation und die Enzephalitis keine identischen Krankheiten sind.

Schließlich darf ich noch auf eine Mitteilung hinweisen, welche nach ihrer Beschreibung eine gewisse Sonderstellung einnimmt. F. DE ALLENDE-NAVARRO teilte zwei Fälle von „*Epilepsie beim Papagei nach psychischem Schock*“ mit. Im anatomischen Bild wurden mikroskopisch schwere Veränderungen im Mesostriatum, und zwar der Neuroglia, der Ganglienzellen, im Plexus choreoideus, am Ependym beschrieben, sowie Degenerationen in einzelnen Faserzügen beobachtet. Unter besonderer

Betonung der Alteration der Glia und des Plexus als der „mesoektodermalen Barriere“ (MONAKOW) mit nahen Beziehungen zu den endokrinen Drüsen hält Verfasser den epileptischen Anfall für die letzte Reaktion der nervösen Elemente auf akute oder chronische Intoxikationen. Die genuine Epilepsie beruht nach seiner Ansicht auf einer seit Geburt bestehenden, durch die Läsion des endokrinen Systems bedingten Auto-intoxikation, welche durch die Schädigung der mesoektodermalen Barrieren noch wirksamer wird. Nach seiner Meinung gibt es keine eigentliche Epilepsie, sondern nur ein epileptisches Syndrom.

V. Zirkulationsstörungen in den Gehirnhäuten, im Gehirn und Rückenmark.

1. Hyperämie.

Die Ätiologie und das anatomische Bild der *passiven Blutüberfüllung* (*Stauungshyperämie*), *der Blutleere* in den nervösen Zentralorganen sind, soweit hier zu verwertende Beobachtungen vorliegen, auch beim Tier im wesentlichen dieselben wie beim Menschen. HACKHAUSEN sprach von einer „Apoplexia serosa“ bei einem durch den elektrischen Strom getöteten Pferde. Ödem und starke Füllung aller Gefäße ließen an eine plötzliche Lähmung der Gehirnzentren denken. Die Ausgleichsmöglichkeit gestörter Zirkulation im Pferdegehirn scheint nicht sehr groß zu sein, worauf die schon geschilderte relative Häufigkeit einer chronischen Hydrozephalie hinweist. SAVARY beobachtete Hyperämie der Papille, Mydriasis, durch zerebrale Kongestion und Gehirnödem hervorgerufene Erregungszustände bei Pferden, welchen zur Verhütung von Wundinfektion oder Decubitus der Kopf in forcierter Haltung festgestellt war.

2. Blutungen in den Gehirnhäuten

und ich meine damit die epiduralen, subarachnoidalen und subpialen Blutungen, sind in der weit überwiegenden Mehrzahl traumatischer Art. Zu einer vergleichenden Betrachtung kommen die Hirnhautblutungen bei geschlachteten Tieren nicht in Betracht.

Blutungen in den Rückenmarkshäuten, wie sie in der Gefolgschaft von schweren traumatischen Schädigungen der Wirbelsäule auftreten, bedürfen wohl keiner näheren Erörterung. Bei gestürzten Reitpferden wurden von KRAMELL, WEHNERT epidurale Blutungen nach Wirbelfrakturen beschrieben.

Wichtiger sind zweifellos *die Blutungen*, welche *durch stumpfe Gewalt* hervorgerufen werden.

Ich denke hier zunächst an die *geburtstraumatischen Meningealblutungen*. Beim Menschen sind sie mit ihren Folgezuständen, den zerebralen Blutungen und Erweichungen durch die SCHWARZschen Untersuchungen bekannt geworden. Zur Klärung des Entstehungs-

mechanismus hat man das Experiment am Kaninchen herangezogen und Übereinstimmungen gefunden (SCHWARZ und FINK, SCHWARZ und BERBERICH u. a.). Beim Kaninchen kommen geburtstraumatische Schädigungen des Rückenmarks vor. OSTERTAG (2) beschrieb histologische Bilder solcher Zerstörungen der nervösen Substanz, Befunde, welche wiederum an jene anklingen, die SPATZ im Experiment aufzeigen konnte (siehe: Regressive Veränderungen an dem Gewebe des Zentralnervensystems).

Bei der traumatischen Schädigung durch stumpfe Gewalt ist vielleicht weniger die Tatsache der meningealen bzw. zerebralen Blutung (CHAMBERS: beim Hund) als vielmehr die Lokalisation derselben und noch mehr die durch sie und mit ihr verknüpften traumatischen Rindenschädigung wichtig. Durch Untersuchungen von SPATZ dürfen wir annehmen, daß beim Menschen die traumatische Rindenschädigung an den Stellen der Gehirnwindungskuppen auftritt, welche den Knochen anliegen. Ob diese Gesetzmäßigkeiten auch beim Tier vorzufinden sind, ist vergleichend-pathologisch-anatomisch vielleicht nicht unwichtig, zumal beim Tier Beziehungen zwischen anderen Gehirngegenden zu den Schädelknochen und der harten Hirnhaut bestehen, wenn ich an das knöcherne Tentorium cerebelli beim Pferde erinnern darf. Angaben aus der Pathologie des Zentralnervensystems des Tieres, die jetzt schon in dem gemeinten Sinne zu verwerten wären, sind mir nicht bekannt geworden.

Hinweisen darf ich auch in diesem Zusammenhang auf die im Kapitel „Regressive Veränderungen usw.“ beschriebenen Defekt- und Porusbildungen.

Spontanblutungen als epidurale Hämorrhagien wurden bei septikämischen Infektionen, Milzbrand (JOEST [1]), Hundestaupe (ACKERKNECHT [2]) beobachtet. Punktförmige und flächenhafte Piablutungen sind im Verlauf von septischen Infektionskrankheiten, Intoxikations- und Blutkrankheiten beim Kaninchen unter dem Einfluß erhöhter Außentemperaturen (OSTERTAG [2]) beschrieben worden.

Ob die beim Menschen — man kann sagen — häufigste Ursache meningealer Flächen- und Massenblutungen, die Ruptur eines kleinen Aneurysmas basaler Hirngefäße, auch beim Tier in Betracht kommt, entzieht sich meiner Kenntnis. Vielleicht sind Blutungen, wie sie bei Pferden in den Adergeflechten beobachtet worden sind, auf solche Weise entstanden.

Die unter dem Namen der „*Pachymeningitis haemorrhagica interna*“ beim Menschen vorkommende Veränderungen, für welche Nieren- und Herzleiden, chronischer Alkoholismus, Infektionskrankheiten, Lues usw. ätiologisch in Betracht kommen, sind beim Tier außerordentlich selten. Ihre Ätiologie ist vollkommen dunkel. Die wenigen hier vorliegenden Beobachtungen (JOEST [1]) sind aber, wie auch beim Menschen, keine

Entzündungen, sondern Organisationsvorgänge subduraler Blutergüsse, die bei teilweiser Resorption der Blutmassen zu zystischen Gebilden (*Hygromata durae matris*) umgewandelt werden können.

3. Blutungen im Gehirn.

Intrazerebrale Blutungen sind beim Tier weitaus seltener als beim Menschen. Kleinere Blutungen wurden im Verlauf von Infektionskrankheiten beobachtet. ACKERKNECHT (2) teilte eine „*Cerebromalacie rubra*“ beim Hund mit. Die Blutungen waren in der *Massa interthalamica*, in der Gegend unter der *Commissura nasalis* des Großhirns und des *Tuber cinereum*s lokalisiert. Eine einseitige Hirnblutung im Occipitalpol nach Staupen wurde von BALL, AUGER und LOMBARD beobachtet. Im Verlauf des *Morbus maculosus* des Pferdes kann es zu größeren diapedetischen Blutungen kommen. Sie entsprechen wohl jenen, wie wir sie auch bei Blutkrankheiten, perniziöser Anämie und Leukämie des Menschen beobachten. Größere apoplektiforme Blutungen können auch nach einer Mitteilung von MIDDELDORF durch Rupturen infektiös entzündlich erkrankter Gefäße entstehen. In dem eben genannten Falle war das Pferd wenige Wochen vorher an einer Brustseuche erkrankt, und außerdem deckte die Sektion eine verruköse Endokarditis auf. Beim Hühnchen fand MINGAZZINI eine in Organisation befindliche Blutung der rechten Brückenseite. Klinisch bestand eine Parese des rechten Flügels, des rechten Beines und des rechten Abducens und im weiteren Verlauf Krämpfe der rechten Seite.

4. Sinusthrombose.

Die *marantische Sinusthrombose* ist bei Tieren bis jetzt noch nicht beschrieben worden. Die entzündliche *sekundäre Sinusthrombose* ist nach einschlägigen Mitteilungen von MOUSSU, BOELLMANN, BERLIN, THUN durch Fortleitung eitriger Prozesse auf dem Venenweg, durch direktes Übergreifen knocheneinschmelzender Prozesse auf die Blutleiter entstanden. Es sind dies die gleichen Vorgänge, wie wir sie in allen möglichen Variationen beim Menschen kennen, wie auch die Folgezustände beim Menschen und Tier keine hervorzuhebenden Unterschiede darbieten.

5. Thrombose der Gehirnarterien

kommt entsprechend den sehr seltenen Erkrankungen der Gefäße beim Tier kaum vor. Eine Thrombose der *Arteria cerebelli inferior* beim Pferde wurde von VOSSHAGE beobachtet. Ebenso selten sind *Embolien der Gehirnarterien* beim Tier gesehen worden. Einen von PATRIZI im rechten Thalamus des Pferdegehirns aufgedeckten Erweichungsherd darf man vielleicht embolisch entstanden denken. Die Kleinheit des Tiergehirns im Verhältnis zur Masse der übrigen Kopfteile bedingt, wie JOEST (1) angibt, eine andere Verteilung der Blutmenge, eine andere

Kalibrierung der blutzuführenden Gefäße. Die Arteria carotis interna ist nach den Untersuchungen von ELLENBERGER und BAUM beim Pferd, Schwein und den Fleischfressern, wie auch die Arteria occipitalis gewissermaßen nur ein Ast der als großes Gefäß imponierenden Arteria carotis externa, wenn sie sich aus der Arteria carotis communis entwickelt. Beim Tier können außer Thromben auch tierische Parasiten mit dem Blutstrom verschleppt werden. Über die Folgezustände embolischer Gefäßverstopfungen am Zentralnervensystem sind wir durch experimentelle Untersuchungen weit besser orientiert. Ich erwähne die Arbeiten von SPIELMEYER (4), WEIMANN, NEUBÜRGER (1), BODECHTEL und MÜLLER, v. BERGSTRAND. Embolische Nekrosen im Gehirn bei der Nekrosebazillose der Kälber wurde von CHRISTIANSEN beobachtet.

6. Im Experiment erzeugte Störungen der Zirkulation.

Welchen *Einfluß Störungen der Blutzirkulation auf das nervöse Parenchym* haben können, wurde in mannigfaltigster Versuchsanordnung im Experiment studiert. Es würde mich zu weit führen diese Ergebnisse hier mitzuteilen, zumal sie meist unter Gesichtspunkten unternommen worden sind, welche für eine vergleichende Pathologie nur geringe Beziehungen erkennen lassen. ANITSCHKOW studierte das Symptomenbild nach unvollständiger Unterbindung der das Gehirn ernährenden Gefäße. Die Beeinflussung des Zentralnervensystems durch Abkühlung oder Erwärmung wurde von STENSBERG, TRENDELENBURG, RIGOTTI, SPIEGEL und ENGHOFF, teilweise auch von MEDUNA untersucht. Letztere Befunde wären mit jenen zu vergleichen, die OSTERTAG, SEIFRIED vom Kaninchen, das gegenüber höheren Temperaturen besonders empfindlich ist, mitteilten. Starke Blutfülle der Gefäße in den Gehirnhäuten und im Gehirn, Blutungen in den weichen Hirnhäuten, im Großhirn, in der Medulla oblongata, Gehirnödem, auch schwere Ganglienzellveränderungen wurden als anatomisches Substrat dieser Schädigung gefunden. Wie die Befunde bei Tieren sind, welche den Schaden längere Zeit überlebten, ob irreparable Veränderungen zurückbleiben, dürfen wir aus weiteren Untersuchungen OSTERTAGS (2) noch erwarten.

Anschließend möchte ich noch die Untersuchung von KJELDBERG über die *puerperale Eklampsie beim Schwein* in diesem Abschnitt mit anführen. Wenn wir auch über das Wesen der puerperalen Eklampsie beim Menschen noch teilweise im unklaren sind, so dürfen wir heute doch annehmen, daß Zirkulationsstörungen pathogenetisch eine große Rolle spielen. KJELDBERG erwähnte außer Blutungen keine weiteren Befunde am Gehirn, aber gerade sie weisen uns auf eine, wenn vielleicht auch funktionelle Erkrankung des Gefäßsystems hin. Eingehende histologische Untersuchungen auch der übrigen Organe (Leber usw.) wären vergleichend-pathologisch von großem Interesse.

VI. Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute.

I. Die entzündlichen Erkrankungen der Gehirn- und Rückenmarkshäute.

Bei Mensch und Tier selbständig oder in Abhängigkeit von entzündlichen Erkrankungen der Nachbarschaft (Schädelknochen, Nasennebenhöhlen, Mittelohren) vorkommende *Meningitis acuta serosa* erhält durch die beim Pferde schon geschilderten besonderen anatomischen Veränderungen ein besonderes Gepräge. Die Autoren sprechen von einer *Meningitis ventricularis serosa*, welche zu einer *Hydrozephalie acuta interna* sich entwickeln kann, sich aber von den schon geschilderten Zuständen des sogenannten idiopathischen Hydrozephalus durch den erhöhten Eiweißgehalt den Leukozytenreichtum der Liquorflüssigkeit unterscheidet. Am Hitzschlag gestorbene Pferde boten das Bild der serösen Gehirnhautentzündung dar, die aber auch bei gelungenem Nachweis von Diplokokken im Liquor eine bakterielle Entstehungsweise nicht ausschließt (CHRISTIANI).

Die *eitrige Meningitis* ist in ihrem anatomisch-morphologischen Bild nicht verschieden von dem uns vom Menschen her bekannten. Abhängig von den mehr oder minder ausgeprägten Abwehrfähigkeiten des Organismus im Wechselspiel mit der Virulenz der angreifenden Erreger sehen wir den Krankheitsprozeß sich auf das Gehirn selbst ausdehnen. So wird das häufigere Auftreten von eitrigen Meningitiden und Pneumonien nach Kastration und Kupieren der Schwänze (WALL) mit einer Herabsetzung der allgemeinen Widerstandskraft durch diese Eingriffe zusammenhängen können. Die Meningoenzephalitis erkennen wir meist erst im histologischen Schnitt. In der Regel findet man mehr oder minder schwere Veränderungen an den Gefäßen, wenn da und dort größere und kleinere Erweichungen in den Rindengebieten anzutreffen sind. Ich habe solche in sehr ausgesprochenem Maße bei den noch zu besprechenden tuberkulösen Gehirnhautentzündungen gesehen. Die feineren histologischen Veränderungen bei der Meningoenzephalitis des Tiergehirns haben bisher nach meiner Orientierung noch wenig Beachtung gefunden.

Dem grobanatomischen Befund nach kann man unter den Gehirnhautentzündungen eitrige, hämorrhagische und, was beim Menschen außerordentlich selten vorkommt, auch jauchige Formen beim Tier unterscheiden.

Epidurale Eiteransammlungen kommen auch beim Tier relativ selten vor; sie verdanken ihre Entstehung eitrigen Prozessen in der Nachbarschaft.

Ein Einbruch eines retropharyngealen Drusenabszesses in den Wirbelkanal beim Pferd wurde von FRÖHNER beobachtet, OHM schilderte das

Übergreifen eines intravertebralen Abszesses auf den Rückenmarkskanal und die Dura, ebenfalls beim Pferde. JOEST (13) hat beim Pferde im epiduralen Raum des Halsmarks ein Empyem gesehen, das von einem Abszeß der Halsmuskulatur seinen Ausgangspunkt genommen hatte. JOEST (13) vermerkt hier, daß der Prozeß unter schwersten Erscheinungen ohne Leptomeningitis und Myelitis zum Tode geführt hat. Auch in den von v. D. KAAV beschriebenen intrameningeal gelegenen Abszeß, der mit einem metastatischen Rückenmarksabszeß in Zusammenhang stand, wird lediglich die komprimierende Wirkung auf den Rückenmarksstrang erwähnt. Solche Befunde sind vergleichend-pathologisch-anatomisch von Interesse. Sie könnten unter Umständen das bestätigen, was GUTTMANN und ICH bei den sehr seltenen epiduralen Abszessen des Menschen finden konnten. Die Veränderungen, welche durch den epiduralen Abszeß am Rückenmark lediglich durch die Kompression hervorgerufen werden, scheinen zum größten Teil reversibel zu sein. Es können daher bei exakter Diagnosestellung und Lokalisation des Abszesses erfolgreiche operative Leistungen in Aussicht gestellt werden.

Eine epidurale Eiterung bei einem experimentell mit Streptokokken infizierten Huhn wurde von JOEST (13) beobachtet.

Die Pathogenese der eitrigen Gehirn- und Rückenmarksentzündung ist auch beim Tier im großen und ganzen dieselbe, wie wir sie beim Menschen kennen. In allererster Linie kommt die Entstehung der Meningitis durch Fortleitung entlang der Gefäß- und Nervenbahnen (HAMOIR und CADÉAC), durch direktes Übergreifen von der Nachbarschaft her in Betracht. VUKOVIC berichtete beim Pferd von einer eitrigen, umschriebenen, erweichenden Enzephalitis, die durch Fortleitung von der Mundhöhle aus, nach vorausgegangenem Bruch des Unterkiefers, entstanden war. ICH habe beim Schwein eine eitrige Meningitis gesehen, die von einer Osteomyelitis des Keilbeinkörpers ihren Ausgangspunkt genommen hat. THUN beschrieb eine Meningitis bei der Kuh, die in der Folge eines metastatischen Hypophysenabszesses entstand. Die otogene Meningitis, die bei Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten relativ häufig angetroffen wird, wurde auch nicht allzuseiten bei den Haustieren beobachtet (CADÉAC). Die rhinogen entstandene Meningitis erscheint mir beim Tier fast häufiger vorzukommen als beim Menschen, woran die relativ häufig durch Fremdkörper bedingten Eiterungen der Mund-, Rachen- und Nasenhöhlen der Tiere Schuld sein können (AUGUSTIN, CAROUGEAU, DURRÉCHOUX, KOHN, JOEST [13], ZUNKER, UDALL, FINCHER and GIBBONS, WINTERSBERGER [eitrig-e Meningitis bei der Kuh unklarer Ätiologie]). Sie treten bisweilen auch in epizootischer Form auf. EHRLICH sah seröse eitrig-hämorrhagische Gehirnhautentzündung bei Monate alten Dackeln, die neben entzündlichen Erkrankungen an den Körperorganen eine eitrig-hämorrhagische Rhinitis zeigten. Bakteriologisch wurden Bacillus pyogenes, Streptokokken

gefunden. MÉLINE berichtete über eine Basilar meningitis als Folge einer Coryza gangraenosa. Die hämatogene Entstehung spielt bei allgemein septischen und infektiösen Krankheiten eine Rolle. Eine vorwiegend hämorrhagische Meningitis wurde bei Milzbrand beobachtet. Metastatische eitrige Drusenmeningitis beim Pferde wurde von MATTERN beschrieben; in einem relativ hohen Prozentsatz kommen Gehirnhautentzündungen beim Schwein vor, die der Schweinepest, dem Schweinerotlauf, der Schweineseuche erlegen waren (BRUNSWILER, BÜRKI [2]). Gelegentlich wurden auch Gehirnabszesse beobachtet, deren Ausgangspunkt aus den einzelnen Mitteilungen nicht immer ersichtlich war (LOPATYNSKI, BÜRKI [2]).

Die epidemische Zerebrospinalmeningitis, epidemische Genickstarre des Menschen, hat bis jetzt in der Tierpathologie noch keine ähnliche Erkrankung gefunden.

SCHMIDT berichtete von einer kombinierten Schweif-Sphinkterlähmung beim Pferde, welche in einer „*chronischen Pachymeningitis spinalis*“ ihre Ursache hatte. Ein Trauma war für diesen Fall, welchem sich weiterhin eine Polyneuritis anschloß, wie für zwei weitere Fälle, die ebenfalls das Bild der Polyneuritis mit degenerativer Atrophie der Nervenfasern zeigten, das auslösende Moment. Nach ACKERKNECHT (1) soll die „*Pachymeningitis chronica fibrosa adhaesiva*“ bei Pferden ein ziemlich regelmäßiger Befund sein.

Unter *chronischer Leptomeningitis fibrosa* wird ein Krankheitsprozeß verstanden, welcher als Endzustand, als Ausheilungsstadium einer umschriebenen Gehirnhautentzündung imponiert. Als gewissermaßen eigene Erkrankung mit umschriebenen oder diffusen Verdickungen der weichen Häute wird sie auch beim Tier beobachtet. Vielleicht darf man Infektionskrankheiten ätiologisch hierfür in Betracht ziehen. Auch eine chronische Meningitis ventricularis, die durch bindegewebige Verdickung der Plexus, Ependymgranulationen ausgezeichnet ist, kennt man beim Tier (VERMEULEN [2], JOEST [13]). Beim Menschen sind solche Veränderungen bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, bei Tuberkulose, Lues bekannt. Relativ häufig werden sie bei der progressiven Paralyse beobachtet.

Eine von MARCHAND, PETIT und COQUOT beschriebene, mit schwarzen Verdickungen einhergegangene Erkrankung, welche das Halsmark und die Medulla oblongata umfaßte, wurde beim Hunde nach Staupe beobachtet. Es will fast scheinen, als ob diese Leptomeningitis bulbo-cervicalis chronica mit dem uns beim Menschen bekannten Bild der „*Pachymeningitis cervicalis hypertrophicans*“ (CHARCOT-JOFFROY) Ähnlichkeit hätte. Die produktiven entzündlichen Veränderungen in der Pia sollen bei dieser Erkrankung nach Ansicht mancher Autoren das Primäre sein und das Bindegewebe zwischen Arachnoidea und Dura neu bilden. Auch das klinische Bild, das durch die Abschnürung der

Nervenwurzeln, durch Kompression des Rückenmarks beherrscht wird, zeigt bei Tier und Mensch gewisse Ähnlichkeit. Eine umschriebene Pachymeningitis unbekannter Ätiologie zwischen Hals- und Brustabschnitt beim Pferd teilen PROUSE und FRITSCH mit.

2. Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Nach den sehr zahlreichen Mitteilungen und Untersuchungen zu urteilen, haben im Rahmen der Erkrankungen des Zentralnervensystems beim Tier die Gehirn- und Rückenmarksentzündungen das weitaus größte Interesse beansprucht. Sie sind zum Teil der Enzephalitis epidemica, der Poliomyelitis acuta des Menschen sehr ähnlich und stellen gewissermaßen selbständige, entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems dar.

Ein Grund dafür, daß man diesen Gehirn- und Rückenmarksentzündungen beim Tier eine vermehrte Aufmerksamkeit zuwandte, ist nicht zuletzt der vielfach seuchenhafte Charakter dieser Erkrankungen gewesen. Galt es doch erst die Krankheit zu kennen, in ihr Wesen einzudringen, nach ihren Ursachen zu suchen, wenn man sie verhüten, bessern oder heilen wollte.

Die Mehrzahl unserer Haustiere, die Laboratoriumstiere, Tiere, die zu Zuchtzwecken in Gefangenschaft gehalten werden, können an dieser Enzephalitis bzw. Myelitis erkranken. Wenn auch, um das hier schon vorwegzunehmen, das anatomische Krankheitsbild in der Art der entzündlichen Erkrankung, in der Ausbreitung und Lokalisation der entzündlichen Prozesse bei den Erkrankungen der verschiedenen Tierarten nicht übereinstimmt, so gehören sie doch einer sehr großen Gruppe an, in deren Ätiologie ultraviolette Viren das Feld beherrschen. Wir sind natürlich geneigt, wenn wir bei verschiedenen Tierarten Ähnlichkeiten im anatomischen Befund der Erkrankung vorfinden, noch engere verwandtschaftliche Beziehungen anzunehmen. Wir wollen uns aber dabei doch vor Augen halten, daß, um mit SPIELMEYER (5) zu sprechen, die Ähnlichkeit krankhafter anatomischer Zustandsbilder nichts über die unbedingte Gleichheit der Krankheitsursachen aussagt. Mit Recht weist JAHNEL darauf hin, daß wir weder Aussehen, Größe, noch biologische Eigenschaften dieser hier anzunehmenden Ultramikroben kennen, die nicht zuletzt eben doch das Maß der reaktiven Veränderungen in dem befallenen Organ im Rahmen der Leistungsfähigkeit des Organismus beeinflussen.

Die neuesten Mitteilungen über einen großen Teil der hier zu besprechenden Krankheiten sind von O. SEIFRIED (2). Wir haben eine zusammenfassende Übersicht über „die Pathologie neurotroper Viruskrankheiten der Haustiere“ vor uns, die mehr als dies bis jetzt geschehen ist, die vergleichende Betrachtung in den Vordergrund stellt, indem sie auch die Beziehungen zu der Enzephalitis des Menschen, der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit, klarlegt.

Ich möchte aber im folgenden nicht nach den hier angegebenen Klassifizierungsprinzipien die bisher bekannten Befunde aufführen, sondern zunächst, ohne die Absicht vergleichbare Gesichtspunkte in den Vordergrund zu stellen, die Krankheiten nach den einzelnen Tierarten besprechen. Hierzu gehören natürlich auch dann die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bekannter Ätiologie. Es will mir fast scheinen, als ob wir über das Wesen vieler dieser Krankheiten gerade vom anatomischen Standpunkt aus noch zu wenig wissen, um vergleichende pathologische Studien betreiben zu können.

Ich beginne mit den *Spontanenzephalitiden der Laboratoriumstiere*. Sie sind in der letzten Zeit Gegenstand eingehender Betrachtung gewesen. Wir verfügen heute schon über ein Werk, welches „die Pathologie der Spontanerkrankungen der Laboratoriumstiere“ behandelt, in welchem OSTERTAG die Erkrankungen des Zentralnervensystems bearbeitet hat.

Die *Spontanenzephalitis des Kaninchens* beanspruchte in den letzten Jahren das Interesse zahlreicher Forscher. Man kennt eine Spontanenzephalitis und eine Enzephalitis, die im Verlauf von allgemeinen infektiösen Krankheiten vorkommt. Viele, sich teils ergänzende, sich teils widersprechende Mitteilungen (Literatur bei OSTERTAG [2]) über die prozentuale Häufigkeit der Enzephalitis in den Laboratoriumsbeständen der Institute verschiedener Länder haben jedenfalls die Beurteilung experimenteller Übertragungsversuche zurückhaltender und vorsichtiger gestaltet. Nicht nur für die Enzephalitis epidemica, die Poliomyelitis und verwandte, ätiologisch noch unbekannte Erkrankungen — z. B. die von FLEXNER beschriebene australische X-Krankheit —, sondern auch für experimentelle Übertragungen anderer Erkrankungen, wie die experimentelle Kaninchensyphilis, ist die Auswertung der Versuche erschwert. (Experimentelle Kaninchensyphilis, experimentelle Studien des Metaluesproblems usw.: PLAUT, MULZER und NEUBÜRGER, NEUBÜRGER [2, 3], SUJESSAREW und FINKELSTEIN, NEUMANN, HOFF und POLLAK, PFANNENSTIEL, JAHNEL: [Literatur] Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von JADASSOHN XVII, 1929.) Eine besondere Aufmerksamkeit verdient die enzootische Enzephalitis des Kaninchens (SEIFRIED [1], PETTE, BALO und GAL u. a.). Als ihr Erreger ist das „Encephalitozoon cuniculi“ bekannt. Man fand diesen Erreger auch beim Kaninchen in der Niere. SMITH und FLORENCE beobachteten z. B. eine Spontanephritisepidemie bei jungen Kaninchen. Man hat erwogen, ob nicht die Parasiten von den Nieren aus, als ihrem gewöhnlichen Sitz, unter gewissen Umständen in das Gehirn gelangen.

WRIGHT und CRAIGHEAD beschrieben infektiöse Rückenmarkslähmungen bei jungen Kaninchen. Bei mißlungenen Übertragungsversuchen der Poliomyelitis auf Kaninchen und Meerschweinchen trat unter jungen Kaninchen eine Lähmungserkrankung auf, welcher anatomisch

eine Zerstörung der Nervenzellen des Rückenmarks entsprach. Als Erreger wurde ein Mikroorganismus nachgewiesen, welcher wahrscheinlich „ein Zwischenstadium in der Lebensgeschichte eines protozoischen Parasiten“ darstellt.

Pathologisch-anatomisch ist nach den bisherigen Untersuchungen (SEIFRIED [1] u. a.) diese Kaninchenenzephalitis durch perivaskuläre Rundzelleninfiltrate, durch meist an das Gefäßsystem gebundene, entzündliche Granulome als dem häufigsten Fundort des Enzephalitozoons, durch lymphozytäre Infiltrate in den Meningen charakterisiert. Für die vergleichende Pathologie scheinen neuere Mitteilungen von OSTERTAG über bisher nur sporadisch aufgetretene entzündliche Erkrankungen des Lendenmarks und auch des peripheren Nerven beim Kaninchen von Interesse zu werden. Ich vermute bei dieser Beschreibung gewisse Analogien mit ähnlichen Erkrankungen anderer Tiere, zumal auch noch mit größter Wahrscheinlichkeit ein filtrierbares Virus als Erreger für diese Erkrankungsform angenommen werden darf.

Um eine Granulomenenzephalitis scheint es sich auch weiterhin bei den in der Gefolgschaft von Allgemeinerkrankungen des Kaninchens (Darmcoccidiose, hämorrhagische Septikämie, Rhinitis contagiosa) auftretenden Gehirnentzündungen zu handeln. Die Veränderungen treten aber auch im Kaninchengehirn auf, wenn intrazerebral das Virus der BORNASCHEN Krankheit, der Tollwut, der Hundestaupe verimpft worden ist. Einmal ist auch nach intraspinaler Pferdeseruminfektion ein derartiger Befund erhoben worden. Das Bestehen eines einheitlichen Agens, das latent im Kaninchenorganismus weilt, das durch exogene oder endogene Reize erst pathogen wird, ist nach SEIFRIEDS (1) Meinung anzunehmen, wenn man für die Einheitlichkeit der histologischen Befunde nach einer Erklärung sucht. Auch das Pathogenwerden physiologischer Saprophyten bei experimentellen Arbeiten am Zentralnervensystem (LEWY und TIEFENBACH) sei noch erwähnt.

Anschließend möchte ich noch auf einige Arbeiten, welche die *experimentelle Herpesenzephalitis* behandeln, hinweisen. Auch diese Erkrankung gehört zu jenen Gehirnentzündungen, bei welchen ein ultraviolettes, filtrierbares Virus ätiologisch in Frage kommt. Ich nenne die Arbeiten von STEINER und v. STAHR, LAUDA, SCHÖNBORN, ZDANSKY, welche sich vorwiegend mit der Anatomie der Herpesenzephalitis des Kaninchens beschäftigt haben. Der menschlichen Enzephalitis waren klinisch und anatomisch die subakuten und chronischen Formen der experimentellen Herpesenzephalitis beim Kaninchen am ähnlichsten. Sie waren durch Verabreichung eines abgeschwächten Virus oder durch teilweise Immunisierung erreicht worden (FANO und PERDRAU). Über die auch bei dieser Erkrankung gefundenen Kerneinschlüsse geben die Arbeiten von GOOD-PASTURE Aufschluß. Für die vergleichende Bewertung dieser Einschlusskörperchen ist es interessant zu bemerken, daß bei Herpesimpfung

in das Corpus luteum graviditatis (frühes Stadium) nach 24 Stunden Einschlüsse zu beobachten sind, welche jenen in den Ganglien und Gliazellen gleichen. Über die Infektionsmöglichkeit mit Herpes virus, über die Infektionswege werden wir durch die Mitteilungen des eben genannten Autors orientiert. JAHNEL und ILLERT berichteten über Liquoruntersuchungen bei der experimentellen Herpesenzephalitis des Kaninchens.

Neben Gehirnentzündungen, die in der Folge von Allgemeinkrankheiten (Diplokokkenpneumonie [OSTERTAG (2)], Coccidiosen) entstehen, spielt die 1911 von RÖMER erstmalig beschriebene *Meerschweinchenlähme*, ferner die *Meerschweinchenpest* für die vergleichende Pathologie eine Rolle. RÖMER bezeichnet die Meerschweinchenlähme als eine Meningo-Myeloenzephalitis infiltrativa (lymphatischer Typus) und stellte sie, weil die Prozesse vorwiegend in der grauen Substanz des Zentralorgans lokalisiert sind (Lumbalmark, Medulla oblongata), der Kinderlähmung des Menschen vergleichend gegenüber. STEINMETZ und LERCHE trennten die Meerschweinchenlähme von der Meerschweinchenpest scharf ab. BERGE, RAEBIGER betrachteten beide Erkrankungen als zusammengehörig.

Die Spontanneurotropie des Herpesvirus bei der experimentellen Übertragung auf das Meerschweinchen wird uns durch die Beobachtungen von ROSE, WALTHARD vermittelt. Die Autoren teilen auch die morphologischen Veränderungen an den peripheren Nerven und im Rückenmark mit.

Histologische Befunde von Gehirnveränderungen beim Meerschweinchen nach Infektion mit dem Bazillus „Weil Felix“ erfahren wir durch die Untersuchungen von FRIEDBERGER und SCHRÖDER. Über die Befunde am Zentralnervensystem bei experimenteller Übertragung bei Fleckfieber auf Meerschweinchen werden wir durch die Untersuchungen von HACH in Kenntnis gesetzt. Die Veränderungen sind in der Lokalisation von der des Menschen verschieden. Der Hirnstamm war meist am stärksten befallen. Geringere Veränderungen zeigten sich in der Großhirnrinde und im Ammonshorn, am wenigsten in der Medulla oblongata und im Rückenmark (BREINL und SINGER, DAWIDOWSKY [anatomische Veränderungen bei experimentellem Fleckfieber des Kaninchens]).

Die von HUTYRA beschriebene infektiöse Bulbärparalyse bei Ratten wird von OSTERTAG (2) wegen des nicht ganz übereinstimmenden Symptomenbildes etwas angezweifelt. OSTERTAG (2) hat das Zentralnervensystem von Ratten, welche einer infektiösen Lähmung erlegen waren, untersucht.

Bei der *Maus* wird das anatomische Bild der Spontanenzephalitis wiederum häufiger angetroffen, ohne daß klinische Symptome vorhanden zu sein brauchen. Unter 141 histologisch untersuchten Mäusegehirn-

nen wurden 25mal im Gehirn, in den Meningen perivaskuläre, fokale, subependymäre, lymphozytäre Infiltrate angetroffen. Frei oder in den Makrophagen infiltrierter Gebiete fanden die Autoren Gebilde, die von dem Enzephalitozoon cunuculi (COWDRY and NICHOLSON, WRIGHT and CRAIGHEAD, DÖRR, ZDANSKY, LEVADITI) nicht zu unterscheiden sind.

Im Verlauf der Muriseptikusinfektion, von Ekzemen mit und ohne Abszessen werden bisweilen Meningoenzephalitiden beobachtet, welche mit Nekrosen des nervösen Parenchyms einhergehen. OSTERTAG hat degenerative Erkrankungen der Ganglienzellen der Rinde, der kleinen Striatumzellen in Mäusegehirnen gesehen. Als Ursachen hierfür können Toxine in Betracht kommen, die mit der Injektion von Schweinerotlaufserum (zu Prüfungszwecken) das Zentralnervensystem schädigen.

Beim *Geflügel* sind zwei uns besonders interessierende Arten von entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems bekannt: die disseminierte, nicht eitrige Enzephalitis bei der *Hühnerpest* und die *Geflügellähme* oder *infektiöse Paralyse der Hühner*. Auf die bei Allgemeinerkrankungen (Wurm-, Coccidienerkrankungen, Ernährungsstörungen, Vitaminmangel) beobachteten Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems sei hingewiesen.

Die Untersuchungen über die *Hühnerpestenzephalitis* wurden von ROSENTHAL, SCHIFFMANN, v. PROWAZEK, JOEST (1), ERDMANN, PFENNINGER und FINK u. a. ausgeführt. Man erkannte im anatomischen Bild lymphozytäre, plasmazelluläre, perivaskuläre Infiltrate, gliöse Wucherungen um kleine Erweichungs- und Nekroseherdchen, degenerative Ganglienzellveränderungen. Eine Bevorzugung bestimmter Gehirnabschnitte ist bis jetzt noch nicht gefunden worden. JOEST glaubte die graue Substanz sei mehr befallen. In der Mehrzahl der Fälle aber wurde eine diffuse Ausbreitung der entzündlichen Prozesse im Mark und in der Rinde gesehen. Die sogenannten KLEINE-SCHIFFMANNschen Einschlußkörperchen (Hühnerpestkörperchen) sind nach der allgemeinen Ansicht Kerndegenerationsprodukte (OTTOLENGHI), jedenfalls für die Hühnerpest unspezifische Produkte (GERLACH-MICHALKA u. a.). Experimentelle Übertragungsversuche waren vorwiegend wieder nur auf Vögel möglich und erzeugten bei Hühnern und Gänsen auch septikämische Krankheitszustände. Über die scheinbar nur unter bestimmten Umständen mögliche Übertragung (Anwesenheit von Ektoparasiten) orientieren die Untersuchungen von DÖRR und PICK, DÖRR und ZDANSKY.

Die infektiösen Paralysen der Hühner, welche in vielen Ländern, wenn auch unter anderer Bezeichnung beobachtet worden sind, stellen nach SEIFRIED (2) ein mehr oder minder „einheitliches, wohl charakterisiertes Krankheitsbild“ dar. (In Österreich bekannt als „MAREKSche Geflügellähme“, in Deutschland als „Polyneuritis interstitialis chronica“, in Holland als „Neuromyelitis gallinarum“, in Amerika als „Neuritis des

Huhnes“, als „Neurolymphomatosis“, in Afrika als „leg-weakness in poultry“.) Entzündliche Prozesse in Form lymphozytärer, perivaskulärer Infiltration wurden vorwiegend an den peripheren Nerven und im Rückenmark angetroffen. Die schon grobanatomisch sichtbaren tumorartigen Verdickungen und graue Verfärbung der peripheren Nerven werden durch degenerative Veränderungen am nervösen Parenchym, durch Wucherungen des ekto- und mesodermalen Gewebes bedingt. Weniger oft ist das Gehirn verändert, wenn nicht die neuesten Untersuchungen von SEIFRIED (3) darauf hinweisen, daß die Lokalisation der entzündlichen Prozesse Schwankungen unterworfen ist. Experimentelle Übertragungsversuche auf andere Hühner waren bisher nur vereinzelt möglich. Damit war aber auch der Beweis der infektiösen Natur dieser Erkrankung erbracht. Positive Übertragungen sind bei der von SEIFRIED (2) beschriebenen Krankheit gelungen, welche deswegen vielleicht als eine modifizierte Form der Geflügellähme anzusprechen ist oder auch eventuell durch ein abgeschwächtes Hühnerpestvirus hervorgerufen wurde.

Von den Autoren, welche sich mit der Erforschung der Geflügellähme befaßt haben, seien vor allem MAREK, v. D. WALLE und WINKLER-JUNIUS, DOYLE (1), PAPPENHEIMER, DUNN und CONE, DOBBERSTEIN und HAUPT, THOMAS (2), SEIFRIED (2) genannt. Für ALWIN, PAPPENHEIMER scheint aber die Pathologie der Geflügellähmung noch nicht recht geklärt zu sein. Neben den schon geschilderten Veränderungen am peripheren und zentralen Nervensystem fanden sich auch in den Körperorganen tumorartige, lymphoidzellige Infiltrate, und weiterhin machte der Nachweis infiltrativ entzündlicher Prozesse auch im Zentralnervensystem gesunder Tiere die Bewertung der Befunde zweifelhaft.

Über eine epidemische Enzephalitis, die in einer Fuchsfarm ausgebrochen war, berichteten: R. G. GREEN, B. B. GREEN, ZIEGLER, DEWEY, SHILLINGER, LEVADITI. Die akut einsetzende Erkrankung führte unter Konvulsionen und Lähmungserscheinungen in kürzester Zeit zum Tode. In einer ihrer Mitteilungen berichteten sie über eine Mortalität von 15 bis 20 vH, die bei experimenteller Übertragung auf das Dreifache stieg. Histologisch wurden in den Meningen, im Gehirn — ohne Angaben über die Verteilung — perivaskuläre Infiltrate, welche auch teilweise leukozytärer Natur waren, kapilläre Blutungen gefunden.

Entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems sind beim *Hund* als *Tollwut* (*Lyssa*) und als *Hundestaupeenzephalitis* bekannt.

Über die *Tollwut* liegen zahlreiche sehr eingehende Untersuchungsergebnisse vor, zum Teil auch in monographischer Darstellung (KRAUSGERLACH-SCHWEINSBURG). Die pathologische Anatomie und Histologie dieser Erkrankung hat durch die Anwendung spezieller Untersuchungsmethoden bemerkenswerte Bereicherungen erfahren. Wenn ich nur auf die in neuerer Zeit erschienenen Arbeiten von GALLEGO, PAUL und

SCHWEINSBURG, SEIFRIED und SPATZ, PAUL, SCHÜKRI und SPATZ, SPATZ, SLOTWER hinweisen darf. Die Lyssa ist eine nicht eitrige Enzephalitis, bei der sich neben den bekannten infiltrativ entzündlichen Veränderungen degenerative Veränderungen der Ganglienzellen und ausgesprochen proliferative Vorgänge am gliösen Element abspielen. Pathognomisch sind für die Lyssa die bekannten NEGRISCHEN Körperchen. Sie kommen hauptsächlich in den Ganglienzellen des Ammonshorns vor, wurden aber auch in den Purkinjezellen, Pyramidenzellen des Großhirns, in den Ganglienzellen der Brückenkerne, des verlängerten Marks, in den Zerebrospinalganglien beobachtet. Über das Wesen der Einschlußkörperchen sind die Akten noch nicht geschlossen. SEIFRIED (2) gibt in seinem Bericht eine übersichtliche Zusammenstellung, welche die von den einzelnen Autoren angenommene verschiedenartige Bewertung der Negrikörperchen vor Augen führt.

Nach JOEST (1) ist mit Vorliebe das Rückenmark und die Medulla oblongata erkrankt, als jenen Gebieten des Zentralnervensystems, welche durch die peripheren Nerven mit der Infektionseintrittsstelle (Bißstelle) in Verbindung stehen. Der neurogene Entstehungsmodus wird allgemein angenommen, wofür auch experimentelle Untersuchungen, z. B. von GOOD-PASTURE (2) u. a., Beweise erbrachten. KOCH (1) glaubte an eine primäre Infektion des Zentralnervensystems auf dem Blutweg. Es liegen auch nach Untersuchungen von HERRMANN Beobachtungen vor, welche eine plazentare Übertragung des Virus, das hierbei scheinbar abgeschwächt wird, möglich erscheinen lassen. Über die Ausbreitung der entzündlichen Veränderung der menschlichen Lyssa sind wir erst durch die Arbeiten der neueren Zeit (KLARFELD, SCHÜKRI und SPATZ, LÖWENBERG, MARINESCO, PENTSCHEW u. a.) dahin orientiert worden, daß das Mittelhirn, besonders die Substantia nigra, in hervorragendem Maße befallen sind. Dieser Ausbreitungstypus hat die Zusammengehörigkeit der Enzephalitis epidemica, der zerebralen Form der Poliomyelitis, des Menschen, der BORNASCHEN Krankheit mit der Lyssa erkennen lassen (SEIFRIED und SPATZ). Ob diese Lokalisation der entzündlichen Erkrankung auch bei der Lyssa des Tieres zutrifft, werden weitere Untersuchungen erst ergeben müssen. Experimentelle, in den verschiedensten Variationen ausgeführte Übertragungsversuche liegen sehr zahlreich vor (Literatur bei SEIFRIED [2]). Bemerkenswert ist die von NICOLAU, DIMANCESCO-NICOLAU und GALLOWAY (1) festgestellte zentripetale und zentrifugale neurogene Ausbreitungsweise. Auch hier sind Parallelen mit der Ausbreitungsweise des Virus bei der BORNASCHEN Krankheit zu erkennen. Hier wie bei der Lyssa wurde die Anwesenheit des Virus im peripheren und viszeralem Nervensystem nachgewiesen, das auch dann als der Sitz des Virus anzunehmen sein wird, wenn die experimentelle Übertragung von Organteilen (Glaskörper, Kammerwasser, Tränendrüse, Speicheldrüse, Pankreas, Niere usw.)

zu positiven Ergebnissen geführt hat (DE VASSEUR, DA COSTA, BABES u. v. a.).

Sehr zahlreich sind auch die Arbeiten, welche über die pathologische Anatomie und Histologie, über die experimentelle Pathologie der *nervösen Staupe* des Hundes vorliegen. Nach den ersten Untersuchungen von DEXLER und CERLETTI, JOEST wurde diese infektiöse Erkrankung des Hundes als eine Enzephalomyelitis mit vorwiegend lymphozytären, perivaskulären Infiltraten, Veränderungen an den Ganglienzellen, meist produktiven Prozessen der Glia und mit Einschlußkörperchen in den Ganglienzellen beschrieben. In späteren Untersuchungen (KANTOROWICZ und LEWY, PUGH, DUNKIN und LAIDLAW, PERDRAU und PUGH u. v. a., weitere Literatur siehe SEIFRIED [2]) wurden diese Befunde im wesentlichen bestätigt. Die Histopathologie ist besonders durch die Untersuchungen der spanischen Autoren RIO DE HORTEGA, GALLEGO erweitert worden. Wir erfahren Neues über die hyperplastischen Veränderungen der Mikroglia (Hortegazellen), über die regressiven Prozesse der Neuroglia, über die Läsionen der Nervenzellen, über argentaffine, hyaline Einschlüsse in den Zellen des Ammonshorns, in den Pyramidenzellen der Gehirnrinde, welche den Staupekörperchen ähnliche Gebilde darstellen. Über die Bedeutung dieser Einschlußkörperchen, die schon ihrer Form wegen als keineswegs einheitliche Gebilde geschildert werden, sind die Meinungen noch recht geteilt (STANDFUSS, BABES, BENJAMIN, SCHIEBEL, BOHNDORF u. a.). SANFELICE sah diese Einschlußkörperchen nicht nur im Zentralnervensystem, sondern auch in den Lungen, in der Bindehaut und in anderen Organen. Auch wurden sie in den Organen von mit Erfolg infizierten Igel nachgewiesen. Eine pathognomonische Bedeutung, so wie sie die Negrikörperchen für die Lyssa haben, scheint ihnen jedenfalls nicht zuzukommen. Das von KANTOROWICZ und LEWY als möglicher Erreger der Staupe gefundene „Enzephalitoozon canis“ wurde als solcher abgelehnt. Es kann aber scheinbar diesem protozoenartigen Gebilde die Rolle des Virusträgers zufallen, wie LEWY aus Übertragungsversuchen geschlossen hat.

Die entzündlichen Veränderungen sind an keine bestimmten Gebiete des Zentralnervensystems gebunden. Es ist eine diffuse Enzephalitis, welche der nervösen Staupe nach dem pathologisch-anatomischen Befund ein uncharakteristisches Gepräge verleiht. Trotz der Unstimmigkeiten im pathologisch-anatomischen Bild (KUTTNER, SEIFRIED) gegenüber der Enzephalitis epidemica des Menschen wurden nach den klinischen Befunden Ähnlichkeiten zwischen diesen beiden Erkrankungen erkannt, LEWY und Mitarbeiter (2), PUGH (1), LEWY sahen nahe Beziehungen der Hundestaupe zur Poliomyelitis. KANTOROWITZ verglich die Staupe mit der Gehirngrippe des Menschen, LINDEMANN wiederum machte auf die Schwierigkeiten aufmerksam, welche in der Unterscheidung der Tollwut von der nervösen Form der Hundestaupe nach klini-

schen und anatomischen Gesichtspunkten besteht; auch bei der Staupe könnten einmal Negrikörper vorkommen. Für SEIFRIED (2) dagegen ist der vollkommen anders lautende pathologisch-anatomische Befund, die nicht ausschließliche Neurotropie des Hundestaupevirus, welche die Staupeenzephalitis zu einer Teilerkrankung einer Allgemeininfektion stempelt, ein Moment, keine verwandtschaftlichen Beziehungen mit der Enzephalitis epidemica, der Poliomyelitis und der Lyssa anzuerkennen. Mit größter Wahrscheinlichkeit darf man auch bei der nervösen Staupe eine Ausbreitung des Virus auf dem Weg der Nerven annehmen (LEWY). GMELIN (1) erkannte, die Ansichten DEXLERS (2) bestätigend, eine exquisite Neurotropie des Virus, wenn er von einer Panneuritis, von degenerativen Veränderungen der peripheren Nerven berichtete.

Experimentell hervorgerufene Staupe beim Frettchen haben gezeigt, daß der entzündliche Prozeß auch vollkommen fehlen kann und daß nur degenerative Veränderungen am nervösen Parenchym das pathologisch-anatomische Bild beherrschen. Welche Analogien (PERDRAU und PUGH) sich hieraus zu den akuten mit Entmarkung einhergehenden disseminierten Enzephalitiden mit einer allgemein infektiösen Ätiologie und noch weiter eventuell mit den disseminierten Sklerosen beim Menschen aufstellen lassen, müssen weitere Untersuchungen noch ergeben. Ich verweise hier auf die geschilderten mit Sklerose einhergehenden Erkrankungen beim Affen. Solche Befunde scheinen mir als Beiträge zur Klärung der Pathogenese der diffusen und disseminierten Sklerosen nicht unwichtig.

WRIGHT teilte noch eine „infektiöse Meningoenzephalitis beim Hunde“ mit, die in vielem an die Staupe erinnert. Die Ätiologie ist unklar. Nicht nur das Zentralnervensystem, sondern auch andere Organe des Körpers sind erkrankt, wobei neben entzündlichen Infiltraten auch Blutungen im Gehirn das pathologisch-anatomische Bild beherrschen.

Schließlich sei noch auf eine ätiologisch und anatomisch noch völlig unklare Erkrankung beim Hund hingewiesen, die ich wegen ihres scheinbaren epizootischen Charakters diesem Abschnitt anfügen möchte. Die Autoren berichten von einer sogenannten „Schreckkrankheit“ oder „Pseudoepilepsie“, von „Angstneurose“, einer „fright disease“, einer „Hysterie“, einer „epizootischen Hysterie“, einer „spezifischen Hysterie“ des Hundes. Wahrscheinlich handelt es sich, wenigstens den klinischen Erscheinungen nach, um ein und dasselbe Krankheitsbild. Wie BRUMLEY berichtete, war diese Erscheinung bis 1920 in den Südstaaten, später auch in den Nordstaaten Nordamerikas aufgetreten, wohin sie nach Angaben von SEWELL eingeschleppt worden war (KLARENBECK, GRIFFIN, HOBDAY, SMYTHE, AXEL, BRUMLEY [1], GRAY). Anatomisch fand EYRE uncharakteristische Befunde im Gehirn und Rückenmark, nur einmal konnten Veränderungen in den Rindenzellen nachgewiesen

werden. Von manchen Autoren wird auch Helminthiasis als Ursache dieser Reflexepilepsie angenommen. KUBESCH stellte ihr eine Beobachtung epileptiformer Anfälle bei Coccidienruhr der Rinder an die Seite.

Bei den entzündlichen Erkrankungen der Meningen und den Zirkulationsstörungen des Zentralnervensystems und seiner Häute habe ich die Beobachtung erwähnt, daß nicht allzu selten entzündliche Veränderungen, Blutungen im Zentralnervensystem bei der *Schweinepest*, der *Schweineseuche* gesehen worden sind (BRUNSCHWILER, BÜRKI). Unter diesen noch nicht sehr eingehend studierten Erkrankungen des Zentralnervensystems beim Schwein darf nach neueren Untersuchungen (HUGUENIN, SEIFRIED [2]) eine bestimmte Erkrankungsform, nämlich die *Virus-schweinepest* (*Hogcholera*) herausgegriffen werden. SEIFRIED (2) schilderte die Histopathologie dieser Erkrankung, die er an experimentell infizierten Schweinen in Amerika ausgeführt hat. Nach den bisherigen Ergebnissen handelt es sich um eine meist diffus ausgebreitete Encephalomyelitis lymphocytaria, die nach der Ansicht SEIFRIEDS weitgehende Ähnlichkeit mit der eben geschilderten Staupeenzephalitis des Hundes besitzt.

Eine besonders bei jungen Schweinen seuchenhaft vorkommende Meningoenzephalomyelitis hat DOYLE (2) beobachtet. Rundzelleninfiltrate waren in den Gehirnhäuten in meist perivaskulärer Anordnung im Gehirn und Rückenmark zu sehen, das Rückenmarksgrau erschien bevorzugt befallen zu sein. Die Erkrankung zeigte bei einem Ausbruch eine Mortalität von 65 vH. Die bakteriologische Untersuchung des Gehirns ergab in Reinkultur einen *Streptococcus lanceolatus*, welcher dem FRÄNKEL'schen *Pneumococcus* ähnlich war.

WEHRBEIN faßte eine bei jungen Schweinen aufgetretene Lähmung, die vorwiegend die hinteren Körpergegenden befiel, als eine Polyneuritis parenchymatosa auf. GOLDBERG nahm in ähnlichen Fällen einen Mangel an Vitamin C als auslösende Ursache der Nervenerkrankung an, weil er bei der histologischen Untersuchung die hauptsächlichsten Veränderungen an den Knochen auffinden konnte.

Die *Bornasche Krankheit des Schafes* oder die *enzootische Enzephalomyelitis* hat nach den bisherigen Untersuchungen von BECK (1, 2), BECK und FROHBÖSE nächste Beziehungen zu der ebenso genannten Erkrankung des Pferdes. Das gehäufte Auftreten in derselben Gegend spricht für eine gemeinsame Ursache. Die erfolgreichen Übertragungsversuche von Gehirnemulsion kranker Pferde auf Kaninchen und Meerschweinchen, die unter demselben Bild erkrankten, wie wenn sie mit dem Material spontan erkrankter Schafe geimpft worden waren und schließlich die gelungene Übertragung vom Pferd über das Kaninchen auf das Schaf sprachen für die Identität dieser beiden Erkrankungen. Schließlich hat eine erzeugte kreuzweise Immunität beim Kaninchen die Be-

weiskette geschlossen (BECK und FROHBÖSE; BERGER; ZWICK, SEIFRIED und WITTE, u. a.).

Anatomisch zuerst von OBERNDORFER als nicht eitrige, lymphozytäre Enzephalitis mitgeteilt, wurde dieser Befund in den nachfolgenden Untersuchungen bestätigt. JOEST (7) berichtete über eine vorwiegende Lokalisation des entzündlichen Prozesses in der Brücke. Die Bevorzugung der Großhirnrinde des Riechhirns, des Nucleus caudatus, des Ammonshorns und der Vierhügel ist von BECK (1, 2) festgestellt worden. SPIEGEL (2) beschrieb als Sitz der Veränderungen die Meningen, hauptsächlich in der Tiefe der Sulci, das Großhirn unter teilweiser Bevorzugung der grauen Substanz, das Zwischenhirn (Thalamus), das Mittelhirn (Vierhügel, Pedunculi). In geringerem Maße waren verlängertes Mark, Kleinhirn und Halsmark befallen. BECK (2) gelang es, auch in den Ganglienzellen des Ammonshorns Einschlußkörperchen aufzufinden, wie sie bei der Bornaschen Krankheit der Pferde bekannt sind. Auch die Veränderungen am peripheren und viszeralen Nervensystem sind bei dieser Erkrankung des Schafes dieselben wie bei der Bornaschen Krankheit des Pferdes (NICOLAU und GALLOWAY [3]).

MOUSSU und MARCHAND haben in Frankreich eine infektiöse Erkrankung des Zentralnervensystems der Schafe beschrieben, die in manchem von der eben geschilderten Encephalitis abweicht. Sie sprechen von einer diffusen Meningoenzephalitis, die sich durch ihren mit zerebralen Symptomen und Ausfallserscheinungen einhergehenden akuten Verlauf auszeichnet. Anatomisch sind die besonders ausgesprochenen Infiltrate in den Meningen, im Rückenmark, im Kleinhirn, in der Medulla oblongata, in den Stammganglien hervorzuheben, während im Großhirn diese Veränderungen zurücktreten. Die Ganglienzellen des Rückenmarks sind am stärksten befallen, auch Granulome von gummöser Beschaffenheit, endarterielle Prozesse mit Verstopfungen der Gefäßlichtungen finden sich aufgezeichnet.

Ob eine bei Lämmern beobachtete Paraplegie Beziehungen zu den geschilderten Enzephalomyelitiden hat, ist nicht festzustellen. BARRAT, der dies mitteilte, erschien eine ungünstige Beschaffenheit des Futters als Ursache der Erkrankung wahrscheinlicher. Bei einer seit vielen Jahren in Europa bekannten Schafkrankheit, der sogenannten „Traberkrankheit“ wurde früher „Sarkocystis tenella“ als Erreger angenommen. STOCKMANN, STEWART lehnten dies ab. Sie konnten in fortgeschrittenen Fällen im unteren Zervikalmark, in der Hals- und Lendenanschwellung des Rückenmarks schwere Veränderungen an den Nervenzellen finden, auch Zelleinschlüsse, die den Negrischen Körperchen ähnlich waren, wurden gesehen. Damit gewinnt diese Erkrankung wieder nähere Beziehungen zu den Gehirn- bzw. Rückenmarksentzündungen.

Über ein in Europa nicht bekanntes, den Ziegen eigentümliches, ansteckendes Leiden berichtete EMOTO. Die „Lendenparalyse der Ziege“

nimmt nach seiner Auffassung pathologisch-anatomisch eine Sonderstellung unter den Formen menschlicher und tierischer Gehirn- und Rückenmarksentzündungen ein. Es wurden aus der Schweiz nach Japan eingeführte edelrassige Tiere ohne Unterschied des Alters und des Geschlechtes jedes Jahr, meist zu Beginn des Herbstes, in der Tiefebene von Tokio von dieser epidemisch auftretenden Krankheit befallen. Regelmäßig wurde eine besonders ventral ausgeprägte Leptomeningitis spinalis (motorische Lähmungen), Degeneration von Nervenfasern und Ganglienzellen, Glia- und Gefäßwucherungen in etwa 5—6 Segmente umfassenden Herden angetroffen. Die Halssegmente waren am häufigsten befallen. Das Bild der Meningoenzephalitis wurde vorwiegend an der Basis und in der weißen Substanz um die Ventrikel beobachtet. Im Liquor, Gehirn und Rückenmark wurde als Erreger ein „Streptococcus paralysis lumbares caprinae“ (EMOTO) nachgewiesen, der auf Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen überimpft in nur geringem Maße pathogen war.

Beim *bösartigen Katarrhalfieber des Rindes* wurden von DOBBERSTEIN (5), GLAMSER (2) Veränderungen im Zentralnervensystem beschrieben, die keine Hinweise einer Zusammengehörigkeit mit der Bornaschen Krankheit des Pferdes und des Schafes ergaben (DOBBERSTEIN [2]). Ähnlichkeiten bestehen mit der bei der Rinderpest festgestellten Enzephalitis, die auch in experimentellen Versuchen an Kälbergehirnen von DOBBERSTEIN und MASHAR, DOBBERSTEIN (2), JOHANNES und UWEIS, MASHAR studiert wurden. SEIFRIED (2) hat berechtigte Zweifel, die enzootische Enzephalitis — eine von MOUSSU beschriebene Krankheit des Rindes — der Bornaschen Erkrankung gleichzustellen. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind nach den bisherigen Untersuchungen (R. MOUSSU, ERNST und HAHN, P. MEYER) in keiner Weise einheitlich, auch haben die experimentellen Untersuchungen (MOUSSU) unsere Kenntnisse über diese Erkrankung nicht wesentlich gefördert. Mögliche Beziehungen zur Bornaschen Krankheit und der enzootischen Enzephalitis des Rindes sind nach den Untersuchungsergebnissen von ERNST und HAHN wieder mehr in den Bereich der Wahrscheinlichkeit gerückt worden.

Rückenmarkslähmungen wurden bei Rindern in Texas beobachtet. Die Ursache blieb unbekannt (KINSLEY). Ätiologisch nahmen DONATIEN und BOSSALUT für eine von ihnen beobachtete akute Enzephalitis bei Rindern ein neurotropes Virus an, welches der Enzephalitis, der Poliomyelitis des Menschen ähnlich sein müßte. MATHEWS hielt eine Enzephalitis bei Kälbern für ein infektiöses Leiden. Die Annahme, daß es sich um Vergiftung durch verdorbenes Silofutter handeln könnte, wurde abgelehnt. Vorwiegend im verlängerten Mark wurden entzündliche Prozesse gefunden.

Die weitaus am eingehendsten erforschte entzündliche Erkrankung

des Zentralnervensystems ist die *Bornasche Krankheit*, die „enzootische Enzephalomyelitis des Pferdes“. Schon seit langem ihrem klinischen Bild nach bekannt, wurde die Seuche 1900 durch DEXLER (1) als eine Enzephalitis erkannt. Aus den Untersuchungen von ZWICK (1, 2) wissen wir, daß die Erkrankung in den ersten Monaten des Jahres beginnt, gegen Ende des Frühjahres und im Sommer ihren Höhepunkt erreicht, um dann wieder zurückzugehen. Die Rasse, das Alter, das Geschlecht sind ebensowenig von Einfluß auf das Auftreten der Erkrankung wie eventuell anzunehmende bestimmte geographische oder geologische Verhältnisse.

Im Vordergrund des sehr mannigfaltigen klinischen Symptomenbildes stehen Bewußtseinsstörungen, Schlafsucht, motorische Erscheinungen, Zwangsbewegungen, Lähmungen, Gleichgewichtsstörungen. MOUSSU unterscheidet eine „enzephalitische“ (Somnolenz unterbrochen von Erregungszuständen und tonischen Muskelkontraktionen), eine „myelitische“ (Lähmungen der Extremitäten und Urininkontinenz) und eine „gemischte Form“ der *Bornaschen Krankheit*.

Pathogenetische Studien von ZWICK (2), SEIFRIED (2) und WITTE ergaben, daß die nasale Übertragung des glyzerinfesten und filtrierbaren, an das Zentralnervensystem gebundenen Virus den natürlichen Ansteckungsmodus darstellt (Nachweis im Speichel und in den submaxillaren Drüsen), wenn auch Fütterungsversuche im Experiment positive Resultate ergaben. JOEST (3) glaubte auch, daß die Infektion von der Nasenhöhle aus durch Vermittlung des Nervus olfactorius bzw. den zum Nerven gehörigen Lymphbahnen erfolgt. Zahlreich sind die experimentellen Untersuchungen, welche nach dem Erreger fahndeten, welche die Übertragbarkeit dieser seuchenhaften Gehirn- und Rückenmarksentzündung studierten, um eventuell wirksame Immunisierungsverfahren zu erhalten. JOHNE und v. OSTERTAG gaben einen Diplostreptococcus als Erreger an. KRAUS, KANTOR, FISCHER, QUIROGA maßen einem von ihnen gefundenen Diplococcus eine ätiologische Bedeutung zu. ARIÉSS, als „grundsätzlicher Gegner der dogmatischen Bakteriologie und der auf ihr fußenden reinen kausalen Betrachtungsweise“, nimmt ein chemisches Agens, ein spezifisches Nervengift an, das sich biologisch so verhält wie die Toxine mit spezifischem Neurotropismus.

Experimentelle intrazerebrale Verimpfung von Gehirnmateriale borna-kranker Pferde erzeugte nach den Untersuchungen von NICOLAU bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen und Affen eine Meningoenzephalomyelitis, eine Ganglioradiculitis, eine periphere Neuritis mit degenerativen, infiltrativen Prozessen. Die Ausbreitung der Erkrankung im peripheren Nervensystem, die zentrifugale Verteilung über den ganzen Organismus hin veranschaulichen die sehr umfangreichen experimentellen Untersuchungen von NICOLAU, DIMANECSO, NICOLAU et GALLOWAY.

Über die pathologische Anatomie der Erkrankungen haben uns die Untersuchungen von DEXLER (1), JOEST und DEGEN, DOBBERSTEIN (3, 4), HEYDT, ZWICK und SEIFRIED, SEIFRIED und SPATZ orientiert. Auf die teilweise sehr eingehend ausgearbeiteten feinatomischen Einzelheiten kann ich hier nicht eingehen. Wesentlich ist, daß sich der entzündliche Prozeß an den basalen Teilen der äußeren Gehirnoberfläche, in den Zonen entlang der Gehirnkammern ausgebreitet findet. Das verlängerte Mark, und zwar besonders die rückwärtigen Abschnitte, die Haubenregion der Brücke, das Mittelhirn, die Substantia nigra, die Umgebung des Aquaeductus und die basalen Teile des 3. Ventrikels sind die Örtlichkeiten entzündlicher Vorgänge. Damit gewinnt die Bornasche Krankheit nahe verwandtschaftliche Beziehungen zu der Enzephalitis epidemica, der HEINE-MEDINSCHEN Erkrankung, der Lyssa des Menschen, wie das neuestens von SEIFRIED und SPATZ klargelegt worden ist.

Wie für die Lyssa die Negrikörperchen, sind für die Bornasche Krankheit acidophile Einschußkörperchen pathognomonisch (JOEST [5, 6]). Bevorzugt sind die Ganglienzellen des Ammonshorns und die der Riechwindung befallen. Auch Vergleiche mit den Ganglienzelleinschlüssen bei anderen seuchenhaften Gehirnentzündungen sind angestellt worden (JOEST [7], LUKSCH, HERZOG).

Ein Teil der Autoren trennt eine weitere enzootische Erkrankung des Zentralnervensystems des Pferdes, wie wir sie beim Rind, beim Schaf schon kennengelernt haben, von der Bornaschen Erkrankung ab. So hat z. B. ARNDT die Frage, ob die „*Encephalite enzootique du cheval*“ (MOUSSU-MARCHAND) mit der Bornaschen Krankheit identisch wäre, im verneinenden Sinne beantwortet. Das pathologisch-anatomische Bild wäre bei der „*Encephalite enzootique*“ ein anderes. Es fehlen die Kerneinschußkörperchen, die degenerativen Veränderungen der Ganglienzellen treten mehr in den Vordergrund, häufiger trifft man miliare Blutungen, auch zeigen der klinische Verlauf, der Infektionsmodus und die am Kaninchen erzeugten Erkrankungen von der Bornaschen Erkrankung abweichende Bilder. Anderer Meinung ist dagegen MOUSSU. Er spricht von einer nahen Verwandtschaft mit der Bornaschen Erkrankung mit der menschlichen Enzephalitis. Er hält die enzootische Enzephalitis des Pferdes für eine besonders schwere Form der Bornaschen Erkrankung. Hier wie dort handelt es sich um filtrierbare Vira, um eine Übertragungsmöglichkeit auf Kaninchen. Das Fehlen der JOESTschen Einschußkörperchen spreche nicht gegen eine Zusammengehörigkeit der beiden Erkrankungen. Einschußkörperchen können auch einmal bei der Bornaschen Erkrankung fehlen, ebenso wie MANOUÉLIAN und VIALA bei schweren Wutformen Stadien ohne Einschußkörperchen fanden.

DOBBERSTEIN (4) beschreibt eine dritte hierhergehörige Form einer „*infektiösen Gehirn- und Rückenmarksentzündung der Pferde*“ anatomisch.

Nach seiner Meinung ist die von FROEHNER beschriebene Gehirn- und Rückenmarkslähme der Pferde eine akute disseminierte Myeloenzephalitis von vorwiegend hämorrhagischem Typus. Klinisch sind reine spinale und zerebrospinale Formen zu unterscheiden. Eher noch zeigt diese Erkrankung gemeinsame Züge mit der „Encephalite enzootique du cheval“ (MOUSSU-MARCHAND) als mit der Bornaschen Krankheit. ARNDT räumt auch dieser vorwiegend die Lumbalregion des Rückenmarks, die Medulla oblongata, das Brücken- und Kleinhirngebiet befallenden Krankheit eine besondere Stellung gegenüber den beiden anderen seuchenhaften Erkrankungen des Zentralnervensystems des Pferdes ein. Ältere von DEXLER (5), MACCALLUM und BUCKLEY beschriebene Fälle sind den zuletzt gemeinten Erkrankungen ähnlich. In welchen Beziehungen die von ČECH mitgeteilte *disseminierte hämorrhagische Enzephalitis des Kleinhirns* beim Pferde zu den geschilderten seuchenhaften Erkrankungen steht, vermag ich nicht zu beurteilen. Es traten in diesem Falle nach einer Panophthalmie statisch-motorische ataktische Zustände, eine Bulbärparalyse auf. Anatomisch wurden Blutungen im Kleinhirnwurm in den Kleinhirnsepten, neben kleinzelligen perivaskulären Infiltraten gefunden. Über Krankheiten ähnlicher Art wurde aus den verschiedensten Ländern berichtet.

„*Ataxia epidemica*“ bezeichneten WIRTH und HARTL eine in der Wiener Gegend bei Pferden aufgetretene Erkrankung; pathologisch-anatomisch wurden entzündliche Veränderungen in den Spinalganglien — ähnlich wie bei der Lyssa —, im interfascikulären Bindegewebe des Nervus ischiadicus, auch in der grauen Substanz des Lenden- und Halsmarks gefunden. Die Ursache blieb unbekannt. Zusammenhänge mit einer Futtervergiftung wurden erwogen. PATZEWITSCH und KLUTSCHAREW teilten eine seuchenhafte Zerebrospinalmeningitis mit, die als Massenerkrankung im Smolensker Gouvernement auftrat. STOICESCO berichtete ähnliches aus Rumänien. In *Australien* wurden sporadisch vorkommende eigenartige Paresen bei Pferden gesehen. DE MOULIN erkannte eine ascendierende Rückenmarksentzündung, eine Meningoenzephalitis. In chronischen Fällen bestand eine diffuse Sklerose des Rückenmarks, Befunde, die wiederum die Sklerose als Folgezustand entzündlicher Erkrankungen veranschaulichen.

Auf die Beziehungen zwischen der Bornaschen Krankheit und der enzootischen Enzephalitis der Rinder, wie sie auf Grund experimenteller Untersuchungen von ERNST und HAHN angenommen werden, habe ich schon hingewiesen. GLAMSER (1) stellte vergleichende Betrachtungen, welche zwischen den seuchenhaften Gehirnentzündungen der Pferde und anderen Gehirnleiden bestehen, an. Es ist die mit epileptiformen Krisen (CABRET) einhergehende „*Druseenzephalitis*“ beim Pferd, „eine eitrige Enzephalitis“, welche zu Abszeßbildung neigt. Der Nachweis von Streptokokken war hier gelungen. Bei dieser Krankheit hat CONIGHT,

RICCARDO Inkrustationen der Ganglienzellen unklaren chemischen Charakters gefunden; sie sind ähnlich jenen bei der zerebralen Lues des Menschen. Bei der „infektiösen Kreuzlähme“ des Pferdes wurden ebenfalls Streptokokken als Erreger angenommen.

Auch beim *Affen* kommen *Spontanenzephalitiden* vor, wie wir aus den Mitteilungen von LUCKE, BODECHTEL wissen. Die Enzephalitis zeigt eine mehr diffuse Ausbreitung mit vorwiegender Beteiligung der Rinde. Die Art der reaktiven Veränderung erinnert, wie BODECHTEL angibt, in gewissem Sinne an die menschliche Paralyse. Völlig verschieden ist dagegen die Eisenreaktion, welche bei der Spontanenzephalitis des Affen an die Stellen stärkerer Gefäßproliferation geknüpft ist.

ADLER und CLARK beobachteten einen der „LANDRYSchen Paralyse“ des Menschen ähnlichen Fall von akut aufsteigender Lähmung bei einem *Schimpanse*. Die Krankheit währte 9 Tage. Anatomisch fanden sich degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen der vorderen und hinteren Rückenmarkshörner, den CLARKSchen Säulen in der Medulla oblongata. Stellenweise waren Blutungen, starke Füllung der Kapillaren im Rückenmark, in der motorischen Rindenregion nachzuweisen. Die bakteriologische Untersuchung verlief negativ, die experimentelle Übertragung von Blut und Liquor war ohne Resultat.

Die Bedeutung der experimentellen Untersuchungen am Affen, wie sie hauptsächlich zur Klärung des Übertragungsmodus von Immunisierungsmöglichkeiten der Poliomyelitis angestrebt worden sind, ist ja allgemein bekannt (LEINER und WIESNER, LENTZ und HUNTEMULLER, RÖMER, PAUL und JOSEPH, ZAPPERT, ZINSER, STEWARD und RHOADO, HOWARD-CLARK, OSGOOD and LUCAS, ZWICK, SEIFRIED und WITTE, NICOLAU u. v. a. Bemerkenswert ist noch die Feststellung einer verschiedenen Empfänglichkeit bei den einzelnen Affenarten, wie sie THOMSEN bei seinen experimentellen Studien über die Poliomyelitis gefunden hat. Neuestens hat ECKSTEIN auf Grund seiner Versuche am Affen die „epidemische Meningitis serosa“ als eine abortive Form der Enzephalitis bezeichnet. Schließlich sei noch auf Untersuchungen von DELONNE hingewiesen, der mit zerebralem Herpesvirus am Schimpanse experimentierte. Anatomisch wurden diffuse vaskuläre Infiltrate in der Rinde und in den Stammganglienbezirken gefunden.

Überblicken wir noch einmal *zusammenfassend diese seuchenhaften Gehirn- und Rückenmarkserkrankungen der Tiere*. Wie ich eingangs dieses Kapitels schon erwähnte, ist es einmal das diese Krankheiten gemeinsam umfassende, uns in seinen Variationen noch nicht bekannte, ätiologische Moment und zweitens die Ähnlichkeit pathologisch-anatomischer Veränderungen nach Art und Lokalisation, welche die Krankheiten von Mensch und Tier zu einer großen Gruppe vereint. Wir werden in solchen Vorstellungen noch bestärkt, wenn wir an Beobachtungen erinnert werden, die 1913 BRUNO mitgeteilt hatte: In alleinstehenden

Häusern traten mehrere Fälle von spinaler Kinderlähmung auf, nachdem dort vorher oder gleichzeitig Haustiere, wie Ziegen und Enten, unter Lähmungserscheinungen eingegangen waren.

SEIFRIED (2) hat nun zwei große Gruppen aufgestellt. In der ersten Krankheitsgruppe sind jene Erkrankungen, die einem *rein neurotrophen Virus* ihre Entstehung verdanken, vereint. Ihr werden die Bornasche Krankheit des Pferdes und Schafes, die Tollwut, die Meerschweinchenlähme, die Enzephalitis epidemica, die HEINE-MEDINSche Erkrankung des Menschen zugerechnet.

Die zweite Gruppe umfaßt Enzephalomyelitiden, bei welchen *das Virus auch organotrope Eigenschaften* zeigt. Die enzootische Enzephalitis des Pferdes (MOUSSU-MARCHAND), die Enzephalomyelitis (FRÖHNER-DOBBERSTEIN), die Hundestaupeenzephalitis, die Hogcholeraenzephalitis, die Geflügelenzephalitis gehören in diese Gruppe.

Maßgebend waren für diese Einteilung die Art und vor allem die Lokalisation der anatomischen Befunde, die eigentlich erst durch die vergleichenden pathologisch-anatomischen Studien von SEIFRIED und SPATZ in die richtigen Bahnen gelenkt worden sind.

Eine Gruppe „der akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz“ hatte PETTE (3) aufgestellt. Sie klingt an die Zusammenstellungen von LEVADITI (1) an. Infektiöse Krankheiten sind hier zu einer Gruppe vereinigt, bei welchen „das elektive Befallensein des Nervensystems ‚der Haut und der Cornea‘“ hervorgetreten ist. LEVADITI (1) faßte die Enzephalitis epidemica, die HEINE-MEDINSche Erkrankung, die Lyssa, die Herpes und Vaccineenzephalitis zu der Gruppe der „Ectodermoses neurotropes“ zusammen. PETTE (3) vereinigte Lyssa, Bornasche Krankheit, Herpesenzephalitis, epidemische Enzephalitis, HEINE-MEDINSche Krankheit, sowie Zoster und gewisse Formen der Neuritis zu einer Gruppe. Der Nachweis von Einschlusskörperchen bei vielen dieser seuchenhaften Enzephalitiden war für JOEST (4) maßgebend, die Bornasche Krankheit, die enzootische Enzephalitis des Schafes, die Lyssa, die Hundestaupe, die Hühnerpest, die Meerschweinchenlähme zu einer Gruppe der „Ganglienzelleinschlusskrankheiten“ zu vereinen.

TOBLER hatte zu den Polioenzephalitiden die Bornasche Krankheit, die Lyssa, die Hundestaupe, die Hühnerpest, die Encephalitis epidemica, die HEINE-MEDINSche Krankheit gerechnet. Die von ihm unternommene Einbeziehung der *Trypanosomenkrankheiten* und der *Paralyse* in diese Gruppe wurde von SEIFRIED und SPATZ wegen der völlig anderen anatomischen Verhältnisse, und vor allem wegen der ganz anderen ätiologischen Voraussetzungen abgelehnt.

SPIELMEYER (13), dem wir auf Grund seiner eingehenden histologischen Untersuchungen Kenntnis über die *Trypanosomenkrankheiten bei Mensch und Tier* verdanken, hat mit ihnen in hervorragender Weise

das Studium der vergleichenden Pathologie infektiöser Gehirnerkrankungen angebahnt. Die Schlafkrankheit des Menschen, die Trypanosomiasis der Hunde und Pferde (Dourine), die spätluetische Enzephalitis des Menschen, die Paralyse als Analogon zu den zuerst genannten Krankheiten, haben als wichtigstes anatomisches Merkmal die diffuse plasmazelluläre Infiltration der Körperorgane und Infiltration des Zentralnervensystems gemeinsam. Auf die verschiedenen interessanten histologischen Einzelheiten, welche die Paralyse wiederum von der Schlafkrankheit abgrenzt, einzugehen, würde mich zu weit führen. „Murrina“, eine Trypanosomenkrankheit der Pferde und Maultiere mit Lähmungen der hinteren Gliedmaßen neben vielen anderen Krankheitserscheinungen wurde, wie DARLING aus Panama berichtete, durch das im Blute vorhandene Trypanosoma hippicum, welches von den Erregern der „Dourine“ und „Mal de caderas“ verschieden ist, hervorgerufen.

Bei der bekannten Geflügelspirochätose waren nach Untersuchungen von GERLACH und MICHALKA außer perivaskulären Rundzelleninfiltraten am Gehirn und Rückenmark keine pathologischen Veränderungen nachzuweisen.

VII. Organische, unter dem Bild der Sklerose verlaufende Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Ich bringe mit einer gewissen Absicht diese Krankheitsbilder im Anschluß an die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Ich möchte auch auf Grund eigener Beobachtung annehmen, daß sie in der Mehrzahl der Fälle Endzustände abgelaufener, diffuser oder herdförmig ausgebreiteter, entzündlicher Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks darstellen. Es geben uns zwar die hier anzuführenden Fälle im anatomischen Zustandsbild keine Anhaltspunkte mehr für eine solche Annahme. Wir wissen aber aus der Pathologie des Zentralnervensystems beim Menschen, daß herdförmige oder diffus ausgebreitete Sklerosen sich aus entzündlichen Erkrankungen zu entwickeln vermögen, wenn ich beispielsweise an Befunde bei der progressiven Paralyse — mit welcher SPIELMEYER (6) vergleichende Untersuchungen mit der multiplen Sklerose angestellt hat —, an die diffuse Sklerose nach Masernenzephalitis (WALTHARD) erinnern darf. Es erscheint uns heute die diffuse Sklerose, die multiple Sklerose mit der meist langsamen Entwicklung des Krankheitsbildes als Folgezustand abgelaufener Prozesse — wenn es sich um sporadisch auftretende Fälle handelt — wahrscheinlicher als die Annahme jener Autoren (BIELSCHOWSKY), welche von einer vielleicht erbbedingten Dystrophie der weißen Substanz (Leukodystrophie), kongenital bedingten Sklerosen sprechen. Es sind vielleicht gerade die vergleichenden anatomischen Untersuchungen imstande, uns für diese oder jene Anschauung noch weitere Anhaltspunkte zu geben.

SCHOB¹ hat am 28. Oktober 1930 in einer Sitzung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie über Veränderungen des Zentralnervensystems bei zwei Orang-Utan berichtet. Beide Tiere waren mit den gleichen Erscheinungen eines schweren organischen Nervenleidens gestorben. Klinisch bestand eine schlaffe Parese beider Beine, schwächer der Arme, der sich im weiteren Verlauf eine Schwäche und Parese der Rumpf-, Kopf- und Halsmuskulatur hinzugesellte. Der anatomische Befund bei dem einen Tier, welches unmittelbar an seinem Nervenleiden gestorben war, waren disseminierte kleine Sklerosen im Marklager des Großhirns, die sich im Anschluß an einen disseminierten Markschwund und Zerstörung der Achsenzylinder entwickelten. Die U-Fasern der Rinde waren verschont geblieben. Irgendwelche entzündlich-exsudative Erscheinungen fehlten. Weiterhin wurde noch eine systematische Degeneration des Sehnerven, der hinteren Wurzeln mit aufsteigender Degeneration der Hinterstränge festgestellt. Der zweite Orang, welcher unmittelbar einer tuberkulösen, käsigen Pneumonie zum Opfer fiel, bot das Bild der disseminierten Sklerose im zentralen Hemisphärenmark. Auch hier war eine Erkrankung der hinteren Wurzeln und der Sehnerven vorhanden.

Ähnliche Affektionen wurden bei Affen (*Makakus Rhesus*) schon beobachtet und beschrieben. LEVADITI, LEPINE und SCHOEN glaubten, daß es sich um eine Spontanerkrankung des Affen handeln würde, sie sprechen von einer „diffusen Sklerose“ und bringen sie damit zu den seltenen Erkrankungen beim Menschen, der „Maladie de SCHILDER-FOIX“ in Beziehung. Neuerdings teilte auch PERDRAU eine diffuse Enzephalitis periaxialis (SCHILDER) bei einem Rhesusaffen mit. SCHOB lehnte aus hier nicht näher zu erörternden Gründen die Bezeichnung „diffuse Sklerose“ für die von ihm untersuchten Fälle ab. ROTHMANN berichtete über eine tabesartige Erkrankung beim Affen. Ein von SCHROEDER (2) beschriebener Fall zeigte beim Affen, der $\frac{1}{2}$ Jahr vor Beginn der Erkrankung (Seh- und Gangstörungen) mit Syphilis geimpft worden war, eine aufsteigende frische Degeneration der Hinterstränge und Sehnerven. Im Marklager des Großhirns fanden sich Herde, welche durch das Auftreten von Fettkörnchenzellen und teilweisem Zugrundegehen der Achsenzylinder gekennzeichnet waren. Eine Identität dieses Prozesses mit der Tabes dorsalis wurde von SCHROEDER (2) abgelehnt. Der anatomische Befund des von STEINER beschriebenen Falles bot große Ähnlichkeiten mit der multiplen Sklerose; wenn auch eine Überimpfung von Liquor eines an multipler Sklerose erkrankten Menschen vorausging, ist STEINER in der Deutung seiner Beobachtung als multiple Sklerose beim Affen sehr zurückhaltend. Nach den Anschauungen SCHOBs wäre es wissens-

¹ Herrn Prof. SCHOB bin ich für die liebenswürdige Überlassung des Manuskriptes zu großem Danke verpflichtet.

wert, festzustellen, ob diese Erkrankungen nur in der Gefangenschaft vorkommen, oder ob sie auch in der Heimat dieser Tiere beobachtet werden. Auch die Frage, ob die Erkrankung nur auf eine Affenart beschränkt ist und ob die Heimatgebiete des Orang-Utans mit jenen der Makakken zusammenfallen, ist nach den Ausführungen von SCHOB noch zu beantworten.

Auch bei anderen Tieren, wie beim Pferd und Hund, wurden umschriebene Sklerosen im Rückenmark gefunden. WEBER und BARRIER sahen sklerotische Herde im Hals und im Lendenmark bei einem Pferd, das durch seinen ataktischen Gang auffiel. Ähnliche Beobachtungen liegen von LIÉNAUX und HENDRICKX, DEXLER (5) und SELLMANN vor. DE MOULIN sah bei australischen Pferden in chronischen Fällen einer sporadisch vorkommenden Parese eine diffuse Sklerose des Rückenmarks. Nähere Schilderungen der histologischen Befunde sind bei den angegebenen Fällen nicht vorhanden.

VIII. Die spezifisch entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute.

Unter den spezifischen Entzündungen des Gehirns und Rückenmarks und seiner Häute spielt auch beim Tier die *Tuberkulose* eine hervorragende Rolle.

Die *tuberkulöse Basalmeningitis* tritt am häufigsten beim Rind, beim Schwein, weniger bei anderen Haustieren auf. Fast immer wird sie bei im Körper bestehender generalisierter Tuberkulose beobachtet. Das jugendliche Alter ist in der Regel bevorzugt. Das anatomische Bild der tuberkulösen Meningitis wird nach eigener Beobachtung beim Rind in der Regel durch eine außerordentlich massive Infiltration konfluierender, ausgedehnt verkäsender, vielfach mit Kalkablagerungen durchsetzter Tuberkel beherrscht. Tuberkulöse periarteritische und endarteritische Prozesse sind fast immer anzutreffen. Der produktive Charakter auf der einen Seite, die oft sehr ausgebreitete Verkäsung konfluierender Tuberkel auf der anderen Seite ist nach meinen Beobachtungen beim Tier viel deutlicher ausgeprägt, als wir das bei der Meningitis tuberculosa des Menschen zu sehen gewohnt sind. Der Charakter der ganzen Entzündung gleicht mehr einer selteneren Form menschlicher Hirnhaut-tuberkulose, die umschrieben auftritt und in ihrem anatomischen wie auch klinischen Bild Tumorcharakter besitzt. Fast immer greift der Prozeß, wie ich das schon andeutete, auf das nervöse Parenchym über und gibt das bekannte Bild der „Meningoenzephalitis“. Ausgedehnte Erweichungen, ischämische Ausfälle sind bei diesen Prozessen zu beobachten. Befunde, wie sie bei der menschlichen tuberkulösen Meningoenzephalitis von BODECHTEL und OPALSKI in neuester Zeit geschildert worden sind. Auch Tuberkelbildungen im Plexus choroideus, verbunden

mit einer Ependymitis tuberculosa wurde beim Tier beobachtet (SCHLEGEL [2]).

Die Ausbildung größerer tuberkulöser Knoten, Konglomerattuberkel in der Pia spinalis beim Rinde stellt eine eigentümliche Form der Tuberkulose dar, die mit den geräumigen Verhältnissen des Duralsackes im Wirbelkanal bei diesen Tieren erklärt wird. Auch diffuse, zur Obliteration des Subduralraumes führende tuberkulöse Granulationswucherungen der Pia wurden beschrieben.

Ist die harte Hirnhaut oder Rückenmarkshaut von tuberkulösen Tumoren durchsetzt, so sind diese Veränderungen meist von einer tuberkulösen Osteomyelitis des Schädeldaches, noch häufiger der Wirbelkörper aus entstanden (JOEST).

Tuberkel, als solitäre Granulome, die Hühnereigröße erreichen können, oder aber auch in der Mehrzahl in Form kleinerer Knoten auftreten, wurden wiederum am häufigsten beim Rinde, in den Hemisphären des Großhirns, im Kleinhirn angetroffen. Auch die weiße Substanz des Lendenmarks wird von solchen Veränderungen bevorzugt (JOEST).

Über die reaktiven Veränderungen in der Umgebung, über die degenerativen Prozesse am nervösen Parenchym, welche durch die Tuberkel hervorgerufen werden, orientieren die Mitteilungen von JOEST (1), MESSNER.

Von weiteren spezifischen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute sind noch *Rotz*, *Aktinomykose*, *Botryomykose* zu erwähnen.

Zu vergleichenden Betrachtungen käme lediglich *Aktinomykose* in Frage. Sie ist beim Tier und noch mehr beim Menschen eine überaus seltene Erkrankung. In der Mehrzahl der Fälle entsteht sie beim Menschen (BOLLINGER, PONFICK, KAUFMANN) wie beim Tier (JOEST [2]) durch direkte Überleitung von der Nachbarschaft aus (Nasennebenhöhlen, Schädelknochen); auch eine hämatogene Entstehung ist für manche Fälle in Betracht zu ziehen.

Rotz der Meningen des Gehirns und Rückenmarks ist eine nur den Equiden eigentümliche Erkrankung (DORNIS). Sie stellt ebenso wie die *Botryomykose*, welche ganz selten beim Pferde beobachtet wurde (JOEST [2], WERRMANN, SAVARY) meist eine rhinogene Infektion dar.

Die *Blastomykose*, welche von KLARFELD im Experiment an Hunden und Katzen hervorgerufen wurde, ist nach dem pathologisch-anatomischen Befund eine spezifische Granulombildung. Die Hefeknötchen zeigen große Ähnlichkeit mit Tuberkeln, auch mit den X-Coccidiengranulomen, worauf EWANS NEWTON hingewiesen hat.

Schließlich sei noch eine Pilzerkrankung der Nervenzentren beim Heimchen erwähnt, die von CAPPE DE BAILLANT mitgeteilt wurde. Der Pilz ist vom oberen Verdauungstraktus aus in den Körper eingedrungen und zerstörte die Kopfganglien fast vollkommen. Das Mycel verursachte hauptsächlich den Untergang des nervösen Gewebes.

IX. Geschwülste der Gehirnhäute, des Gehirns und des Rückenmarks.

Die *primären, von den Hüllen des Zentralnervensystems ausgehenden Geschwülste* sind beim Tier im großen und ganzen jenen beim Menschen nicht unähnlich. Im Schrifttum wurden Fibrome, Psamome, Sarkome als von der Dura ausgehende Geschwülste mitgeteilt. DEICH beobachtete Psamome beim Pferd, KÜHNEMANN ein Psamofibrosarkom bei der Kuh, JOEST (11) ein Psamosarkom (Rundzellsarkom) im Bereich des Großhirns beim Rind; STADLER hat ein Endotheliom beim Hund, der an Jacson-epilepsie litt, beobachtet. Lymphosarkome wurden von HOBMEIER, von DEXLER (6) beim Hund beschrieben. Auch Melanosarkome, die auch ihren Ausgangspunkt von der Dura nehmen können, wurden beobachtet. In der Regel aber entstehen sie häufiger von der die Chromatophoren tragenden Pia aus. Sie kommen am häufigsten bei Schimmelpferden vor. An dieser Stelle möchte ich noch einige Bemerkungen über die Pigmentierung der Rückenmarkshäute beim Tier einfügen.

Die beim Menschen mehr oder minder reichlich vorhandene Pigmentierung in der Pia der ventralen Fläche der Medulla oblongata des oberen Rückenmarks wird beim Tier meist in viel ausgedehnterem Maße und anders lokalisiert beobachtet. Nach den Feststellungen von JOEST (1) ist eine abgegrenzte Pigmentierung in den nasomedialen Windungen der Stirnpole beim Schaf eine normale Erscheinung. Beim Kalb können Gehirn- und Rückenmarkshäute pigmentiert sein, auch können die Pigmentstellen entlang der Gefäße von der Pia in das nervöse Parenchym einstrahlend angetroffen werden. Es ist dies ein Bild, das je nach Ausdehnung und Intensität meist Teilerscheinung einer allgemeinen Melanose ist. Die schon bei älteren Rinder- und Schafföten festzustellende Pigmentierung läßt an Entwicklungsstörung der Hirnhäute denken. Wie sich die Chromatophoren bei entzündlichen Erkrankungen verhalten, ob sie im Alter — wie dies beim Menschen der Fall ist — an Zahl zunehmen, darüber liegen noch keine Berichte vor. Geschwülste, die sich aus diesen pigmenttragenden Zellen entwickeln, Melanome, Melanosarkome (BOLLINGER angeborenes Melanosarkom beim Kalb) sind beim Tier nach den Mitteilungen zu schließen noch seltener wie beim Menschen. Das metastatische Melanosarkom in den Meningen, im Rückenmark wird bei Schimmelpferden, die an allgemeiner Melanosarkomatose leiden, häufiger beobachtet.

Weiterhin kennt man Sarkome, Endotheliome, die aus der Pia hervorgehen, beim Rind und Kalb (JOEST [1], SCRJABIN [2]). Cholesteatome der Pia, des Gehirns und Rückenmarks hat DEXLER (6) beim Hunde gesehen.

Die *von den Nervenwurzeln des Rückenmarks ausgehenden Geschwülste* werden in der Regel als Neuromyxome bezeichnet. Ein Neurofibrom

der Wurzel des 3. Cervicalnerven beobachtete HENSCHEN bei der Kuh. MONTPELLIER berichtete über ein Neurinom in der Inguinalgegend bei einer Hündin. Es ist aus dem Schrifttum nicht ersichtlich, ob solche Wurzelumoren multipel auftreten und zu der beim Rinde nicht allzu selten vorkommenden Neurofibromatosis Beziehungen haben. Eine dem Bild der RECKLING-HAUSENSCHEN Krankheit des Menschen entsprechende Erkrankung ist beim Rinde und zwar vornehmlich bei älteren Tieren bekannt.

Die beim Menschen offenbar etwas häufiger als beim Tier vorkommenden Akustikustumoren haben in ihrem Aufbau viel Ähnlichkeit mit einem Neurofibrom, das nach der Mitteilung von HENSCHEN im Ganglion Gasseri sich entwickelte. Der Träger dieses Tumors, eine 11jährige Kuh, zeigte Ataxie, Blindheit und Anfälle zerebellarer Natur. GMELIN hatte beim Pferd an der Trigeminiwurzel ein Neuroma ganglionare beschrieben.

Unter den primären Geschwülsten des Gehirns und Rückenmarks kommen beim Haustier das Gliom und das Sarkom in Frage. Gliome wurden bisher sehr selten beobachtet (MARCHAND, PETIT und PECARD beschrieben ein Gliosarkom beim Hund; PIANA ein Gliom im Rückenmark des Hundes; JOEST [1] ein Gliom im Rückenmark des Rindes, ein Gliosarkom der Retina). Feinatomische differenzierende Untersuchungen dieser Tumoren — entsprechend den Angaben von CUSHING und BAILEY bei den Gliomen des Menschen — sind bei den Gliomen des tierischen Organismus noch nicht ausgeführt worden. VERMEULEN (1) beschrieb ein Adenosarkom des Corpus pineale. Sarkome wurden im Gehirn bei älteren Pferden, Hunden und Rindern gesehen (MARCHAND, PETIT, COQUOT). Als seltene Mitteilungen fand sich ein von BRUN beschriebener Fall von Tumor bei der Ameise. Es war eine kleinzellige Geschwulst vielleicht gliöser Natur, die genau die Hälfte des Oberschlundganglions einnahm. Eine ependymale Geschwulst auf der linken Seite des 4. Ventrikels bei einer Eidechse (*Lacerta agilis*) wurde von VALKENBURG beobachtet. Die durch diesen Tumor gebildeten sekundären degenerativen Veränderungen brachten, wie auch der Tumor bei der Ameise, für den Verlauf bestimmter Nervenbahnen wichtige Aufschlüsse.

Von den Tumoren, die von der Nachbarschaft ausgehend das Zentralorgan und seine Häute in Mitleidenschaft ziehen, kommen Osteome, Osteosarkome der Schädelknochen (PETIT, JOEST [1]), Karzinome von den Alveolarfortsätzen des Oberkiefers vorwiegend beim Pferd und Hund (JOEST), Geschwülste der Hypophyse in Betracht. (Angiom beim Pferd [STIETZ], Myxom beim Rind [VALENTA], Adeokarzinom beim Hund [JOEST], Rundzellensarkom beim Pferd [WOLFF], Eosinophiles Adenom beim Pferd [VERMEULEN 2].) Eigentümlich ist das endemische Auftreten von Karzinomen und Sarkomen, die von der Schleimhaut der Siebbeinzellen ihren Ausgangspunkt nehmen und in Schweden von

STENSTRÖM und MAGNUSSON beim Rinde und Pferde gesehen worden sind. Sie werden auch als „enzootische Ethmoidalplastome“ bezeichnet, können, wie OLUF, HILDING mitteilt, metastasieren. Daß diese Geschwülste auf entzündlicher Basis entstehen, erscheint, nachdem auch von „eigenartig infektiösen Granulationsbildungen“ gesprochen wird, wahrscheinlich.

Wie in den Gehirn- und Rückenmarkshäuten werden auch im Gehirn von Schimmelpferden *Melanosarkommetastasen* beobachtet. Diese Geschwulstart neigt bekanntlich auch beim Menschen häufig zu *Metastasierung in das Gehirn bzw. in die Gehirn- und Rückenmarkshäute*. Die bisher nur sehr vereinzelt vorliegenden Mittelungen von Karzinomen oder Sarkommetastasen im Gehirn beim Tier lassen nichts darüber aussagen, ob Geschwülste bestimmter Organe häufiger in das Zentralnervensystem metastasieren. Beim Menschen ist es ja bekannt, daß bei dem Chorionepitheliom, den GRAWITZschen Tumoren, den Geschwülsten der Mamma und Schilddrüse mit relativer Häufigkeit Metastasen im Gehirn beobachtet werden.

Im Schrifttum der pathologischen Anatomie des Zentralnervensystems beim Tier fand ich folgende Fälle aufgezeichnet: Vaginalsearkommetastase im Gehirnstamm (JUGLA), Hodenkarzinommetastase im Gehirn des Pferdes (TRASBOT), Mammakarzinommetastasen im Gehirn des Hundes (HOLTERBACH, PATAY, CANAT et CARRIGUES).

Die von den *Adergeflechten ausgehenden Plexuscholesteatome* verdienen noch besonders hervorgehoben zu werden. Sie wurden am häufigsten bei Pferden, vereinzelt beim Schwein (BALL), beim Hund (DEXLER [3]) beobachtet. Es sind dies keine echten Geschwülste, sondern chronisch entzündliche Granulome, um deren Erforschung sich JOEST (10) und SCHMEY besonders verdient gemacht haben. Einzelbeobachtungen wurden von KRUMMACHER, WYSSMANN, BABIC, SCHLEGEL mitgeteilt. Nach dem grobanatomischen Verhalten unterscheidet man Perlcholesteatome, welche meist multipel auftreten und in den Ventrikelplexus in den seitlichen Adergeflechten des Kleinhirns vorkommen, sowie massive Cholesteatome, welche nur in den Ventrikelplexus beobachtet wurden. Letztere haben bei eventuellen Zirkulationsstörungen für die Entstehung der Hydrozephalie eine hervorragende Bedeutung.

Beim Menschen kennen wir kleine gelbweiße, kugelige Einlagerungen in den Ventrikelplexus (KAUFFMANN), die vielleicht mit diesen Pseudocholesteatomen der Tiere eine gewisse Ähnlichkeit haben. Das, was wir in der menschlichen Pathologie als echtes *Cholesteatom* bezeichnen, sind meist kleine Geschwülstchen, die am Olfaktorius, am Balken zwischen Brücke und Kleinhirn, auch in den Ventrikeln ihren Sitz haben. Früher hatte man ihre Entstehung aus der Arachnoidea angenommen, heute werden sie als „Epidermoide und Dermoide“ aufgefaßt. Mit diesen Bildungen wiederum haben vielleicht jene Tumoren Ähnlichkeit, welche

beim Pferd vorkommend von BONNET, M'FADYEAN, JOEST (11), PALASKE als „epidermoidale Cholesteatome“ beschrieben wurden. Diese sind weit seltener als die Granulationsgeschwülste des Plexus, welche auch „Pseudocholesteatome“ genannt werden. Die Natur einer Geschwulst, welche BALL, PERRIOT, CH. SAVRE et G. SAVRE als doppeltes massives Cholesteatom der Fissura longitudinalis cerebri bei einer Stute mitgeteilt haben, scheint nicht ganz klar zu sein. Die Autoren bezeichneten den Tumor auch als „Endotheliom“, was vielleicht wiederum mehr der oben angegebenen älteren Anschauung über die Herkunft der Cholesteatome entsprechen würde. Ein Karzinom des Plexus mit teilweise alveolären Bau, Nekrosen des Tumorgewebes hat SCHLEGEL (3) beim Rind gesehen.

Schließlich sind noch, namentlich beim Pferde vorkommende *intracraniale branchiogene Zahnheterotopien* zu nennen, die zu geschwulstmäßigem Wachstum entarten, zu mächtigen Odontomen werden können (ROTH). Auch *Teratome* wurden vereinzelt im Tiergehirn beobachtet (JOEST [1] beim Rind). Sie unterscheiden sich in keiner Weise von jenen, wie sie auch vereinzelt beim Menschen bekannt sind und hier meist mit anderen Mißbildungen und Entwicklungsstörungen vergesellschaftet angetroffen werden.

X. Parasitäre Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute.

In der menschlichen Pathologie kommen in erster Linie *Echinokokken* und *Cysticercen* in Betracht. Die *Cysticercenblasen* wurden oft sehr zahlreich in den Meningen, in der Gehirnsubstanz, in den Ventrikeln gefunden (ASKANAZY, GOLDSTEIN, HACKEL, HENNEBERG, KOCHER, KRAUSE, MARGULIS, PULLGRAN, ROSENBLATT, SCHENK, SCHMITZ, SCHULGIN, VERSÉ, VIRCHOW, WEINBERG und ZENKER). Aus ihren Untersuchungsergebnissen erfahren wir über die Veränderungen, welche am ektodermalen und mesenchymalen Gewebe des Zentralnervensystems durch diesen Parasiten hervorgerufen werden. So sind z. B. die bei der *Cysticercenmeningitis* gefundenen endarteriitischen Prozesse hervorzuhelien, Befunde, welche jenen der HEUBNERSCHEN Entarteriitis völlig gleichen können. Feinatomische Untersuchungen über die vornehmlich beim Schwein, beim Hund auftretende *Cysticercose* liegen, soweit ich das Schrifttum überblicke, fast nicht vor. Ebenso wenig sind entsprechende Untersuchungen über im Gehirn des Pferdes, des Rindes und der Maultiere (MAROTEL, Einzelbeobachtung) vorkommenden *Echinokokken* vorhanden. Beim Menschen wurde dieser Parasit bekanntlich in seiner einblasigen und seiner sehr selten alveolären Form (POSSELT, MELNIKOW) im Gehirn beobachtet. In neuester Zeit hat GALLEGRO (3) über die durch den Blasenwurm der *Taenia coenurus* im Gehirn des Schafes und Rindes hervorgerufenen Veränderungen berichtet; auch

ich werde darüber demnächst an Hand mehrerer Fälle Mitteilung machen. Im Pferdegehirn werden hie und da *Sklerostomenlarven* beobachtet, welche nicht selten zu meningealen und zerebralen Blutungen Veranlassung geben. Vielleicht hängen diese Blutungen mit der offenbar durch diese Larve hervorgerufenen Aneurysmabildung der Gehirnarterie zusammen, worauf eine von KÖPPEN gemachte Beobachtung beim Fohlen hinweist.

Eine unter dem klinischen Bild der Kreuzlähme verlaufende Erkrankung, anatomisch mit einer umschriebenen entzündlichen Rückenmarkserweichung, kommt in Britisch-Indien beim Pferd und Rind vor und ist durch die *Filaria papillosa* bedingt (PLACE).

Die bei Weidetieren im epiduralen Fettgewebe des Rückenmarkskanals vorkommende *Larve der Rinderdasseliege*, auch beim Pferd beobachtet, kann zu hämorrhagischen Erweichungen des Rückenmarks und Gehirns führen.

Auf die Untersuchungen von GAMPER und GRUBER über die Leptomeningitis und Enzephalitis bei *Trichinose* des Menschen darf ich in diesem Zusammenhang noch hinweisen.

XI. Durch Vergiftungen erzeugte Veränderungen im Zentralnervensystem.

Soweit ich das Schrifttum überblicke, sind die anatomischen Veränderungen am Zentralnervensystem des Tieres, welche durch Vergiftungen hervorgerufen werden, noch nicht sehr eingehend studiert worden. Von den experimentell erzeugten Vergiftungen sehe ich vorerst ab. SZCZEPANSKI teilte Vergiftungserscheinungen von seiten des Zentralnervensystems bei Pferden, die mit Platterbsen gefüttert wurden, mit, und ebensolche wurden von SOLLEDER bei Vergiftungen mit wildem Mohn beobachtet. Interessant sind Untersuchungen von SEDDON. Er beobachtete Bulbärparalysen beim Rindvieh. Sie wurden durch einen gifterzeugenden Anaerobier (*Bac. paratuberculosis*), der aus den Knochen eines an der Midlandviehseuche in Tasmanien verendeten Tieres stammte, experimentell hervorgerufen. SEDDON dachte an Beziehungen zu Vergiftungen durch das Futter und verglich diese Erkrankung mit der „Lahmkrankheit“ des Rindes in Südafrika. Diese in ihrem Wesen noch unerforschte Krankheit wäre nach der Ansicht von BAUER durch eine durch die Lecksucht begünstigte Kochsalzvergiftung hervorgerufen.

Entzündungen des Gehirns, die mit Lähmung des Schlundkopfes verknüpft waren, wurden bei Pferden nach Verfüttern von Sojabohnen gesehen (SCHMIDT [1]). Mit der enzootischen Bulbärlähmung und infektiösen Rückenmarksentzündung des Pferdes ist nach Untersuchungen von HOBMEIER ein Krankheitsbild verwandt, welches nach Verfütterung von einem Gemisch von Hafer, Peluschken und Wicken auftrat. Diese

sogenannte „Haemoglobinaemia enzootica“ mit Schlundlähmung, die in ihren Anfangsstadien durch Fütterung von Futterwicken experimentell erzeugt wurde, soll vorwiegend in Bayern, Schweden und Lettland vorkommen. Über anatomische Befunde am Zentralnervensystem bei diesen Vergiftungen ist noch wenig bekannt. MACCARTHY und RAVENEL fanden im Gehirn von futtervergifteten Pferden Gliaknötchen, wie sie bei der Lyssa beobachtet werden. JONES, EATON, NOEL PILLERS und MATTHEWO untersuchten Gehirne, die mit den Erscheinungen der Lippen-, Zungen- und Schlundlähmung einem fraglichen Botulismus zum Opfer gefallen waren. Besondere Ergebnisse brachten die anatomischen Untersuchungen nicht. Das Bild der chronischen progressiven Bulbärparalyse bei Pferden mit perivaskulären Infiltraten, Veränderung am Hypoglossuskern, an den Nervenwurzeln wurde von ISPOLATOW gesehen. Ursächlich wurden Intoxikationen durch schlechtes Futter in Betracht gezogen. Bulbärparalysen bei Rindern und Pferden hat RIES auf Botulismus zurückgeführt.

Unsere Kenntnisse über die Veränderungen am Zentralnervensystem nach Vergiftungen sind weit mehr durch das *Tierexperiment* erweitert worden. Wir haben etwas über den Angriffspunkt bestimmter Gifte, über die Lokalisation der Schädigung im Gehirn, die Art der Erkrankung des nervösen Parenchyms erfahren. Es wurden Befunde erhoben, die oftmals jenen am menschlichen Gehirn sehr ähnlich waren, wenn das betreffende Tier unter der Einwirkung desselben Giftes gestanden hat.

Es würde mich aber im Rahmen dieses Referates zu weit führen, die außerordentlich zahlreichen Vergiftungsarten, angefangen von den Metallen bis zu den hormonalen Giften, hier anzugeben und das Resultat der experimentellen Untersuchung mit dem anatomischen Zustandsbild giftgeschädigter menschlicher Gehirne zu vergleichen. Haben wir doch in dem erst vor kurzem erschienenen Abschnitt des Handbuchs LUBARSCH-HENKE von ELSE PETRI eine sehr ausführliche und eingehende Bearbeitung dieses Themas.

Das Resultat experimenteller Untersuchungen ist aber, wie ich eingangs schon angedeutet habe, für eine vergleichende pathologisch-anatomische Betrachtung nur mit größter Vorsicht und Zurückhaltung auszuwerten.

Nehmen wir als Beispiel die *experimentelle chronische Bleivergiftung*: Aus Untersuchungen von LEHMANN, SPATZ und WISBAUM an der bleivergifteten Katze haben wir von schweren Ganglienschäden und Erweichungsherden erfahren. DE VILLARDE hat Katzen und Kaninchen bleivergiftet. Schwere degenerative Veränderungen an den ektodermalen Elementen des Zentralnervensystems wurden mitgeteilt, Veränderungen am mesodermalen Gewebe etwa in Form einer symptomatischen Entzündung wurden vermißt. Die Gefäßendothelien zeigten, statt der vielleicht zu erwartenden Wucherungen, geringe regressive

Veränderungen. Ähnliche Beobachtungen teilte MEDUNA mit, welcher Meerschweinchen mit schwefelsaurem Blei chronisch vergiftet hatte. Die Erkrankung der ektodermalen Elemente reichte von der Hirnrinde bis zum Rückenmark, ohne bestimmte Gebiete zu bevorzugen; das mesenchymale Gewebe war vollständig unversehrt geblieben. Dagegen berichtete EWSEROWA, der monatelang Hunde mit Bleiweiß fütterte, über degenerative Veränderungen in den somatischen Zentren des Gehirns und Rückenmarks, über Gliawucherungen, aber auch über Zellwucherungen der kleinen Gefäße, welche an dieluetische Endarteriitis erinnern.

So denkt man vielleicht, bei der Verschiedenheit der Befunde, im Rahmen der vergleichenden Pathologie, daß ein und dasselbe Gift bei den einzelnen Tierarten an verschiedenen Stellen angreift und auch verschiedene reaktive Leistungen auszulösen imstande ist. Man wird vermuten dürfen, daß mit der Entwicklungshöhe einer Tierart auch ein feiner ausdifferenzierter Regulationsmechanismus einhergeht, wenn eben eine Schädigung den Gesamtkomplex krankhaften Geschehens verschiedenartig gestaltet. Unter diesen Gesichtspunkten gewänne die vergleichende Pathologie auch im Rahmen experimenteller Forschung noch an Bedeutung. Auf der anderen Seite dürfen wir aber nicht vergessen, daß eben beim Experiment die Versuchsanordnung und noch mehr vielleicht die Lebensbedingungen und das Alter der Versuchstiere von ausschlaggebender Bedeutung sind, wenn die Resultate, als willkürlich erzwungene anatomische Zustandsbilder, unterschiedlich ausfallen.

Am wenigsten sind die gewissermaßen aus dem Pathophysiologischen herausfallenden Voraussetzungen bei der *experimentellen Kohlenoxydvergiftung* gegeben. Weitgehende Übereinstimmungen mit den Gehirnbefunden kohlenoxydvergifteter Menschen haben bekanntlich die Experimente an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden gebracht (PHOTAKIS, A. MEYER, GRÜNSTEIN und POWOWA, TSCHERKESS u. v. a.). Mit auffallender Regelmäßigkeit wurden auch die Affektionen des Pallidums, herdartige Läsionen des Hemisphärenmarkes, häufig mit Einschluß des Balkens (A. MEYER), symmetrische hämorrhagische Erweichungen der Stammganglien (PHOTAKIS) in den CO-vergifteten Tiergehirnen vermerkt. Für die vergleichende pathogenetische Forschung geben diese Befunde wertvolle Stützen, wenn man für die Schäden im Parenchym neben einer Bevorzugung bestimmter Bezirke einer gewissen Affinität (Fe-Gehalt) des Gewebes bestimmter Gehirnabschnitte zum CO-Gift, auch Zirkulationsstörungen verantwortlich macht. Vielleicht könnte gerade die vergleichende Untersuchung CO-vergifteter Gehirne verschiedener Tierarten uns darüber orientieren, ob die Erkrankung bevorzugter Gehirnabschnitte mit den von vielen Seiten angenommenen Zirkulationsverhältnissen zusammenhängt, ob auch im Tiergehirn Gebiete vorhanden sind, die sich durch eine schlechtere

Gefäßversorgung auszeichnen, wie das beim menschlichen Gehirn der Fall ist.

Aus entsprechend angeordneten Versuchen kamen SCHILLING-SINGALEWICZ zu dem Ergebnis, daß bei der CO-Vergiftung am ehesten die Meningen leiden, im Gegensatz zu der Neosalvarsanvergiftung, bei welcher eine ausgesprochene plexotrope Wirkung zu erkennen war.

Erwähnen möchte ich noch einige experimentelle Untersuchungen zu der Frage der *Alkoholvergiftung*, die, wie mir Herr Kollege NEUBÜRGER mitteilte, beim Menschen durch von ihm erhobene Befunde neues Interesse gewinnt.

Experimentiert wurde an der Maus, der Ratte, dem Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden, Schweinen, Hühnern, Enten und Tauben. Ich erwähne die Arbeiten von FERRARI, PICK-BIELSCHOWSKY, RÜHLE, SALTYSKOW, LISSAUER. Zu vergleichenden Untersuchungen sind diese Ergebnisse wenig geeignet. STRASSMANN sagte einmal: „Eine Förderung unserer Kenntnisse über die pathologische Anatomie des Alkoholismus werden wir nicht vom Tierexperiment zu erwarten haben.“ Die Tiere scheinen auf Alkohol anders zu reagieren (FAHR).

Zur vergleichenden Pathologie des Zentralnervensystems bei *Spon-tanavitaminosen* berichtete OSTERTAG (3), OSTERTAG und MÜLLER. Junge Hunde, die einer kurzdauernden Avitaminose ausgesetzt waren, zeigten motorische Lähmungserscheinungen. Am peripheren Nerven fehlten Veränderungen. Dagegen zeigten die großen somatochromen Ganglienzellen in den Vorderhörnern des Rückenmarks, die Zellen der motorischen Zentralregion an den großen vegetativen Kernen des verlängerten Marks und die PURKINJESCHEN Zellen Erkrankungen, die an jene der primären Reizung NISSLS erinnerten. Die Veränderungen im Rückenmark waren in den Segmenten vorhanden, welchen die Lähmung entsprach.

Bei Ratten und Tauben, die an Vitaminmangel zugrunde gingen, fanden sich Ring- und Kugelblutungen im Groß- und Kleinhirn, in der Brücke und im verlängerten Mark. Die Ganglienzellen waren wenig verändert. Entzündliche Infiltrate fehlten, die peripheren Nerven zeigten Veränderungen (KIHN). Eine Übersäuerung des Gehirns der Taube bei Avitaminosen konnte GRÄFF nachweisen.

Literatur.

- ADLER, CLARK: Ein Fall akut aufsteigender Lähmung bei einem Schimpansen. Ann. trop. Med. 17, 2 (1923).
ACKERKNECHT (1): Pachymeningitis chronica fibrosa adhaesiva bei Pferden. Tierärztl. Zbl. 32 (1913).
— (2): Zur Pathologie der Dura mater des Gehirns. Ebenda 36 (1913).
ALLENDE-NAVARRO, FD.: Zwei Fälle von Epilepsie beim Papagei nach psychischem Schock. Schweiz. Arch. Neur. 13, 1/2 (1923).
ALWIN, PAPPENHEIMER: Geflügellähmung. Proc. N. Y. path. Soc. 25, 6/8 (1926).

- ANITSCHKOW: Experimentelle Untersuchungen über die Gehirnämie. Z. exper. Med. **49** (1926).
- ARIESS: Betrachtungen über das Wesen der sogenannten seuchenhaften Gehirn-Rückenmarkserkrankung der Pferde (Bornasche Krankheit, Kopfkrankheit, Kleekrankheit, Encephalopathia endemica). Berl. tierärztl. Wschr. **44**, 9 (1928).
- ARNDT: Ist die Encéphalite enzootique du cheval (MOUSSU-MARCHAND) als identisch mit der Bornaschen Krankheit anzusehen? Z. Inf.krkh. Haustiere **29** (1926).
- ASKANAZY: Cysticercose des Gehirns und der Meningen. Beitr. path. Anat. **7**. Zit. nach KAUFFMANN.
- AUGUSTIN: Rev. gén. Méd. vét. **1905**. Zit. nach JOEST.
- AXEL: Hysterie beim Hund. Hundesport u. Jagd **1927**.
- BABES: In welchen Fällen ist man berechtigt, eine abortive Form der Wutkrankheit anzunehmen? C. r. Soc. Biol. Paris **78** (1915).
- BABIC: Cholesteatong plexus chorioid. equi. Jugosl. vet. Glasnik **8** (1928).
- BAIER: Arhinencephalie beim Fohlen. Arch. Tierheilk. **57** (1928).
- BALO u. GAL: Über die spontane Encephalitis des Kaninchens und deren Bedeutung in der ätiologischen Forschung der epidemischen Encephalitis, sowie in sonstigen Kaninchenversuchen. Virchows Arch. **265** (1927).
- BALL: Plexuscholesteatom beim Schwein. J. Méd. vét. **1903**.
- BALL u. AUGER: Über cerebrale Kinderlähmung. Echte einseitige Porencephalie und Idiotie bei einer Katze. Rev. vét. **78** (1926).
- BALL, AUGER, LOMBARD: Einseitige Hirnblutung im Occipitalpol nach Staupen. Rev. gén. Méd. vét. **33**.
- BALL, PERRIOT, CH. SAVRE et G. SAVRE: Doppeltes massives Cholesteatom der Fissura longitudinalis cerebri bei einer Stute. Rev. vét. **79** (1927).
- BAUER: Zit. nach SEDDON.
- BECK (1): Beiträge zur enzootischen Encephalitis des Schafes. Z. Inf.krkh. Haustiere **28**, 99 (1925).
- (2): Die enzootische Encephalitis des Schafes. Zbl. Bakter. **84**, 498 (1927).
- u. FROBOESE: Vergleichend-experimentelle Untersuchungen über seuchenhafte Gehirn-Rückenmarksentzündungen der Pferde und Schafe. Arch. Tierheilk. **54**, 1 (1926).
- BENJAMIN: Inauguraldiss. Gießen 1922. Zit. nach SEIFRIED.
- BERBERICH u. BÄR: Fettbefunde im Gehirn fötaler und neugeborener Tiere. Münch. med. Wschr. **31** (1925).
- BERGE: Dtsch. tierärztl. Wschr. **10** (1924).
- BERGER: Inauguraldiss. Leipzig 1926.
- v. BERGSTRAND: Über Luftembolie. Acta path. scand. (Kobenh.) **1** (1924).
- BERLIN: Rep. d. Tierheilk. **1879**.
- BING: Über die Bedeutung der choreatischen und atethotischen Bewegungsautomatismen. Schweiz. med. Wschr. **54**, 26 (1924).
- BODECHTEL: Spontanencephalitis beim Affen. Z. Hyg. **3**, 111 (1930).
- BODECHTEL u. MÜLLER: Die geweblichen Veränderungen bei der experimentellen Gehirneembolie. Z. Neur. **124** (1930).
- BODECHTEL u. OPALSKI: Gefäßbedingte Herde der tuberkulösen Meningitis. Ebenda **125**, 2/3 (1930).
- BOELLMANN: Rec. Méd. vét **1885**. Zit. nach JOEST.
- BOHNDORF: Inauguraldiss. Berlin 1924. Zit. nach JOEST.
- BOLLINGER (1): Angeborenes Melanosarkom der Schädelbasis bei einem Kalb. Jber. tierarztn. Sch. Mch. **1876/77**. Zit. nach JOEST.
- (2): Münch. med. Wschr. **41** (1887). Zit. nach JOEST.

- BONFIGLIO: Neue Tatsachen und Ansichten über die sogenannte Spontan-encephalitis des Kaninchens und ihr Erreger. *Note psychiatr.* **13**, 3 (1925).
- BONNET: Epidermoidales Cholesteatom beim Pferde. *Jber. tierarz. Schr. Mch.* **1880/81**.
- BREINDL u. SINGER: Über fieberlose Flecktyphusinfektion der Meerschweinchen. *Z. Immun.forschg* **40**, 1/2 (1924).
- BREMER: Untersuchungen zur Ätiologie der Syringomyelie, des Status dysraphicus. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **95**, 1/6.
- BREUSCH: Zwei Beiträge zur Kenntnis des Hydrocephalus congen. beim Hund. *Inauguraldiss. München* 1924.
- BRUMLEY (1): Schreckkrankheit oder Pseudoepilepsie beim Hunde. *J. amer. vet. med. Assoc.* **69**, 5 (1926).
- (2): Krankheiten des Zentralnervensystems bei Hunden und Katzen. *Ebenda* **68**, 6 (1926).
- BRUN: Fall von Hirntumor bei der Ameise. *Schweiz. Arch. Neur.* **16**, 1 (1925).
- BRUNO: Ein Beitrag zur Ätiologie der spinalen Kinderlähmung. *Münch. med. Wschr.* **36** (1913).
- BRUNSWILER: Über Meningitis acuta und verwandte Zustände beim Schwein. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **28**, 4 (1925).
- BÜRKI (1): Über Gliedmaßenlähmung der Haustiere. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **2**, 63 (1926).
- (2): Gehirnabszeß. *Ebenda* **2**, 69 (1926).
- CABRET: Epileptische Anfälle während der Druse beim Pferd. *J. Méd. vét.* **72**, 5 (1926).
- CADÉAC: *Journ. de M. méd.* 1902: Malagie de Syst. nerveux: Paris 1899. *Zit. nach JOEST*.
- CAPPE DE BAILLAN: Pilzkrankung der Nervenzentren beim Heimchen. *Ann. de Parasitol.* **2**, 1 (1924).
- CAROUGEAU: *J. Méd. vét.* **1898**.
- CERLETTI: Über verschiedene Encephalitis- und Myelitisformen bei an Staupe erkrankten Hunden. *Z. Neur.* **9**, 520 (1912).
- CHAMBERS: Craniale Blutung nach Trauma beim Hund. *Vet. Rec.* **7**, 12 (1927).
- CHRISTIANI: *Arch. wiss. Tierheilk.* **35** (1909). *Zit. nach JOEST*.
- CHRISTIANSEN: Embolische Nekrosen im Gehirn bei der Nekrobazilliose der Kälber. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **22**, 3/4 (1921).
- COBB, STANLEY: A case of cerebellar aplasia in a cat. *Arch. of Neur.* **19**.
- CONIGHI: Inkrustationen der Nervenzellen im Zentralnervensystem. *Ann. Osp. psychiatr. prov. Perugia* **18**, 4 (1924).
- DA COSTA: Zitiert nach SEIFRIED.
- COWDRY: The geographical distribution of spontaneous encephalitis in rabbits. *J. of exper. Med.* **93** (1926).
- COWDRY a. NICHOLSON (1): Das Zusammentreffen protozoenartiger Parasiten und Meningoencephalitis bei Mäusen. *Ebenda* **40**, 1 (1924).
- (2): Meningoencephalitis und protozoenartige Parasiten im Gehirn von anscheinend normalen Versuchstieren. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 7 (1924).
- DANDY u. BLACKFAN: *Arch. klin. Chir.* **93** (1914). *Zit. nach HOUCK*.
- DARLING: *J. inf. Dis.* **8**, 4 (1911).
- DAWIDOWSKY: Fleckfieber bei Kaninchen. *Verh. Petersb.-Moskauer Pathol.-Tag.* 1923.
- DEICH: Psamone der Dura beim Pferd. *Ber. vet. Wes. Sachsen* **1917**. *Zit. nach JOEST*.

- DELONNE: Herpetische Encephalitis beim Schimpansen. C. r. Soc. Biol. Paris **101** (1929).
- DEMOLE: Hydrocephalus des Hundes, bedingt durch ein ventrikuläres Emphyem. Vet. Neur. **43**.
- DEMOULIN: Sporadisch vorkommende eigenartige Parese bei australischen Pferden. Tierärztl. Mitt. Niederl.-Ind. **1920**. den Haag 1923.
- DEXLER (1): Pathologisch-anatomische Untersuchung über die Bornasche Krankheit. Z. Tiermed. **4**, 110 (1900).
- (2): Über einen Fall von multipler Entzündung des zentralen und peripheren Nervensystems beim Hund. Wien. med. Presse **12**, 894; Mschr. Psychiatr. **13**, 97 (1903). Zit. nach JOEST.
- (3): Arb. neurol. Inst. Wien **3** (1895). Erg. d. all. Path. **7**, 1900/01.
- (4): Über konstitutionelle Hydrocephalie der Hunde. Zbl. Path. **34** (1923/24). Z. Tiermed. **3** (1899). Zit. nach JOEST.
- (5): Die Nervenkrankheiten des Pferdes. Leipzig u. Wien 1899.
- (6): Lymphsarkom der Pia beim Hund. Mh. Tierheilk. **7** (1896). Zit. nach JOEST.
- DOBBERSTEIN (1): Über einen Fall von Leberkoller des Pferdes und die dabei gefundenen Gehirnveränderungen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **34**, 28 (1926).
- (2): Beitr. zur pathologischen Histologie des bösartigen Katarrhalfiebers. Z. Inf.krkh. Haustiere **34** (1928).
- (3): Beiträge zur Histopathologie des Gehirns bei der Bornaschen Krankheit der Pferde. Ebenda **33**, 4 (1928).
- (4): Anatomische Befunde bei einer infektiösen Gehirn- und Rückenmarksentzündung der Pferde. Berl. tierärztl. Wschr. **41**, 12 (1925).
- (5): Über Veränderungen des Gehirns bei bösartigem Katarrhalfieber des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. **33**, 867 (1925).
- DOBBERSTEIN, HÄMMERT, HALSWICK: Übertragungsversuche mit Gehirn-emulsion von an bösartigem Katarrhalfieber erkrankten Rindern auf Rinder, Kaninchen und Meerschweinchen. Z. Inf.krkh. Haustiere **34** (1928).
- DOBBERSTEIN u. HAUPT: Ein Beitrag zur Polyneuritis des Geflügels. Ebenda **31**, 1 (1927).
- DOBBERSTEIN u. MASHAR: Über Veränderungen des Zentralnervensystems bei der Rinderpest. Tierärztl. Rdsch. **2**, 34 (1928).
- DÖRR u. PICK: Untersuchungen über das Virus der Hühnerpest. Z. Bakter. **1916**, 476.
- DÖRR u. ZDANSKY: Parasitologische Befunde im Gehirn von Kaninchen, welche zu Encephalitisversuchen gedient hatten. Z. Hyg. **101** (1924).
- DONATIEN u. BOSSALUT: Akute Encephalitis der Rinder. Rev. gén. Méd. **1922**.
- DORNISS: Münch. tierärztl. Wschr. **1918**. Zit. nach JOEST.
- DOYLE (1): Neuritis or Paralysis in chickens. J. amer. vet. med. Assoc. **72** (1928); **68** (1926).
- (2): Meningoencephalomyelitis of swine. Ebenda **75** (1929).
- DUNKIN a. LAIDLAW: Studies in dog-distemper. I. Dog-distemper in the ferret. II. Exp. distemper in the dog. III. The nature of the virus. J. comp. Path. a. Ther. **39**, 201, 213, 222 (1926).
- DURRECHAUX: Rev. vét. **1893**. Zit. nach JOEST.
- ECKSTEIN: Epidemische Meningitis serosa. Klin. Wschr. **1** (1931).
- ELLENBERGER u. BAUM: In: Handb. d. vergl. Anatomie d. Haustiere. Berlin 1915. Spez. path. Anatomie d. Haustiere II (1921).
- EMOTO: Untersuchungen über das Wesen der Lendenparalyse der Ziegen. Schweiz. Arch. Tierheilk. **69**, 6 (1927).

- ERDMANN: Über Staupeencephalitis. Arch. Protistenkunde **41** (1920). Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **13**, 189 (1916); **14**, 156 (1917). Zit. nach SEIFRIED.
- ERNST u. HAHN: Weitere Beiträge zur Bornaschen Krankheit der Pferde und zur Frage der Ätiologie des bösartigen Katarrhalfiebers der Rinder. Münch. tierärztl. Wschr. **85** (1927).
- EWANS, NEWTON: Coccidial granuloma and blastomycosis in the central nervous system. J. inf. Dis. **6**, 4 (1909).
- EWSEROWA: Das Nervensystem der Hunde bei experimenteller Bleivergiftung. Arch. f. Psychiatr. **88**, 752 (1929).
- EYRE: Spezifische Hysterie d. sog. „fright disease“ beim Hund. VertJ. **84**, 4 (1928).
- M'FADYEAN (1): Hirncholesteatom beim Pferd. J. comp. Path. a. Ther. **38**, 4 (1925).
- (2): Epidermoidales Cholesteatom beim Pferd. Ebenda **15** (1902); **24** (1911).
- FAHR: Zur Frage des chronischen Alkoholismus. Verh. dtsh. path. Ges. **1909**.
- DA FANO a. PERDRAU: J. of Path. **30** (1927). Zit. nach SEIFRIED.
- FERRARI: Ricerche istologiche sul sistema nervoso centrale in discendenti da animali cronicamente alcoolizzati. Clin. med. ital. **1** (1911).
- FILIMONOFF: Ein Fall von Hydrocephalie beim Hund. J. Psychol. u. Neur. **37** (1929).
- FISCHL u. SCHÄFER: Experimentelle Encephalitis bei Mäusen. Klin. Wschr. **1929**, 2140.
- FLEXNER: Epidemische Encephalitis und verwandte Zustände. J. amer. med. Assoc. **81**, 20, 21.
- FRIEDBERGER u. SCHRÖDER: Gehirnveränderungen beim Menschen nach Infektion mit Bacillus WEIL-FELIX. Z. Immun.forschg **31**, 4/5 (1921).
- FRISCH: Über ein Brustwirbelsarkom mit Rückenmarkserweichung. Wien. tierärztl. Mschr. **17**, 105 (1930).
- FRÖHNER (1): Infektiöse Rückenmarks- und Gehirnähmung bei Pferden. Berl. tierärztl. Wschr. **240** (1924).
- (2): Mschr. Tierheilk. **18** (1907). Zit. nach JOEST.
- FUCHS: Experimentelle Encephalitis. Wien. med. Wschr. **16** (1921).
- GALLEGO (1): Zur Kenntnis der pathologischen Histologie des Zentralnervensystems bei Hundestaupe. Z. Inf.krkh. Haustiere **28** (1925); **34**, 38 (1928). Klin. Vet. **39** (1925).
- (2): Beitrag zur Histopathologie der nervösen Zentren bei der Staupe des Hundes. Bol. Soc. españ. Biol. **12**, 2 (1927).
- (3): Zur Histopathologie der Gehirncoenurosis. Ebenda **13** (1928).
- GAMPER u. GRÜBER (1): Über Gehirnveränderungen bei menschlicher Trichinose. Verh. dtsh. path. Ges., 22. Tag. 1927, Danzig. Virchows Arch. **266** (1927).
- (2): Über Leptomeningitis und Encephalitis bei Trichinose. Wien. klin. Wschr. **40** (1927). Virchows Arch. **1927**.
- GERLACH u. MICHALKA: Geflügelspirochätose in Österreich. Zbl. Bakter. **96** (1925). Dtsch. tierärztl. Wschr. **1926**, 897.
- GERLACH u. SCHWEINBURG: Über das Verhalten der Negrikörperchen bei schutzgeimpften Tieren. Virchows Arch. **270** (1928).
- GLAMSER (1): Zur Unterscheidung der seuchenhaften Gehirnentzündung (Bornasche Krankheit, Kopfkrankheit der Pferde) von anderen Gehirnleiden. Z. Inf.krkh. Haustiere **31**, 1 (1927).
- (2): Ein Beitrag zur Histopathologie des Zentralnervensystems beim bösartigen Katarrhalfieber des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. **34** (1926).

- GMELIN (1): Beiträge zur Pathologie des peripheren Nervensystems. Arch. Tierheilk. **51**, 1 (1924).
- (2): Idiotie beim Hunde. Festschr. f. EUGEN FRÖHNER 1928.
- (3): Neuroma ganglionare an der Hirnbasis am Ursprung des V. beim Pferd. Arch. Tierheilk. **51** (1924).
- GOERTTLER: Idiotie beim Hunde. Hund **1928**.
- GOLDBERG: Pathologie der Paralyse der Nachhand beim Schwein. J. amer. vet. med. Assoc. **65** (1922).
- GOLDSTEIN: Beitrag zur Lehre von der Cysticercose des Gehirns und Rückenmarks, insbesondere der Meningitis cysticercosa. Arch. f. Psychiatr. **49**, 3 (1912).
- GOODPASTURE (1): Eintrittspforten für das Herpesvirus. Amer. J. Path. **1**, 1 (1925); **1**, 6 (1925).
- (2): Untersuchungen über Tollwut mit Berücksichtigung einer neuralen Übertragbarkeit des Virus auf Kaninchen und über den Bau und die Bedeutung der Negrikörperchen. Ebenda **3**, 4 (1927).
- (3): Spontanencephalitis bei Kaninchen. J. inf. Dis. **34**, 4 (1924).
- GRÄFF: Zur Avitaminose der Taube. Münch. med. Wschr. **1925**.
- GRAY: Hysterie beim Hund. Vet. J. **85** (1929).
- GREEN, ZIEGLER, DEWEY, SCHILLINGER: Encéphalite épidémique des renards. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 327 (1929).
- GREEN, R. G., ZIEGLER, GREEN, B. B. a. DEWEY: Epizootische Encephalitis beim Fuchs. Amer. J. Hyg. **12** (1930).
- GRIFFIN: Convulsions in Dogs. J. amer. vet. med. Assoc. **71**, 4 (1927).
- GRÜNSTEIN u. POPOWA: Experimentelle Manganvergiftung. Arch. f. Psychiatr. **87**, 5 (1929).
- GUTTMANN u. SINGER: Langenbecks Arch. klin. Chir. **1931**.
- HACH: Beiträge zur experimentellen Pathologie des Fleckfiebers. Virchows Arch. **256** (1925).
- HACKEL: Zwei Fälle von Cysticercus beim Menschen. Zbl. Path. **46** (1929).
- HACKHAUSEN: Tod eines Pferdes durch den elektrischen Strom. Z. Vet.kde **41** (1929).
- HAMOIR: Ech. vet. **1901**. Zit. nach JOEST.
- HENNEBERG: Zystizerkose des Gehirns. Charité-Ann. **30** (1906). Zit. nach KAUFFMANN.
- HENSCHEN: Ein Fall von Ganglion Gasseri-Tumor beim Rind. Svenska usw. **43** (1917). Zbl. Path. **29** (1918).
- HERRMANN: Placentare Übertragung der Wut. Z. Immun.forschg **58**, 3—4 (1928).
- HOBDAV: Epizootische Hysterie des Hundes. Vet. J. **83**, 3 (1927).
- HOBMAIER (1): Lymphosarkom der Dura beim Pferde. Mschr. Tierheilk. **24** (1913).
- (2): Die sogenannte Haemoglobinaemia enzootica mit Schlundlähmung des Pferdes, eine Futtermittelvegiftung. Münch. tierärztl. Wschr. **77** (1926).
- HOFF u. POLLAK: Experimentelle Studien zum Metaluesproblem. Z. Neur. **96** (1925).
- HOFF u. SILBERSTEIN: Übertragbarkeit der Encephalitis der Hunde mit Eckischer Fistel. Z. exper. Med. **44** (1925); **54** (1927).
- HOLTERBACH: Ca-Metastasen im Gehirn nach operiertem Mammakarzinom. T. R. **1906**. Zit. nach JOEST.
- HORAK: Die senilen Verknöcherungen der Dura mater-Encephalie beim Hunde. Prag. A. Tiermed. **7**, Tl. A 2 (1927).
- HOUCK: Wasserköpfigkeit bei niederen Säugern. Anat. Rec. **45** (1930).
- HOWARD, CLARK: J. of exper. Med. **16**, 6 (1912). Zit. nach SEIFRIED.

- HUGUENIN: Kurze Bemerkungen über die pathologische Anatomie der Schweinepest zur Demonstration von Virus-Schweinepestpräparaten. Zbl. Bakter. **110**, 189 (1929). Schweiz. Arch. Tierheilk. **65**, 41 (1923). Zit. nach SEIFRIED.
- HUTYRA: Infektiöse Bulbärparalyse bei Ratten. Berl. tierärztl. Wschr. **1910**. Zit. nach OSTERTAG.
- ISPOLATOW: Die chronisch progressive Bulbärparalyse bei Pferden. Arch. Tierheilk. **60** (1929).
- JAHNEL: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Syphilis des Nervensystems. Handbuch f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten v. JADASSOHN XVII (1929).
- JAHNEL u. ILLERT: Liquoruntersuchungen bei experimenteller Herpesencephalitis des Kaninchens. Klin. Wschr. **2**, 14, 37, 38 (1923); **3**, 18 (1924).
- JAKOBSTHAL: Untersuchungen über eine syphilisähnliche Spontanerkrankung des Kaninchens. Paralues cuniculi. Dermat. Wschr. **33** (1920).
- JOEST (1): Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. II. Zentralnervensystem. Berlin: R. Schötz 1921. Mit weiteren Literaturangaben.
- (2): Leptomeningitis botryomycotica circumscripta der Riechkolben beim Pferde. Ber. tierärztl. Hochsch. Dresden **1909/10**.
- (3): Untersuchungen über die pathologische Histologie, Pathogenese und postmortale Diagnose der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) des Pferdes. Z. Inf.krkh. Haustiere **9**, 1 (1911).
- (4): Weitere Untersuchungen über seuchenhafte Gehirn- und Rückenmarksentzündungen (Bornasche Krankheit) des Pferdes mit besonderer Berücksichtigung des Infektionsweges und der Kerneinschlüsse. Ebenda **10**, 293 (1911); **21**, 97 (1921).
- (5): Bornasche Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. **42** (1911); **44** (1912).
- (6): Über die enzootische Encephalomyelitis (Bornasche Krankheit) des Pferdes. Verh. dtsh. path. Ges. **1913**.
- (7): Die enzootische Encephalomyelitis (Bornasche Krankheit) des Pferdes. Erg. Path. **18**, 1 (1915).
- (8): Enzootische Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) des Pferdes. KOLLE u. v. WASSERMANN'S Handb. d. pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl. **6** (1912).
- (9): Nekrotisierende herdförmige chronische Encephalitis beim Rind. Ber. tierärztl. Hochsch. Dresden **1915/16**.
- (10): Untersuchungen über das Plexuscholesteatom des Pferdes. Ebenda **1908**; **1910—13**; **1917**; **1919**.
- (11): Epidermoidales Cholesteatom beim Pferd. Psamosarkom der Pia. Ebenda: Z. Tiermed. **18** (1915).
- (12): Tuberkulöse Meningitis, Gehirntuberkel. Ber. tierärztl. Hochsch. Dresden **1909/10**.
- (13): Akute und chronische Meningitis. Ebenda **1909/10**. Z. Inf.krkh. Haustiere **9**, 10 (1911). Berl. tierärztl. Wschr. **1920**.
- JOEST u. DEGEN: Über eigentümliche Kerneinschlüsse der Ganglienzellen bei der enzootischen Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde. Z. Inf.krkh. Haustiere **6** (1909).
- JOEST u. DEXLER: Pachymeningitis chronica fibrosa; siehe JOEST: Spez. Anat. d. Haustiere II (1921).
- JOHNE (1): Zur Kenntnis der seuchenartigen Cerebrospinalmeningitis der Pferde. Z. Tiermed. **22**, 369 (1887).
- (2): Die Resultate einiger quantitativer und qualitativer Untersuchungen der Cerebrospinalflüssigkeit der Pferde. Ebenda **1**, 349 (1897).

- JOHNE (3): Zur pathologischen anatomischen Untersuchung der Bornaschen Krankheit. Ebenda 4, 121 (1900).
- JONES, EATON, NOEL, PILLERS a. MATTHEWO: Lippen-, Zungen- und Schlundlähmung beim Pferde bei fraglichem Botulismus. Zbl. Neur. 52, 144.
- JOUGLA: Sarkometastase im Hirnstamm bei primärem Vaginialsarkom einer Hündin. Rev. vét. 1911.
- KANTOROWICZ: Über die nervöse Staupe des Hundes, die Gehirngrippe des Menschen und ihre Ätiologie. Berl. tierärztl. Wschr. 42, 12 (1926).
- KANTOROWICZ u. LEWY: Arch. Tierheilk. 49, 137 (1923). Zit. nach SEIFRIED.
- KAUFFMANN: Spezielle pathologische Anatomie. S. 1375. Berlin u. Leipzig 1922.
- V. D. KAY: Metastatischer Wirbelabszeß mit Rückenmarkskompression. Tijdschr. Diergeneesk. 1925.
- KIHN: Über die pathologische Anatomie der sogenannten Polyneuritis bei Nahrungsinsuffizienz. Z. Neur. 75, 1—2 (1922).
- KIKUCHI: Über die Altersveränderungen am Gehirn des Pferdes. Arch. Tierheilk. 58 (1928).
- KINSLEY: Rückenmarkslähmung in Texas bei Rindern. Vet. Med. 18.
- KIRSCHBAUM (1): Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß schwerer Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem. Dtsch. Z. Nervenheilk. 77.
- (2): Über den Einfluß schwerer Leberschädigung auf das Zentralnervensystem. Z. Neur. 87, 1—2 (1923).
- KITT: Spezielle Pathologie und Anatomie der Haustiere. Zentralnervensystem. 1927.
- KJELDBERG: Die puerperale Eklampsie beim Schwein. Berl. tierärztl. Wschr. 1925, 821, 846.
- KLARENBECK: Angstneurose bei Hunden (Pseudoepilepsie). Tijdschr. Diergeneesk. 54 (1927).
- KLARFELD: Zur Histopathologie der experimentellen Blastomykose des Gehirns. Z. Neur. 58 (1920).
- KLEINE: Z. Hyg. 51 (1905).
- KOCH (1): Studien zur Ätiologie der Tollwut. Ebenda 66, 3 (1910).
- (2): Zur Kenntnis atypischer Tollwutfälle. Ebenda 67, 1 (1910).
- (3): Über Entstehung der akuten Paraplegie nach Lyssainfektion. Zbl. Bakter. 67 (1912).
- KOCHER: Pathologisch-anatomische Veränderungen des Gehirns bei *Cysticercus racemosus*. Beitr. path. Anat. 13, 50 (1911).
- KOEPPE (1): Lähmung eines Fohlens durch ein Aneurysma der Gehirnarterie durch *Sclerostomum annatum*. Berl. tierärztl. Wschr. 43, 346 (1921).
- (2): Über das Gehirn eines Blindtieres (*Chrysochloris*). Mschr. Psychiatr. 38 (1915).
- KOHN: Tierärztl. Zbl. 1917. Zit. nach JOEST.
- KOLLARITS: Dauerzittern mancher Rassehunde als Heredodegeneration. Schweiz. med. Wschr. 54, 26 (1924).
- KORITSCHONER: Zur Kenntnis der Encephalitis. Die Erkrankung beim Hund (Experim.). Virchows Arch. 255 (1925).
- KRAMMEL: Berl. tierärztl. Wschr. 1920. Zit. nach JOEST.
- KRAUS: Über Übertragbarkeit der Bornaschen Krankheit. Ebenda 41, 17 (1925).
- KRAUS, GERLACH, SCHWEINSBURG: Lyssa bei Mensch und Tier. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926.
- KRAUS, KANTOR, FISCHER, QUIROGA: Über die Ätiologie der Meningoence-

- phalitis epizootica (Bornasche Krankheit). Z. Immun.forschg **30**, 2 (1920).
- KRAUSE: Die Histologie der Gehirncysticerkose. Mschr. Psychiatr. **31**, 5 (1912).
- KRUMMACHER: Cholesteringehalt im Plexuscholesteatom. Mh. Tierheilk. **10** (1899). Zit. nach JOEST.
- KUBESCH: Wien. tierärztl. Mschr. **16** (1929).
- KÜNNEMANN: Psamofibrosarkom der Dura cerebialis bei der Kuh. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1898**.
- KUTTNER (1): Pathologisch-anatomische Untersuchungen zur Verwandtschaft der menschlichen mit der tierischen Herpes-, Kling- und Staupeencephalitis. Z. Neur. **105**, 182 (1926).
- (2): Encephalitis lethargica und spontane Tierencephalitis. Klin. Wschr. **5**, 887 (1926).
- LAUDA: Zur Histopathologie der herpedischen Meningoencephalitis des Kaninchens. Zbl. Bakter. **91** (1924).
- LAUDA u. LUGER: Zur Ätiologie des Herpes Zoster. Ein Beitrag zum Herpes- und Encephalitisproblem. Ebenda **91** (1924).
- LEHMANN, SPATZ u. WISBAUM: Die histologischen Veränderungen des Zentralnervensystems bei der bleivergifteten Katze. Z. Neur. **103**, 323 (1926).
- LEINER u. WIESNER: Über epidemische Poliomyelitis. Wien. klin. Wschr. **9** (1910); **22** (1911). Verh. dtsh. path. Ges. **1910**.
- LENTZ u. HUNTENMÜLLER: Z. Hyg. **66** (1910). Zit. nach JOEST.
- LESBRE: Encephalocelen und die Gehirnventrikelwassersucht im allgemeinen bei Mensch und Tier. Rec. Méd. vét. **104**, 4 (1928).
- LEVADITI (1): Ektodermoses neurotropes. Paris 1926.
- (2): Epidemische Encephalitis der Fühse. C. r. Soc. Biol. Paris **100** (1929).
- LEVADITI, LEPINE et BAZIN: Au Sujet de l'encéphalomyélite épizootique du RENARD. Ebenda **103**, 3 (1930).
- LEVADITI, LEPINE u. SCHOEN: Zit. nach SCHOB.
- LEWY: Die Staupe als Modellversuch zur Poliomyelitis. Z. klin. Med. **102**, 803 (1926); **108**, 169 (1928).
- LEWY u. Mitarbeiter (1): Encephalitis lethargica und spontane Tierencephalitis (Staupeübertragung). Klin. Wschr. **5**, 7 (1926).
- — (2): Encephalitis lethargica und Hundestaupe. Ebenda **4** (1925).
- LEWY u. TIEFENBACH: Z. Neur. **71** (1921).
- LIENAU: Hydrocéphalie. Ann. Méd. vét. **1897**. Zit. nach JOEST.
- LIENAU u. HENDRICKX: Sklerosierende Prozesse im Zentralnervensystem. Ebenda **1900**. Zit. nach JOEST.
- LINDEMANN: Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose zwischen Tollwut und nervösen Formen der Staupe bei Hunden. J. Army med. Corps **48**, 4 (1927).
- LISSAUER: Experimentelle Leptomeningitis bei chronischer Alkoholvergiftung. Zbl. Path. **24** (1913).
- LOPATYNSKY: Kleiner Abszeß bei einem Kalb. Przegl. wet. hig. (poln.) **27**, 8.
- LÖWENBERG: Rabies in man. Arch. of Neur. **19**, 638 (1928).
- LUCKE: Spontane Hirnveränderungen beim Affen, ihre Bedeutung für die experimentelle Pathologie. Ebenda **212** (1923).
- LUKSCH: Über Ganglienzelleinschlüsse bei Encephalitis epidemica (v. ECONOMO). Beitr. path. Anat. **71** (1923).
- MACCARTHY a. RAVENEL: Futtermittelvegiftung bei Pferden. J. med. Res. **1903**.
- MAGNUSSON (1): Entwicklungsstörung des Zentralnervensystems. Berl. tierärztl. Wschr. **1917**. Zit. nach JOEST.

- MAGNUSSON (2): Enzootische Tumoren der Siebbeinzellen. *Z. Inf.krkh. Haustiere* 17 (1916). Zit. nach JOEST.
- MANOUÉLIAN u. VIALA: C. r. Acad. Sci. Paris 182 (1926). Zit. nach SEIFRIED.
- MARCHAND: Untersuchungen über infektiöse Entzündungen des Zentralnervensystems beim Schaf. *Rec. Méd. vét.* 103, 24 (1927).
- MARCHAND u. PETIT: Spindelzellensarkom der Meningen beim Pferd. Ebenda 1911. Zit. nach JOEST.
- MARCHAND, PETIT u. COQUOT: Meningitis. Ebenda 1905/06. Zit. nach JOEST.
— — — (2): Rundzellensarkom des Riechkolbens beim Hund mit Metastasen in der Haut. Ebenda 1906.
- MARCHAND, PETIT u. PECARD: Gliosarkom des Lobus piriformis beim Hunde. Ebenda 1907.
- MAREK: Dtsch. tierärztl. Wschr. 15, 417 (1907). Zit. nach JOEST.
- MARGULIS: Gehirncysticerkose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1 (1912).
- MARINESKO: *Rev. Neur. (tschech.)* 35, 1 (1928). Zit. nach SEIFRIED u. SPATZ.
- MAROTEL: Echinococcose cérébral du mulet. *Rev. vét.* 80 (1928).
- MATHEWS: Encephalitis in calves. *Rev. gén. Moél* 1922.
- MATTERN: (Meningitis.) *Wschr. Tierheilk.* 1904. Zit. nach JOEST.
- MEDUNA: Untersuchungen über die experimentelle Bleivergiftung beim Meerschweinchen. *Arch. f. Psychiatr.* 4 (1929).
- MÉLINE: Basilar meningitis als Folge einer coryca gangraenosa. *Rec. Méd. vét.* 101 (1925).
- MELNOKOW: Parasitäre Erkrankungen des Zentralnervensystems. Zit. nach KAUFFMANN, *Lehrbuch d. speziellen pathologischen Anatomie* 1922. *Zb. Path.* 1899.
- MESSNER: *Rev. med. vet.* 2 (1918). Zit. nach JOEST.
- MEYER, A.: Experimentelle Erfahrungen über die CO-Vergiftung des Zentralnervensystems. *Z. Neur.* 112 (1928).
- MEYER, P.: Inauguraldiss. Leipzig 1927. Zit. nach SEIFRIED.
- MIDDELDORF: *Berl. tierärztl. Wschr.* 1919. Zit. nach JOEST.
- MIESSNER: Meningo-encephalomyelitis beim Schaf. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 34, 36 (1926).
- MINGAZZINI: Symptomatische Epilepsie bei Vögeln. *Arch. of Neur.* 9, 5 (1923).
- MONTPELLIER: Neurinome in der Inguinalgegend bei einer Hündin. *Bull. Assoc. franç. Etude Canc.* 16, 9 (1927).
- MOUSSU: Enzootische Encephalitis beim Pferde und Bornasche Krankheit. *Rec. Méd. vét.* 101, 21 (1926).
- MOUSSU u. MARCHAND (1): Untersuchungen über gewisse seuchenhafte Erkrankungen des Zentralnervensystems der Haustiere. Paris: Vigot frères 1926.
— — (2): Die enzootische Encephalitis des Pferdes. Ebenda 1924.
- NEUBÜRGER (1): Über cerebrale Fett- und Luftembolie. *Z. Neur.* 111 (1927); 120 (1929).
— (2): Zentrale Veränderungen beim Kaninchen nach Überimpfung von Paralytikergehirn. Ebenda 84 (1923).
— (3): Spezifische Hirnveränderungen beim Kaninchen nach Überimpfung von Paralytikergehirn. *Z. Path.* 33, 227 (1923).
- NEUMANN: Zwei Fälle von spontan, ohne Ansteckung entstandener originärer Kaninchensyphilis. *Zbl. Bakter.* 90 (1923).
- NICOLAU: Pathologische Anatomie der Bornaschen Krankheit. *Rev. Stundelor med.* 17, 5 (1928).
- NICOLAU u. GALLOWAY (1): Experimentelle Untersuchungen über die Bornasche Krankheit. *Brit. J. exper. Path.* 8, 4 (1927).

- NICOLAU u. GALLOWAY (2): Untersuchungen über intranucleäre Einflüsse bei Bornascher Krankheit. C. r. Soc. Biol. Paris **99** (1928).
- — (3): Über Septineuritis mit filtrierbarem Virus (enzootische Encephalomyelitis, Bornasche Krankheit). Ebenda **98**, 2 (1928).
- NICOLAU, GALLOWAY u. DIMANESCO-NICOLAU (1): Veränderungen am intracardialen Nervensystem bei Kaninchen, die nach intracerebraler Impfung an enzootischer Encephalomyelitis erkrankt waren. Ebenda **99** (1928).
- — — (2): Genèse, structure et interprétation des corpuscules de JOEST-DEGEN (inclusions nucléaires caractérisent l'encéphalomyélite enzootique) Ebenda **99** (1928).
- — — (3): Die Facialisneuritis bei Bornascher Krankheit. Ebenda **98**, 13 (1928).
- NISSL u. ALZHEIMER: Über die Vorgänge nach experimenteller Rückenmarksdurchtrennung mit besonderer Berücksichtigung der Unterschiede der Reaktionsweise des reifen und unreifen Gewebes nebst Beziehungen zur menschlichen Pathologie (Porencephalie und Syringomyelie). Arbeiten über die Großhirnrinde. Erg.-Bd. Jena: Fischer 1921.
- OBERNDORFER: Über Encephalitis beim Schaf. Münch. med. Wschr. **1920**.
- OHM: Z. Vet-kde **6** (1894). Zit. nach JOEST.
- OLAF u. HILDING: Enzootische Ethmoidalblastome mit Metastasen. Zit. nach KITT, Spez. path. Anat. d. Haustiere 1927.
- OSGOOD a. LUCAS: Rep. Departm. of Surg. of the med. school Harvard Univ., Bull. **7** (1912).
- v. OSTERTAG: Der heutige Stand der Zoonosenfrage. Virchows Arch. **275** (1930).
- OSTERTAG (1): Die Syringomyelie als erbbiologisches Problem. Verh. dtsh. path. Ges. Berlin **25** (1930).
- (2): Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Haustiere. Zentralnervensystem. Berlin: Julius Springer 1931. mit weiteren Literaturangaben.
- (3): Zur vergleichenden Pathologie des Zentralnervensystems bei Spontanavitaminosen. Verh. dtsh. path. Ges. **1928**.
- OSTERTAG u. MÜLLER: Eine Spontanavitaminose des jungen Hundes. Z. Inf.krkh. Haustiere **34** (1928).
- OTTOLENGHI: Über einen besonderen Befund bei der Geflügelpest. Zbl. Bakter. **67**, 510 (1913).
- PALLASKE: Epidermoidales Cholesteatom der Schädelhöhle eines Pferdes. Arch. Tierheilk. **53**, 4 (1925).
- PAPPENHEIMER, DUNN a. CONE: J. exper. Med. **49**, 63 (1923). Zit. nach SEIFRIED.
- PATARY, CANAT et CARRIGUES: Neoplasme et crises épilept. chez une chienne. Rec. Méd. vét. **105**, 82 (1929).
- PATRIZI: Erweichungsherd im rechten Sehhügel beim Pferd. Thalamus-syndrom. Clin. vet. **141** (1923).
- PATZEWITSCH u. KLUTSCHAREW: Seuchenhafte Cerebrospinalmeningitis. Massenerkrankung im Smolensker Gouvernement.
- PAUL (1): Über die Natur der Granula von GERLACH und KRAUS im Zentralnervensystem bei experimenteller Poliomyelitis der Affen. Wien. klin. Wschr **41**, 24. (1928).
- (2): Zur Ätiologie der Encephalitis disseminata. Med. Klin. **19** (1928).
- PAUL u. WEINBURG: Zur Morphologie des Lyssaerregers. Virchows Arch. **262** (1926).
- PENTSCHEW: Lyssa beim Mensch. Zit. nach SEIFRIED u. SPATZ u. persönl. Mitteilung.

- PERDRAU: SCHILDERS Encephalitis peraxialis diffusa in a rhesus monkey. *J. of Path.* **33**, 991 (1930).
- PERDRAU u. PUGH: Nervöse Form der Hundestaupe. *Ebenda* **33**, 79 (1930).
- PETIT, GABRIEL, MARCHAND, BOUCHET: Ein eigenartiger Fall von Autophagie beim Hunde mit Gehirnveränderungen, die der Dementia praecox beim Menschen gleichen. *Rec. Méd. vét.* **104** (1928).
- PETRI: Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen. HENCKE-LUBARSCH **10**. Berlin: Julius Springer 1930.
- PETTE (1): Spontanencephalitis des Kaninchens. *21. Jahresvers. nordd. Psych. u. Neur. Kiel, Sitzgsber.* **1924**.
- (2): Über die Beziehungen des Erregers der Encephalitis epidemica zum Virus des Herpes simplex vom klinisch-experimentellen Standpunkt aus. *Med. Klin.* **1926**.
- (3): Experimentelle Studien zur Frage der Wanderung ultravisibler Vira auf dem Nervenweg. *Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte* **207** (1926).
- (4): Akute Infektion und Nervensystem. *Münch. med. Wschr.* **225** (1929).
- PFANNSTIEL: Tierexperimentelle Grundlagen der Syphilisforschung. *Med. Welt* **13**, 14 (1928).
- PFENNINGER u. FINK: Studien über Hühnerpest. Beiträge zur Kenntnis der histologischen Veränderungen des Zentralnervensystems. *Zbl. Bakter.* **99**, 145 (1926).
- PHOTAKIS: Veränderungen des Zentralnervensystems bei CO-Vergiftung. *Vjschr. gerichtl. Med.* **62**, 1 (1921).
- PIANA: Gliom im Rückenmark des Hundes. *Clin. vet.* **12** (1889). *Zit. nach JOEST*.
- PICK u. BILSCHOWSKY: Über historische Befunde im Auge und im Zentralnervensystem des Menschen bei akuter tödlicher Vergiftung mit Methylalkohol. *Berl. klin. Wschr.* **19** (1912).
- PLACE: *Zit. nach JOEST*.
- PLAUT: Untersuchungen über die Sonderstellung des Zentralnervensystems durch Spirochäteninfektion. *Münch. med. Wschr.* **38** (1926).
- PLAUT, MULZER u. NEUBÜRGER (1): Zur Ätiologie der entzündlichen Erkrankung des Zentralnervensystems beim syphilitischen Kaninchen. *Ebenda* **51** (1924).
- (2): Über die Frage der Impfencephalitis des Kaninchens und ihre Beziehungen zur Syphilis. *Ebenda* **51** (1924).
- (3): Zur Ätiologie der entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems bei syphilitischen Kaninchen. *Ebenda* **47** (1923).
- (4): Anatomische Veränderungen bei experimenteller Kaninchenencephalitis. *Ebenda* **14** (1922).
- PONFICK: *Spez. path. Anatomie* **2**. Jena: Gustav Fischer 1921. *Zit. nach ASCHOFF*.
- POSSELT: Geographische Verbreitung des Blasenwurmlidens. *Stuttgart 1900. Z. Hyg.* 1900. *Dtsch. Arch.* **59** (1897).
- PREUSS: Ein Fall von Hydrocephalus acquisitus. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **35** (1927).
- PROUSE u. FRITSCH: Pacymeningitis beim Pferd. *J. vet. med. Assoc.* **68**, 65 (1924).
- v. PROWACEK: Chlamydozoa. *Arch. Protozoenkde* **19** (1907). *Münch. med. Wschr.* **1908**.
- v. PROWACEK u. LIPSCHÜTZ: Chlamydozoen. v. PROWACEK, *Handb. d. pathogenen Protozoen* **1** (1912).
- PUGH (1): Epidemieencephalitis in dogs. *Lancet* **19**, 211 (1926); **2**, 950 (1926). *Rep. Distember Field Fund. Med. Res. Labor. Mill. Hill* **39** (1926).

- PUGH (2): So-called nervous distemper. *Vet. Rec.* **7**, 119 (1927). *Field* **152**, 854 (1928).
- PULLGRAN: Über einen Fall von Cysticercose cerebri et cordis. *Wien. klin. Wschr.* **30** (1928).
- RANKE: Über experimentelle Störung von Differenzierungsvorgängen im Zentralnervensystem. *Zbl. Path.* **9** (1910).
- RIES: Bulbärparalyse bei Rindern und Pferden. *Botulismus. Rev. vét.* **68** (1924).
- RIGOTTI: Verhalten der Nervenzellen bei experimenteller Hyperthermie. *Riv. Pat. nerv.* **18**.
- ROMAN a. CHAUNCY, LAPP, M.: Veränderungen des Zentralnervensystems bei Hundstaupe. *Bull. Buffalo gen. Hosp.* **3**, 2 (1925).
- ROSE: Die Spontanneurotropie des Herpes-Virus beim Meerschweinchen. *Zbl. Bakter.* **27** (1926).
- ROSENBLATT: Cysticercenmeningitis, vorwiegende Beteiligung des Rückenmarks. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **46**, 2 (1913).
- ROSENTHAL: Über Beziehungen zwischen Hühnerpest und Lyssa. *Zbl. Bakter.* **40** (1906).
- ROTH: Über eine intracraniale Dentalexostose von einer Ziege. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **1888**.
- ROTHMANN: *M Schr. Psychiatr.* **20** (1906). *Zit. nach BODECHTEL*.
- RÜHLE: Tierexperimentelle Befunde im Zentralnervensystem nach Methylalkoholvergiftung. *Münch. med. Wschr.* **18** (1912).
- SALINGER u. KALLMANN: Zur Symptomatologie der Gehirncysticercose. *M Schr. Psychiatr.* **72**, 5/6 (1929).
- SALTYKOW: Experimentelle Forschung über die pathologische Anatomie des Alcoholismus chronicus. *Zbl. Path.* **1911**.
- SANFELICE (1): Über die bei der Staupe vorkommenden Einschlußkörperchen. *Zbl. Bakter.* **76**, 495 (1915).
- (2): Negrikörperchen bei einigen Winterschlaf haltenden Tieren und ihre Beziehungen zu den Negrikörperchen bei Tieren ohne Winterschlaf. *Z. Hyg.* **79**, 3 (1915).
- SAVARY: Cerebrale Kongestion bei Pferden als mögliche Folge nach Feststellung des Kopfes. *Rec. Méd. vét.* **102**, 5 (1926).
- SCHENK: Über einen intra vitam diagnostizierten Fall von *Cysticercus racemosus*. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **66**, 5/6 (1920).
- SCHEURING: Coenurus bei der Gemse. *Münch. tierärztl. Wschr.* **1921**.
- SCHIEBEL: Inauguraldiss. Gießen 1926. *Zit. nach SEIFRIED*.
- SCHIFFMANN: Zur Histologie der Hühnerpest. *Z. Bakter.* **45** (1908).
- SCHILLING u. SINGALEWICZ: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Plexus chorioideus und des Liquor cerebrospinalis bei akuten Vergiftungen. *Polska Med. desniad* **1**, spoc. I (1923).
- SCHLEGEL (1): Zur Kenntnis der Tollwut. *Berl. tierärztl. Wschr.* **42**, 20 (1926).
- (2): *Z. Tiermed.* **18** (1914). *Zit. nach JOEST*.
- (3): Plexuscholesteatom beim Pferd und Plexuskrebs beim Rind. *Arch. Tierheilk.* **50** (1924).
- (4): Mißbildungen der Tiere. *Ergebn. d. Pathologie* **19**, 2 (1921).
- SCHMEY: Plexuscholesteatome. *Ebenda* **36** (1910). *Zit. nach JOEST*.
- SCHMIDT (1): Gehirnentzündung, verbunden mit Schlundkopflähmung bei Verfüttern von Sojabohnen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **42**, 2 (1926).
- (2): Kombinierte Schweif- und Sphinkterlähmung des Pferdes. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **33** (1928).
- SCHMITZ: Über einen Fall von Gehirncysticercose. *Med. Klin.* **23** (1928).

- SCHOB: Sitzgsber. Ges. Natur- u. Heilk. Dresden 3, II (1930) u. mündl. Mitt.
- SCHÖNBORN: Encephalitis epidemica und Herpes. Dtsch. med. Wschr. 53, 21 (1927).
- SCHRÖDER (1): Angeborene Hydrocephalie beim Hund. Berl. tierärztl. Wschr. 1924.
- (2): Über eine Hinterstrang- und Sehnervenerkrankung beim Affen. Arch. Psychiatr. 44, 191 (1908).
- SCHULGIN: Über Cysticercus racimosus im 4. Ventrikel. Charkonsky med. J. 1911.
- SCHÜKRI u. SPATZ: Über die anatom. Veränderungen bei der menschlichen Lyssa u. ihre Beziehungen zur Encephalitis epidemica. Zbl. Neur. 97, 627 (1925).
- SCHWARTZ u. BERBERICH: Experimentelle Untersuchungen zur Frage des Geburtstraumas. Verh. südwestd. Path. Mannheim 1924.
- SCHWARTZ u. FINK: Zur Morphologie und Entstehung des Geburtstraumas. Blutungen im Gehirn und Schädel der Neugeborenen. Z. Kinderheilk. 40, 5 (1925).
- SEDDON: Bulbärparalyse beim Rindvieh, verursacht durch einen Gift erzeugenden Bazillus mit Besprechung der Beziehung zur Futtervergiftung. J. comp. Path. a. Ther. 35, 3 (1922).
- SEIFRIED (1): Die wichtigsten Krankheiten des Kaninchens. Erg. Path. 22, 1 (1927).
- (2): Pathologie neurotroper Viruskrankheiten der Haustiere mit Berücksichtigung der vergleichenden Pathologie. Ebenda 24 (1931). Mit weiteren Literaturangaben für die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems.
- (3): Studien über Avitaminose bei Hühnern. J. exper. Med. 52, 4 (1930).
- SEIFRIED u. SPATZ: Die Ausbreitung der encephalitischen Reaktion bei der Bornaschen Krankheit der Pferde und deren Beziehung zu der Encephalitis epidemica, der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit und der Lyssa des Menschen. Z. Neur. 124, 3/4 (1930); Dtsch. Ztsch. f. Nervenheilk. 111 (1929).
- SKRJABIN (1): Jber. Vet.med. 1911. Zit. nach JOEST.
- (2): Endotheliom der Pia mater spinalis beim neugeborenen Kalb (Spina bifida). Jber. Vet.med. 1911. Zit. nach JOEST.
- SLOTWER: Pathologisch-anatomische Veränderungen im Zwischenhirn bei der Lyssa. Virchows Arch. 261 (1926).
- SMITH u. FLORENCE: Encephalitozoon cuniculi als Nierenparasit beim Kaninchen. J. of exper. Med. 41, 1 (1925).
- SMYTHE: Einiges über die Hysterie des Hundes. Vet. Rec. 7, 15 (1927).
- SOLLEDER: Vergiftung mit wildem Mohn. Münch. tierärztl. Wschr. 33, 617 (1913).
- SPAAR: Ein Beitrag zur Pathologie des Zentralnervensystems bei akuter gelber Leberatrophie. Z. Neurol. 93, 1/2 (1924).
- SPATZ: Über eine besondere Reaktionsweise des unreifen Zentralnervensystems. Z. Neur. 53 (1920).
- Encephalitis. Hdbch. d. Geisteskrankheiten von O. BUMKE. 9. Berlin: Julius Springer. 1930.
- SPIEGEL (1): Enzootische Encephalomyelitis beim Schaf. Z. Inf.krkh. Haustiere 23, 147 (1922).
- (2): Beitrag zur Pathologie der Gehirnkrankheiten des Schafes. Ebenda 23, 2 (1922).
- SPIEGEL u. ENGHOFF: Zur Lokalisation zentraler Atmungsstörungen. Z. exper. Med. 47 (1925).

- SPIELMEYER (1): Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer. 1922.
- (2): Schlafkrankheit und progressive Paralyse. Münch. med. Wschr. 1907, 1065.
- (3): Die progressive Paralyse. Anhang: Die Schlafkrankheit. LEVANDOVSKY, Handb. d. Neurol. 1. Aufl. 3 (1912).
- (4): Über die anatomischen Folgen der Luftembolien im Gehirn. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1913.
- (5): Die Diagnose: Entzündung bei Erkrankungen des Zentralnervensystems. Z. Neur. 25, 543 (1914).
- (6): Über einige anatomische Ähnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und multipler Sklerose. Ebenda 1, 660 (1910).
- (7): Die Bedeutung des lokalen Faktors für die Beschaffenheit der Entmarkungsherde bei multipler Sklerose und Paralyse. Arch. Psychiatr. 74, 359 (1925).
- (8): Zur anatomischen Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Zbl. Nervenheilk. 29 (N. F. 17) (1906).
- (9): Die Opticusdegeneration bei Trypanosomen (Tsetse). Tabes der Hunde. Klin. Mbl. Augenheilk. M. S. 45, III.
- (10): Experimentelle Tabes bei Hunden (Trypanosomentabes). Münch. med. Wschr. 48 (1906).
- (11): Paralyse, Tabes, Schlafkrankheit. Erg. Neur. Jena: Gustav Fischer 1911.
- (12): Über experimentelle Schlafkrankheit. Dtsch. med. Wschr. 1909, 2256.
- (13): Die Trypanosomenkrankheiten und ihre Beziehungen zu den syphilitischen Krankheiten. Jena: Gustav Fischer 1908.
- (14): Zur Pathogenese örtlicher elekt. Gehirnveränderungen. Z. Neur. 99, 756 (1925).
- (15): Das Interesse am Studium der Kreislaufstörungen im Gehirn und die Paralyseanatomie. Klin. Wschr. 1928, 1011.
- (16): Die zentralen Veränderungen beim Fleckfieber und ihre Bedeutung für die Histopathologie der Hirnrinde. Z. Neur. 47, 1 (1919).
- (17): Über chronische Encephalitis. Virchows Arch. 242 (1923).
- (18): Über örtliche Vulnerabilität. Z. Neur. 118, 1 (1929).
- STADLER: Duraendotheliom beim Hunde. Skand. vet. Tidskr. 1915.
- STAEMMLER: Über die Befunde von Fettkörnchenzellen im Gehirn neugeborener Tiere. Münch. med. Wschr. 48 (1923).
- STANDFUSS: Über die ätiologische und diagnostische Bedeutung der Negrischen Tollwutkörper. Arch. Tierheilk. 34, 109 (1908).
- STEINER: Zit. nach SCHOB.
- STEINER u. v. STAEHR: Über Herpesencephalitis beim Kaninchen. Sitzgsber. Arch. f. Psychiatr. 69, 5 (1923).
- STEINMETZ u. LERCHE: Das Meerschweinchen. Hannover 1923. Zit. nach RAEBIGER.
- STENSBERG: Kältereiz auf Liquordruck und Gehirngefäße. Arch. f. exper. Path. 65 (1911).
- STENSTRÖM: Enzootisches Auftreten von Geschwülsten bei Rind und Pferd. Uppsala 1915.
- STEWART a. RHOADO: J. of exper. Med. 49, 6 (1929). Zit. nach SEIFRIED.
- STIETZ: Angiom der Hypophyse beim Pferd. Z. Vet.kde 1914. Zit. nach JOEST.
- STOCKMANN, STEWARD: Beitrag zum Studium der Traberkrankheit. J. comp. Path. a. Ther. 39, 1 (1926).

- STOICESCO: Endemische Hirn-Rückenmarksentzündung bei Pferden in Rumänien. *Clin. vet.* **1923**.
- SUESSAREFF u. FINKELSTEIN (1): Zur Frage der experimentellen Syphilis des Nervensystems beim Kaninchen. *Z. Neur.* **84** (1923).
- (2): Veränderungen im Zentralnervensystem bei der experimentellen Syphilis der Kaninchen. *Sitzgsber. russ. path. Ges. Moskau, Abt. 1922*.
- SZCZEPANSKI: Vergiftungserscheinungen bei Pferden nach Verabreichung von Platterbsen. *Z. Vet.kde* **25**, 267 (1913).
- THOMAS (1): *Zit. bei HOUCK*.
- (2): *J. afric. vet. med. Assoc.* **1**, 67 (1928).
- THUM: Metastatischer Abszeß in der Hypophyse der Kuh. *Z. Tiermed.* **17** (1913).
- TOBLER: Pathologische Beiträge zur Kenntnis der akuten, herdförmigen, disseminierten, nicht eitrigen, vorwiegend lymphocytären, infektiösen, toxischen, epidemischen Polyencephalitis (Encephalitis lethargica). *Schweiz. med. Wschr.* **1920**, 446.
- TRASBOT: Karzinometastasen im Gehirn nach operiertem Hodenkarzinom. *Rec. Méd. vét.* **1885**. *Zit. nach JOEST*.
- TRENDELENBURG: Über die Wirkung der Erwärmung auf das Zentralnervensystem, insbesondere auf die Großhirnrinde. *Z. exper. Med.* **1** (1913).
- TSCHERKESS: Experimentelle Beiträge zur Pathologie und Therapie der CO-Vergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **138**, 161 (1928).
- UDALL, FINCHER a. GIBBONS: Meningitis in a calf. *Cornell Vet.* **19** (1929).
- VALENTA: Myxom der Hypophyse beim Rind. *Arch. Tierheilk.* **37** (1911). *Zit. nach JOEST*.
- VALKENBURG: Zur Frage nach einer Funktionseinteilung im Eidechsenkleinhirn und ihre Lokalisation. *Psychiatr. Bl. (holl.)* **2/3** (1926).
- VAN DER VALLE u. WINKLER JUNIUS: Neuromyelitis gallinarum. *Tijdschr. Verpfl. Geneesk.* **10**, 34 (1924).
- DE VASSEUR: *Zit. nach SEIFRIED*.
- VERMEULEN (1): Tumor des Corpus pineale. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1925**.
- (2): *Zit. nach JOEST*.
- VERSE: Chronische fibröse Cysticerkenmeningitis. *Münch. med. Wschr.* **12** (1930).
- DE VILLARDE: Erscheinungen der Degeneration und Regeneration in den experimentell mit Blei vergifteten Nerven. Veränderungen des Kleinhirns bei Bleivergiftung. *Trav. Labor. Rect. Biol. Madrid* **25**, 1 (1927). *Referat Zbl.* **55**, 2 (1929).
- VIRCHOW: *Zit. nach KAUFFMANN*. *Virchows Arch.* **18**, 5 (1860).
- VOSSHAGE: *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1902**. *Zit. nach JOEST*.
- VUKOVIC: Encephalitis purulenta beim Pferd. *Jugoslav. Vet. Glasnik* **2** (1923).
- WALL: Eitriges Meningitis und Pneumonie nach Kastration und Kupieren der Schwänze. *J. amer. vet. med. Assoc.* **50**.
- WALTHARD (1): Spätstadium einer Encephalitis nach Masern. *Bemerkung zur Hist. und Pathogenese*. *Z. Neur.* **124**, 1/2 (1930).
- (2): Die Einwanderung und Ausheilung des Herpesvirus im Zentralnervensystem des Meerschweinchens. *Krankheitsforsch.* **4/6** (1927).
- WEBER u. BARRIER: *Rec. Méd. vét.* **1884**. *Zit. nach JOEST*.
- WEHNERT: Traumatische Blutung im Epiduralraum. *Zit. nach JOEST*. *Z. Vet.kde* **32** (1920).
- WEHRBEIN: Lähmungen der Schweine. Polyneuritis parenchymatosa. *J. amer. vet. med. Assoc.* **49**, 238.

- WEIMANN: Besondere Hirnbefunde bei cerebraler Fettembolie. *Z. Neur.* **120** (1929).
- WEINBERGER: Über den *Cysticercus racemosus* des Großhirns. *Zbl. Path.* **44** (1928/29).
- WEIRMANN: Ein Fall von Gehirnentzündung als Folge einer Erkrankung des linken Riechkolbens durch *Botryomycespilze*. *Z. Vet.kde* **1911**.
- WIED: zit. bei HOUCK.
- WINTERSBEGGER: Meningitis bei der Kuh. *Wien. tierärztl. Mschr.* **15**, 9 (1928).
- WIRTH u. HARTL: Ataxia endemica bei Pferden. *Ebenda* **14**, 10 (1927).
- WOLFF: Über einen Fall von Hypophysensarkom beim Pferd. *Inauguraldiss. Gießen* 1906.
- WRIGHT: Infektiöse Hundemeningoencephalitis. *J. amer. vet. med. Assoc.* **24** (1927).
- WRIGHT a. CRAIGHEAD: Infektiöse Rückenmarkslähmung bei jungen Kaninchen. *J. of exper. Med.* **36**, 136 (1922).
- WYSSMANN: Cholesteatom bei einem Pferde, das wegen akuter Gehirnentzündung getötet wurde. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **57** (1915). Zit. nach JOEST.
- ZDANSKY: Zur pathologischen Anatomie der durch das Herpesencephalitisvirus erzeugten Kaninchenencephalitis. *Frankf. Z. Path.* **29**, 1/2 (1923).
- ZEEMANN u. TUMBELAKA: Das zentrale und periphere optische System bei einer kongenital blinden Katze. *Graefes Arch.* **91** (1916).
- ZENKER: Zit. nach KAUFFMANN.
- ZINSSER: *J. of exper. Med.* **49**, 4 (1929). Zit. nach SEIFRIED.
- ZUNKER: Rhinogene Encephalitis und Meningitis beim Hund. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1928**.
- ZWICK (1): Über die infektiöse Gehirn- und Rückenmarksentzündung der Pferde. *Zbl. Bakter.* **97**, 4, 7 (1926).
- (2): Neuere Untersuchungen über die seuchenhafte Gehirn- und Rückenmarksentzündung, Bornasche Krankheit, der Pferde. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **110**, 4/6 (1929).
- ZWICK u. SEIFRIED: *Berl. tierärztl. Wschr.* **1924**, 465; **1925**, 129. *Handb. d. pathogenen Mikroorganismen v. KRAUS, KOLLE u. UHLENHUT* **9**, 117 (1927).
- ZWICK, SEIFRIED u. WITTE: Experimentelle Untersuchungen über die seuchenhafte Gehirn- und Rückenmarksentzündung der Pferde. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **30**, 42 (1926); **32**, 150 (1927). *Arch. Tierheilk.* **59**, 511 (1929).

Brutpflege und Nestbau bei Fischen.

Von W. WUNDER, Breslau.

Mit 40 Abbildungen.

Inhaltsübersicht.

	Seite
Allgemeine Betrachtungen	118
Bitterling und Muschel	123
Kiesgruben	129
Steinnester	130
Sandnester	135
Pflanzennester	136
Pflanzennester mit Sekretzusatz	143
Schaumnester	166
Maulbrüter	176
Umhertragen der Eier außen auf dem elterlichen Körper	178
Lebendig gebärende Fische	183
Schluß	185
Anhang	188
Literatur	189

Allgemeine Betrachtungen.

Die Zahl der Eier, welche von einem Fischweibchen (Rogener) abgelegt werden, ist bei den einzelnen Arten außerordentlich verschieden. Eine große Gesetzmäßigkeit läßt sich bei dem Überblicken einer möglichst umfangreichen Zusammenstellung verschiedener Fischarten ganz einwandfrei feststellen. Tiere, die sich in keiner Weise um ihre Nachkommen kümmern, erzeugen die größten Eizahlen, solche, die Brutpflege treiben, die geringsten. Folgende Beispiele mögen diese Tatsache in Durchschnittszahlen erläutern:

Eizahl:

Meeresfische		Süßwasserfische	
ohne Brutpflege	mit Brutpflege	ohne Brutpflege	mit Brutpflege
Hering <i>Clupea harengus</i> 30 000	Seestichling <i>Spinachia vulgaris</i> 150—200	Karpfen <i>Cyprinus carpio</i> 200 000—700 000	Dreistachl. Stichling <i>Gasterosteus aculeatus</i> 80—120

Besonders wissen wir auch von den Fischarten, die ungeheuer große Zahlen von Eiern liefern, wie z. B.

Quappe *Lota vulgaris* CUV. 1 Million,
 Heilbutt *Hippoglossus vulg.* FLEM. 3 Millionen,

Stör *Acipenser sturio* L. 3—6 Millionen,

Kabeljau *Gadus morrhua* L. 9 Millionen,

daß sie keine Brutpflege treiben, sondern die abgesetzten Eier sich selbst überlassen.

Je größer die Eizahl bei einer Fischart ist, um so geringer ist die *Dottermenge*, die als Reservestoff dem neuen Individuum mitgegeben wird. Besonders interessant ist der Vergleich der Eizahl zwischen Fischarten, die zur kalten Jahreszeit laichen (Winterlaicher) und solchen, die sich in der warmen Jahreszeit fortpflanzen (Sommerlaicher). Erstere brauchen zu ihrer Entwicklung eine lange Zeit. Ihre Eier sind groß, dotterreich, jedoch nur in verhältnismäßig geringer Zahl vorhanden. Letztere dagegen vollziehen ihre Entwicklung äußerst rasch, benötigen nur eine geringe Dottermenge und liefern eine hohe Eizahl.

Laichzeit	Fischart	Eizahl	Eigröße	Zeit bis zum Schlüpfen
1. Winter Sept.—Febr.	Bachforelle <i>Salmo fario</i> L.	500—1000	4—5,5 mm	70—120 Tage
2. Sommer Mai—Juli	Karpfen <i>Cyprinus carpio</i> L.	200 000—700 000	1,5—2 mm	4—10 Tage

Bei den Fischarten, die sich außerordentlich stark vermehren, ist auch die Vernichtungsziffer der Eier, Embryonen und Jungtiere sehr groß. Besonders gilt dies für Sommerlaicher des Süßwassers, wie den Karpfen. Die Eier werden im Überschwemmungsgebiet von Flüssen und Seen natürlicherweise abgesetzt. Es besteht nun, wie wir leicht im Freien beobachten können, die Gefahr, daß ein rasches Zurückgehen des Wassers oder zum wenigsten eine Trennung bestimmter Teile des überschwemmten Gebietes zu austrocknenden Pfützen stattfindet. Eine Temperaturerhöhung, die ein rasches Schwinden des Wassers zur Folge hat, beschleunigt nun zwar zugleich die Entwicklung der Fischeier. Die rascher aus dem Ei schlüpfenden Jungfische können sich dann, der Wasserströmung folgend, zum Teil aus der Gefahr retten, ein großer Teil wird aber meist in kleinsten Wasseransammlungen isoliert und geht zugrunde. Auch die Gefahr der Vernichtung durch Raubtiere ist in dem seichten, stehenden Wasser nicht gering. Insektenlarven, Raubfische, Vögel und Säugetiere nehmen gierig Laich und Brut als Nahrung zu sich. Weiterhin spielt die auf engem Raum vorhandene Nahrungsmenge eine wichtige Rolle. Zwar ist auch hier eine gewisse natürliche Regulation vorhanden. Wenn lange Zeit kühle Witterung vorherrscht, ist die Entwicklung der Fische bis zum Ausschlüpfen verlangsamt und das Freißbedürfnis der Tiere herabgesetzt. Die natürliche Nahrung der Jungfische, die aus Wasserkrebschen und Insektenlarven besteht, entwickelt sich ebenfalls nur in geringer Menge. Trotz günstigster Witte-

rungsverhältnisse kann jedoch bei zu großer Individuenzahl auf engem Raum Nahrungsknappheit auftreten, und die Jungtiere fallen dem Hungertod oder Krankheiten zum Opfer, die den geschwächten Körper heimsuchen. Es ist deshalb nicht weiter verwunderlich, daß trotz der ungeheuren Vermehrung die Zahl der geschlechtsreifen Tiere doch nicht wesentlichen Schwankungen unterliegt.

Bei Winterlaichern sind die aus dem Ei geschlüpften Fischchen größer, widerstandsfähiger und außerdem mit reichlich Dottermaterial versehen, an dem sie noch lange Zeit zehren können. Auch sind sie weniger gefährdet.

Wir können sagen, daß die Zahl der Eier im Verhältnis steht zu den Gefahren, welchen die abgelegten Eier und die jungen Fische ausgesetzt sind, wie das ein im ganzen Tierreich geltendes Gesetz bedingt.

Stellt die Eizahl und die Menge des im Ei enthaltenen Dottermaterials schon von vornherein eine gewisse Sicherung für die Arterhaltung dar, so kommen noch einige weitere Besonderheiten hinzu, welche in dem feineren Bau des Eies begründet sind.

Die Eischale kann in verschiedenster Weise als *Schutzorgan* dienen. Besonders bei Haifischen und Rochen ist sie von derber hornartiger Beschaffenheit. Das Knochenfischei dagegen ist von einer gallertartigen Hülle umgeben, die meist erst bei der Eiablage im Wasser aufquillt.

Bei Meerestischen kennen wir vielfach besondere *Schwebeeinrichtungen*. An der Eischale treten lange *fadenartige Gebilde* auf, welche die planktonische Entwicklung der Eier ermöglichen. Auch kommen *Öltropfen* im Dotter vor, die das Gewicht verringern. Die im Plankton treibenden Eier z. B. von Scholle und Hering sind winzig klein und glasartig durchsichtig. Sie finden in den stark bewegten oberen Wasserschichten günstigste Sauerstoffverhältnisse und Entwicklungsbedingungen. Die Eier vieler am Boden lebenden Fischarten, z. B. *Lophius piscatorius*, gelangen durch ihr spezifisches Gewicht in die oberflächliche Wasserzone, wo sie sich im Plankton entwickeln.

Auch besondere *Halteeinrichtungen* kommen an der Eischale vor, die in ausgeprägteste Form als lange, spiralartig gedrehte Fäden an den Haifischeiern angetroffen werden und dort die Befestigung an Pflanzen ermöglichen. Erwähnt sei nur noch, daß diese eigenartig gestalteten Eier sowohl durch ihre harte Schale als auch durch ihre seltsame Form und Farbe weitgehend geschützt sein dürften.

Merkwürdige Halteeinrichtungen zeigen die Eier des Schleimfisches *Myxine glutinosa* L., die mit Ankerfäden ausgerüstet nach der Ablage in Ketten zusammenhängen. LYNNGES bildet die kurzen dicken Ankerfäden am noch nicht abgelegten Ei ab, die dann unter der Einwirkung des Wassers, wohl infolge der Quellung, eine Streckung und starke Formveränderung durchmachen. Ähnliche Fortsätze finden sich bei den Eiern von *Bdellostoma stouti* LOCKINGTON.

Bei sehr vielen Fischarten verkleben die gallertigen Eihüllen mit der Unterlage (Karpfen, *Pterophyllum* usw.), oder zähes Sekret heftet die Eier untereinander netz- (Barsch) oder ballenartig (Butterfisch) zusammen.

Die mit Schutzhüllen versehenen Eier besitzen eine Zugangspforte in der Schale (Mikropyle), an welcher die befruchtenden Samen eindringen können.

Wir finden, wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, bei sehr vielen Fischarten besondere vielfach hochspezialisierte anatomische Bildungen an den Eiern, die, der ganz verschiedenen Lebensweise der Tiere entsprechend, eine Fürsorge für die Nachkommenschaft darstellen. Dabei braucht sich das elterliche Tier bei der Eiablage überhaupt nicht um die Nachkommen zu kümmern. So entleeren z. B. die am Grunde im Meere lebenden Schollen ihre Geschlechtsprodukte ins Wasser, woselbst ohne jede Beziehungen der Geschlechter zueinander die *Befruchtung der Eier* stattfindet. Diese gelangen dann durch ihr spezifisches Gewicht in die oberflächlichen Wasserregionen, woselbst sich die Entwicklung vollzieht. Wir haben es hier also mit recht komplizierten biologischen Verhältnissen zu tun (Aufenthalt des geschlechtsreifen Tieres am Grunde, Entwicklung der Eier an der Oberfläche des Meeres), ohne jede Betätigung der Eltern im Sinne einer Fürsorge für die Nachkommenschaft. Das massenhafte Vorkommen von Schollen im gleichen ihnen zusagenden Lebensbezirk, Laichwanderungen und möglicherweise auch das gleichzeitige Ablaichen beider Geschlechter unter ganz bestimmten Außenbedingungen garantiert die Befruchtung der Eier, ohne daß sich die Geschlechter um einander kümmern.

Beim Hering findet am gleichen Ort zur gleichen Zeit das gemeinsame Ablaichen beider Geschlechter statt, wobei sich auch Männchen und Weibchen um einander kümmern, obwohl keine Paarung, sondern Promiskuität stattfindet. Wir müssen annehmen, daß in diesem Falle die Bewegungsfähigkeit der Samenfäden eine sehr große ist und daß sie auch nach längerem Aufenthalt im Wasser noch befruchtungsfähig sind. Besonders für die einzelnen Süßwasserfischarten ist die Frage genauer untersucht, wie lange die ins Wasser kommenden Samenfäden befruchtungsfähig bleiben. Solange die Spermatozoen im Eileiter liegen und nicht mit Wasser in Berührung kommen, sind sie auch aus dem Fischkörper herausgenommen und kühl gehalten stunden- und tagelang lebensfähig. Sie bewegen sich jedoch erst bei Wasserzusatz und büßen ihre Bewegungs- und Befruchtungsfähigkeit dann nach kurzer Zeit ein. Nach HÄMPEL gehen die Samenfäden im Wasser zugrunde bei

Bachforelle (<i>Trutta fario</i> L.)	nach etwa	23 Sek.
Regenbogenforelle (<i>Trutta iridea</i> W. GIBB.) „ „	„	40 „
Lachs (<i>Trutta salar</i> L.)	„	45 „

Huchen (<i>Salmo hucho</i> L.)	nach etwa	45 Sek.
Barbe (<i>Barbus fluv.</i> Ag.)	„ „	120 „
Hecht (<i>Esox lucius</i> L.)	„ „	3—4 Min.
Karpfen (<i>Cyprinus carpio</i> L.)	„ „	5 Min.

Es ergibt sich besonders bei der kurzen Lebensfähigkeit der Samenfäden der lachsartigen Fische die Notwendigkeit einer Paarung, d. h. Männchen und Weibchen müssen sich im Augenblick des Abblaus möglichst mit der Bauchseite und der Geschlechtsöffnung berühren, damit eine Befruchtung der Eier garantiert wird. Die Laichauschläge, welche Rauigkeiten an der Körperoberfläche während der Laichzeit darstellen, scheinen nach der Auffassung von MEISENHEIMER als Kontaktorgane zu wirken und einen festeren Zusammenhalt der sonst glatten schlüpfrigen Fischleiber bei der Paarung zu ermöglichen. Beim Blaufelchen (*Coregonus Wartmanni* BLOCH.) laichen die Fische paarweise an der Oberfläche des Bodensees über den tiefsten Stellen (WAGLER). Die befruchteten Eier sinken dann bis zu 250 m tief hinab, wo sie ihre Entwicklung durchmachen. Wir finden also hier eine besondere Sicherung der Befruchtung der Eier durch die Paarung der Fische beim Abblaus.

Das *Aufsuchen eines für die Entwicklung günstigen Ortes* durch die laichenden Fische ist sehr weit verbreitet. Die Laichwanderungen von Aal, Lachs, Hering und Neunauge sind so allgemein bekannt, auch ist darüber ausführlich in der Zusammenstellung von SCHEURING (1) die Rede, so daß hier ein Hinweis darauf genügt. Die Wasserbeschaffenheit (Süßwasser, Salzwasser), die Temperatur (kaltes Wasser bei Salmoniden, warmes Wasser bei Cypriniden) spielen dabei ebenso wie die Sauerstoff- und Strömungsverhältnisse vielfach eine wichtige Rolle. Auch kennen wir Fischarten, bei denen der ganze elterliche Körper im Interesse einer nur einmal im Leben erfolgenden Fortpflanzung aufgeopfert wird. Beim Bachneunauge z. B. hat das geschlechtsreife Tier gar nicht mehr die Möglichkeit, Nahrung aufzunehmen, da der Darm kurz hinter dem Schlund vollkommen unterbrochen ist. Die während der mehrjährigen Larvenzeit im Körper aufgesammelten Reservestoffe müssen ausreichen, bis das Laichgeschäft vorüber ist, und dann geht der erschöpfte Körper zugrunde (WEISSENBERG).

Besondere Art der Eiablage an geeigneten Orten ohne weitere Brutfürsorge kennen wir in vielen Fällen bei Fischarten. Sehr häufig wird in flachem, mit starkem Pflanzenwuchs versehenem Wasser gelaicht, so daß die Eier reichlich Sauerstoff trotz der hohen Temperatur des Wassers zur Verfügung haben. Obwohl im Aquarium auch über Steinen, Holz usw. abgelicht wird, ist es keinem Zweifel unterworfen, daß z. B. der Barsch seine Eier gewöhnlich im Freien über Pflanzen ausbreitet (Abb. 1). Die Eier werden in Schnüren abgepreßt, die dann zu einem Netz verkleben, so daß sie in einer Schicht über den Pflanzen liegen. Beim Karpfen und vielen anderen Weißfischen werden zwar ungeheure

Mengen von Eiern produziert, doch werden sie nur einzeln an weichen Wasserpflanzen in seichtem Wasser abgelaidet, woselbst sie einige Tage festkleben. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß auf diese Weise sehr günstige Bedingungen für die Entwicklung gegeben sind. Gehen doch beim künstlichen Abpressen der Geschlechtsprodukte gerade bei den karpfenartigen Fischen die zu Klumpen verklebenden Eier alle rasch zugrunde und nur die an der Oberfläche liegenden oder einzeln abgepreßten Eier haben Aussicht auf Entwicklung. Die einzeln oder in dünner Schicht liegenden natürlich abgelegten Eier werden allseitig von frischem, sauerstoffreichem Wasser umspült, während unter den ungünstigen künstlichen Bedingungen sehr rasch eine Vermehrung und ein Absterben der zu Klumpen verklebten Eier erfolgt. Dies ist der



Abb. 1. Laichband des Flußbarsches (*Perca fluviatilis*), um Zweige und Wasserpflanzen geschlungen.
(Nach ČERNÝ aus KAMMERER. 1).

Grund dafür, weshalb im Gegensatz zu der äußerst erfolgreichen künstlichen Erbrütung bei Salmoniden, deren Eier nicht zusammenkleben, eine künstliche Züchtung bei Cypriniden noch keinen Erfolg hatte.

Die über Pflanzen ausgebreiteten oder an Pflanzen angeklebten Eier sind verhältnismäßig ungeschützt und fallen verschiedenen Fischarten und anderen Wassertieren leicht zum Opfer. Nur ihre meist ungeheuer große Zahl garantiert für ein Fortbestehen der Art.

Bitterling und Muschel.

Eine ganz merkwürdige Art der Brutversorgung treffen wir beim *Bitterling*, auf dessen Laichgewohnheiten hier genauer eingegangen werden soll, weil uns gerade an diesem Beispiel besonders klar werden dürfte, daß der ganze Körperbau der Tiere und selbst die Ausbildung der Eier ganz zweckentsprechend ist und daß dazu noch ein be-

stimmtes Verhalten der Elterntiere kommen muß, damit das Laichgeschäft in richtiger Weise vollzogen werden kann. Die Einzelheiten sind zwar schon lange durch die Untersuchungen von früheren Autoren und besonders von OLT bekannt, doch wird bei der häufigen Erwähnung des Bitterlings als Paradebeispiel gerade von diesen hochinteressanten Dingen vielfach sehr wenig erwähnt.

Am auffallendsten ist am weiblichen Körper die rötliche Legeröhre (Abb. 2, 3, 4), welche nur während der Laichzeit voll entwickelt ist und bei 7 cm langen Weibchen eine Länge von 4—5,5 cm erreicht. Außerhalb der Laichzeit ist sie zu einem winzig kleinen papillenartigen Gebilde zusammengeschrumpft. Sie stellt ihrem anatomischen Bau nach



Abb. 2. Bitterling (*Rhodeus amarus* L.), seine Legeröhre in eine Teichmuschel versenkend. (Aus HESSE-DOFLEIN, 2).

eine Umbildung der äußeren Haut dar und besteht aus Epidermis, Stratum mucosum, Cutis und innerem Epithel. Mit Bindegewebe und Blutgefäßen ist sie reichlich versehen und enthält an ihrem Anfangsteil (proximalen Ende) Muskulatur, die sich als Verschluss-(Sphinkter) und als Rückzieh-(Retraktor) Einrichtung betätigt. Die aus dem Eierstock ausgepreßten Eier werden durch das Sekret zweier bläschenförmiger Drüsen schlüpfri-
g gemacht, die als Anhänge der Legeröhre in der Leibeshöhle des Fisches gelegen sind.

Die Röhre streckt sich und versteift sich beim Laichen hauptsächlich durch den Druck der hintereinander in Abständen folgenden und durch Schleimmassen getrennten Eier. Sie kann dabei ein perlschnurartiges Aussehen bekommen.

Die Eiablage ist nur verständlich, wenn man sich zunächst einmal etwas mit dem anatomischen Bau der Muschel befaßt, in deren Kieme das Fischei zur normalen Entwicklung gelangen muß. Am Hinterende der Muscheln (Teichmuschel, *Anodonta*, und Flußmuschel, *Unio*, gleichgültig welcher Art sie angehören), finden sich zwei Öffnungen nebeneinander, die wir als Atem- und Kloakenöffnung bezeichnen können. Durch die Atemöffnung tritt das Wasser in regelmäßigen Abständen zwischen die Schalen ein und gelangt zu den Kiemen, die auf jeder Seite des Muschelkörpers als paarige Gebilde liegen. Jede Kieme ist aus zwei Blättern zusammengesetzt, die durch lange Balken von Gewebe zusammengehalten werden und spaltartige Räume (Interlamellarräume)

zwischen sich einschließen. Die ganze Kieme ist mit Flimmerepithel bedeckt. Die Kiemenblätter zeigen feinsten netzartigen Bau und lassen durch ihre winzigen Öffnungen das Atemwasser in ihre spaltartigen Zwischenräume treten. Von dort gelangt das verbrauchte Atemwasser in die oberhalb gelegenen Kiemengänge und durch die Kiemenhöhle in die Kloake, von der aus es nach außen ausgestoßen wird. Die Fischeier müssen nun in die spaltartigen Zwischenräume der Kiemenblätter gelangen. Das Bitterlingsweibchen führt zu diesem Zwecke seine Legeröhre durch die Kloakenöffnung der Muschel möglichst tief in die Atemhöhle und in die Kiemengänge der Muschel ein. Erst dort werden dann die Eier ausgestoßen und fallen in die Interlamellarräume. Um die Eier an den richtigen Ort zu bringen, muß das Bitterlingsweibchen also seine Legeröhre der Wasserströmung entgegen in die Kloakenöffnung einführen und verwendet zur Unterscheidung der Strömung wahrscheinlich Sinnesorgane, die an der Spitze der Legeröhre zu vermuten



Abb. 3. Weibchen des Bitterlings (*Rhodeus amarus* L.) mit ausgestreckter Legeröhre.
(Nach von SIEBOLD aus MEISENHEIMER.)

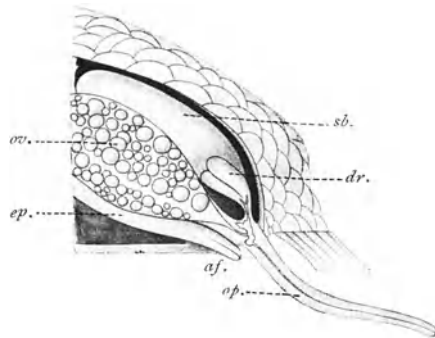


Abb. 4. Organe im Hinterleib eines weiblichen Bitterlings (*Rhodeus amarus* L.). Nach OLT aus MEISENHEIMER. *af.* After; *dr.* Anhangsdrüsen; *ed.* Enddarm; *ep.* Legeröhre (Ovipositor); *ov.* Ovarium; *sb.* Schwimmblase.

sind. Während des Passierens der Legeröhre sind die Eier zylinderförmig zusammengepreßt und doppelt so lang als breit. Die Länge eines abgelegten Eies beträgt 2,35—2,65 mm, seine Breite 1,06—1,47 mm. Die Eier fallen, wie OLT durch Experimente mit gleichgroßen Elfenbeinkügelchen zeigen konnte, rein der Schwerkraft folgend in die Spalt Räume im Innern der Kieme. Durch die anatomischen Verhältnisse ist es bedingt, daß die beiden inneren Kiemen hauptsächlich mit den Fischeiern gefüllt werden. (Die beiden äußeren Kiemen dienen dagegen den kleinen Muschellarven, Glochidien, als Aufenthaltsort.) Die Eier werden unbefruchtet in das Innere der Muschelkiemen abgelegt. Die Spermatozoen werden vom Männchen über der Atemöffnung abgegeben und gelangen mit dem einströmenden Wasser zur gegitterten Oberfläche der Kiemen. Hier hängen sie sich zwischen dem Flimmerepithel fest, während die feinsten Nahrungspartikelchen zur Mundöffnung weitergestruelt werden, und von hier aus können sie leicht zu den Eiern gelangen und die Befruchtung durchführen. Das Männchen muß also über der

Atemöffnung der Muschel sein Sperma ergießen. Würde es dies über der Kloakenöffnung tun, so könnte niemals eine Befruchtung der Eier erfolgen, da die Samenfäden sofort nach außen mitgenommen würden. Auch ist die Eigenbewegung der Spermatozoen zu gering, als daß sie der Richtung des ausströmenden Wassers mit Erfolg entgegenwandern könnten.

Das Verhalten von Männchen und Weibchen der Muschel gegenüber ist also ganz verschieden. Interesse für das strömende Wasser bekunden beide. Das Weibchen jedoch muß seine Legeröhre dem ausströmenden Wasser entgegen in die Kloakenöffnung und tief in die Hohlräume über der Kieme einführen, damit das Ei an die richtige Stelle gelangt. Die Muschel, die anfänglich auf jeden Reiz hin ihre Schalenklappen sofort schließt, gewöhnt sich allmählich an das Einführen der Legeröhre, das nach NOLLS Angaben zuerst mehrmals probehalber ausgeführt wird. Das Männchen dagegen hält sich über der Atemöffnung der Muschel auf und ergießt hier sein Sperma, das von dem einströmenden Wasser ins Innere der Muschel zu der Kieme und den Bitterlingseiern gebracht wird. Weibchen und Männchen müssen bei derselben Muschel kurz hintereinander ablaichen.

Wie man aus dem Verhalten der Tiere beim Laichen folgern kann, zeigen nicht nur die Fische für die Muschel, sondern auch die Bitterlinge für einander Interesse. Auch scheinen die Männchen untereinander Kämpfe auszuführen. Besonders auffallend ist das Hochzeitskleid der Männchen, das von SIEBOLD folgendermaßen geschildert wird: „Die ganze Körperoberfläche der brünstigen Männchen schillert in allen Regenbogenfarben, wobei sich Stahlblau und Violett besonders bemerkbar machen und der smaragdgrüne Seitenstreif am Hinterleibe noch glänzender hervortritt, während die Brust- und Bauchseite mit einem schönen orangegelben Pigmentüberzuge prangen; auch die Rücken- und Afterflosse zeigen sich hochrot gefärbt und schwarz gesäumt. Mit der Entwicklung dieser Farbenpracht beginnt noch ein anderer Geschlechtsunterschied hervorzutreten, der sich auf eine Veränderung der Haut dicht über der Oberlippe bezieht. Hier erhebt sich an den beiden äußeren Enden der Oberkiefer allmählich ein rundlicher Wulst, der aus einem Haufen von 8—13 ungleichgroßen, kreideweißen Warzen besteht. Zwei bis drei diesen ganz ähnliche Warzen kommen noch an dem oberen Rand der beiden Augenhöhlen zum Vorschein.“ Nach den Angaben SIEBOLDS stellen die Warzen Epithelwucherungen dar, die nach der Beendigung der Laichzeit verschwinden und bleibende Gruben hinterlassen, aus denen sich bei der nächsten Laichzeit wieder Warzen entwickeln. Möglicherweise haben die Gebilde etwas mit der Seitenlinie und der Wahrnehmung der Wasserströmungen zu tun. Das Hochzeitskleid tritt nur im Augenblick höchster Erregung, während des Liebesspieles, der Kämpfe und des Laichens in Erscheinung. Die rasche Ausbreitung des

Pigmentes ermöglicht die Entfaltung des Hochzeitskleides. Auch durch die Einspritzung von verschiedenen Hormonen und von Johimbin ist es geglückt, die Entfaltung des Hochzeitskleides herbeizuführen, die dann stunden-, ja tagelang anhalten kann, WUNDER (3). Es ist hier nicht der Ort, über die Bedeutung des Hochzeitskleides zu diskutieren, doch möchte ich eine irrige Auffassung von HESS zurückweisen. Er sagt nämlich, gerade beim Bitterling könne man die Bedeutungslosigkeit der Hochzeitsfärbung beweisen, da doch das Fischmännchen sicher auf die Muschel keinen Eindruck damit mache. Dieser Ausdruck zeugt davon, daß sich HESS jedenfalls niemals das Laichen von Bitterlingen angesehen hat und daß er sich nicht klar war über die Zusammenhänge. Beide Geschlechter müssen zur selben Zeit in der Muschel ablaichen. Die Männchen bekämpfen sich gegenseitig und versuchen ein Weibchen für sich allein zu bekommen. Dabei erstrahlen sie in wundervollster Farbe, halten sich in der Nähe von der Muschel und bei einem Weibchen auf und verjagen andere Männchen, denen sie sogar Schläge mit der Seite des Körpers versetzen. Die Aufregung des Männchens steigert sich besonders, wenn es die lange Legeröhre des Weibchens und dessen Versuche, abzulaichen, sieht. Die Färbung des Männchens könnte unter den natürlichen Verhältnissen sehr wohl auf das Weibchen wirken. Das Ablaichen findet nämlich am Tag bei geringer Wassertiefe ($\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ m) in klarem Wasser statt. Auch finden sich die Farben an der Körperseite und können sehr wohl vom Weibchen gesehen werden, das sich neben dem Männchen befindet. Heute ist ja außerdem durch die Untersuchungen von FRISCHS, KÜHNS und ihrer Schüler der klarste Nachweis für einen Farbensinn der Fische erbracht. Wir müssen also auf Grund der wissenschaftlichen Ergebnisse den Standpunkt vertreten, daß auch von den Fischen besonders im Falle der Bitterlinge die Farben des Hochzeitskleides als solche gesehen werden können. Eine andere Frage ist die, welche Bedeutung dieser Färbung zukommt. Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen des Laichvorganges ist es unwahrscheinlich, daß von seiten des Weibchens eine Auswahl des schönsten Männchens stattfindet. Wohl aber kann das Hochzeitskleid für das Erkennen des Männchens durch das Weibchen sowie für die Steigerung der Erregung des Weibchens eine ähnliche Rolle spielen, wie der Anblick der Legeröhre für das Männchen. Letzten Endes müssen wir an folgendem festhalten:

1. Beide Geschlechter der Bitterlinge müssen sich zusammenfinden und ein Paar bilden.
2. Bitterlingsmännchen und -weibchen müssen Interesse für die gleiche Muschel bekunden, in der sie ablaichen.
3. Die geschlechtliche Erregung von Männchen und Weibchen muß sich so steigern, daß das Ablaichen kurz hintereinander stattfindet. Nach dem bisher Gesagten wäre es nicht sehr verwunderlich, wenn dem

Hochzeitskleid des Männchens in diesem Zusammenhang eine wichtige Bedeutung zukommen würde.

Die Schilderungen der eigentümlichen Beziehungen zwischen Bitterling und Muschel wäre unvollständig, wollten wir nicht auch die Anpassung der Embryonen an den Aufenthalt in der Muschelkieme betrachten. Die Eier werden alle so abgelegt und fallen so in die Spalträume im Innern der Muschelkieme, daß der animale Pol bzw. der Kopf vorausgeht und nach unten hängt. Die aus den Eiern entstehenden Embryonen leben nicht als Schmarotzer. Sie genießen nur Schutz zwischen den harten Schalen der Muschel sowie günstigste Atmungsbedingungen im Innern der ständig mit frischem, sauerstoffreichem Wasser versehenen Kieme. Schaden fügen sie der Muschel nicht zu. Ihre Nahrung bringen sie in Form einer großen Dottermenge selbst mit. Im Laufe der Entwicklung der Embryonen bildet sich nun in der vorderen Hälfte des Fischkörpers sehr bald ein ringförmiger Wulst am Dotter, der die Aufgabe hat, den Embryo in den Spalten der Kieme zu verankern. Es nimmt nämlich durch den ständigen Verbrauch von Dottermaterial bei der weiteren Entwicklung der Embryonen ihr Durchmesser immer mehr ab, und sie laufen Gefahr, ausgestoßen zu werden. (Nach den Angaben von OLT haften Eier und Embryonen besser als bei anderen Muschelarten in den schmalen Spalträumen von *Anodonta*, von wo sie durch die Muschel nicht so leicht ausgestoßen werden können.) Sind die Fischchen weit genug entwickelt, so bildet sich der Wulst zurück und sie bahnen sich zunächst durch ihre starken Bewegungen den Weg nach rückwärts in die Kiemengänge, wobei sie jüngere über ihnen gelegene Embryonen ebenfalls aus den Spalträumen verdrängen können. In den Kiemengängen drehen sich die Tiere um und schwimmen mit dem Kopf voran aus der Kloakenöffnung ins Freie. NOLL beobachtete bis 40 Eier und Embryonen von Bitterlingen in einer Muschel. Gewöhnlich werden nur einige Eier hintereinander von den Bitterlingen abgelegt, und die Bitterlinge in einer Muschel können ganz verschieden weit entwickelt sein und von verschiedenen Eltern stammen. Die Laichzeit der Bitterlinge fällt in die Monate April—Mai.

Die geheimnisvollen Beziehungen zwischen Muscheln und Bitterlingen gehen noch weiter. Die aus der Muschel ausgestoßenen Muschel-Larven (Glochidien) hängen sich an den Kiemen und Flossen der Fische fest und leben dortselbst eine Zeitlang als Schmarotzer. So erweisen die Fische gleichsam der Muschel einen Gegendienst.

Ähnliche Übertragung der Brutfürsorge auf einen andersartigen Organismus wie es bei Bitterling und Muschel der Fall ist, kennen wir bei den Fischen nicht mehr.

Kiesgruben.

Einen gewissen Schutz erfahren auch schon *Eier*, die *in fließendem, sauerstoffreichem Wasser unter Kies verscharrt* werden. Sehr viele lachsartige Fische verfahren so. Das Laichgeschäft des Lachses wird von STECHE (BREHMS Tierleben) folgendermaßen geschildert: „In den Monaten Oktober bis Februar erwählt ein Weibchen, das gewöhnlich von einem erwachsenen und vielen jungen Männchen begleitet wird, eine seichte sandige oder kiesige Stelle zur Anlage seines sogenannten Bettes, einer weiten, jedoch nicht tiefen Grube, welche die Eier aufnehmen soll. Die Arbeit des Aushöhlens, und zwar mittels des Schwanzes, liegt ihm allein ob, während das Männchen auf der Lauer liegt, um Nebenbuhler fortzutreiben. Wenn sich jenes anschickt zu laichen, eilt dieses herbei, um die Eier zu besamen, die sodann durch erneute Schwanzbewegungen wieder bedeckt werden. Nicht selten sieht man einen Rogener auch nur von kleinen, eben zeugungsfähig gewordenen Milchnern, die noch niemals im Meer waren, umgeben und diese an dem Fortpflanzungsgeschäft teilnehmen. Einzelne Beobachter sprechen gedachten Junglachsen sogar eine sehr bedeutungsvolle Rolle zu. Jedes ältere Männchen nämlich überwacht eifersüchtig das sich zum Laichen anschickende Weibchen und bemüht sich, alle Nebenbuhler fernzuhalten. Naht ein solcher, so kämpft es mit ihm, bis er das Feld verläßt, und zwar bisweilen so erbittert, daß sein oder des Gegners Blut das Wasser rötet oder einer von beiden Kämpfen sein Leben einbüßt. Den Rogener lassen diese Kämpfe unbekümmert. Anscheinend durch die Anwesenheit der Junglachse befriedigt, fährt er fort zu laichen, wirft sich in Unterbrechungen von einigen Minuten bald auf die eine, bald auf die andere Seite, preßt jedesmal einen Teil seiner Eier aus und überdeckt, indem er sich wiederum wendet, die früher gelegten und inzwischen von den eiligst sich herbeidrängenden Junglachsen besamen mit einer dünnen Sandschicht. Die Junglachse spielen somit dieselbe Rolle wie die Spießer während des Kampfes zweier starker Hirsche. Dennoch genügen sie dem Weibchen keineswegs auch als Genossen. Denn dieses unterbricht sein Laichgeschäft, sobald der erwachsene Milchner gefangen oder im Streit erlegt wurde, schwimmt der nächsten Tiefe zu und holt von dort ein anderes altes Männchen herbei, um unter dessen Aufsicht weiter zu laichen. JOUNG beobachtete, daß ein Rogener nach und nach neun männliche Lachse zur Laichstelle brachte und, als auch der letzte männliche Artgenosse wie die anderen weggefangen worden war, mit einer ihm folgenden großen Forelle zurückkehrte. Der Laich wird nie in einem Male, sondern in Absätzen gelegt, das Geschäft nach einigen innerhalb 3—4, nach anderen innerhalb 8—10 Tagen beendet.“ Bei alten Lachsen, die sich durch einen hakenartig gekrümmten Unterkiefer auszeichnen (Hakenlachse), wird während der Brunstzeit vielfach

ein prachtvolles Hochzeitskleid ausgebildet. Der ganze Bauch ist purpurrot gefärbt; rote Flecken fließen an den Seiten des Kopfes ineinander und bilden unregelmäßige Zickzacklinien auf bläulichem Grunde. Auch Afterflosse, Bauchflosse und Schwanzflosse zeigen roten Anflug.

Nach dem Ablaichen bekümmern sich die alten Lachse nicht mehr um die verscharrten Eier.

Ähnlich wie der Lachs laichen auch viele lachsartige Fische, z. B. Forelle (*Salmo fario* L.), Meerforelle (*Salmo trutta* L.), Äsche (*Thymallus vulgaris* NILSS.) usw., indem sie ihre Eier in Sand- oder Kiesgruben einscharren. Bei der künstlichen Befruchtung und Erbrütung der Forelleneier hat es sich herausgestellt, daß die zwischen Kies eingegrabenen Eier sich viel besser entwickeln als solche, welche frei in Brutkästen liegen. Die Untersuchungen von HEIN, DEMOLL und WOHLGEMUTH und besonders von WILLER haben dann noch folgende Einzelheiten ergeben: Auch zwischen Kies eingegraben erhalten die Eier noch genügend Sauerstoff, da das ständig fließende Wasser in den Lücken zwischen den Steinchen in die Tiefe dringt. Die Dunkelheit unter dem Kies scheint die Entwicklung wesentlich zu begünstigen. Die Eier verpilzen nicht so leicht, und die ausgeschlüpften jungen Fische sind im Kiesbett kräftiger als bei anderer Erbrütung. Sind in fließendem Wasser die Sauerstoffverhältnisse selbst an geschützten Orten günstig, so gilt nicht das gleiche für stehendes oder wenig bewegtes Wasser. Eine ganze Reihe von verschiedensten Fischarten legt die Eier in Steinritzen, unter Steinen, in leeren Muschel- oder Schneckenschalen oder in leeren Gehäusen von Borstenwürmern ab. In den meisten Fällen ist dann eine Versorgung der Eier mit frischem Wasser unerlässlich, die der Fisch durch Fächeln mit den Flossen durchführt.

Meistens liegen über das Verhalten von Fischen, die an geschützten Orten ihre Eier ablegen und bewachen, nur vereinzelte Angaben und keine systematischen Untersuchungen vor.

Steinnester.

Von der in Bächen überall häufigen Groppe (*Cottus gobio* L.) berichtet schon LINNÉ: „Nidum in fundo format, ovis incubat, prius vitam deserturus quam nidum“ (= Sie formt ein Nest am Boden, liegt auf den Eiern und würde eher ihr Leben als das Nest lassen). HECKEL und KNER schildern ihr Verhalten folgendermaßen: „Zur Laichzeit begibt sich ein Männchen in ein Loch zwischen Steinen und verteidigt diesen Schlupfwinkel gegen jedes andere, das davon Besitz nehmen will, mit lebhaftem Ingrim, der unter Umständen in langwierige Kämpfe ausarten kann und einem der Streiter nicht selten das Leben raubt. Während der Kampfzeit soll man öfters Groppen fangen, die den Kopf eines Gegners im Maule halten, ohne ihn verschlingen zu können. Das Weibchen wird von dem Groppenmännchen artig behandelt; es wird von ihm

ohne Widerstreben aufgenommen, setzt an der betreffenden Brutstelle seinen Rogen ab und zieht hierauf ungefährdet seines Weges. Von nun an vertritt das Männchen Mutterstelle und beschützt 4—5 Wochen lang die Eier, ohne sich zu entfernen, es sei denn, daß es die notwendige Nahrung suchen muß. Ebenso bewunderungswürdig wie seine Ausdauer ist sein Mut. Es beißt in die Stange oder Rute mit der man es verjagen will, weicht nur im höchsten Notfalle und läßt sich buchstäblich angesichts seiner Eier erschlagen.“

FATIO schildert, daß die Eier an der Unterseite eines hohl liegenden Steines angeklebt werden. Nach SURBECK (2) ist es wahrscheinlich, daß sich das Groppenweibchen mit dem Bauch nach oben dreht und die Eier an der Decke der Behausung anklebt. Die Annahme DUNCKERS (4), daß der Laich leichter als das Wasser sei und deshalb von selbst emporsteige und an dem Stein anlebe, trifft nach SURBECK (1) nicht zu. Die Eier sind vielmehr, wie auch BUSCHKIEL bestätigt, nach der Ablage schwerer als Wasser.

Am sorgfältigsten sind die Beobachtungen und Experimente, welche GUITEL (2) über das Verhalten der Schleimfische (Blenniiden) während der Laichzeit anstellte. GUITEL arbeitete mit folgenden Fischarten: *Clinus argentatus* CUVIER (*Cristiceps argentatus* GÜNTHER), *Blennius Montagni* FLEMING und *Blennius sphynx* CUVIER und VALENCIENNES. Das Männchen, welches meist ein prächtiges Hochzeitskleid zeigt, wählt sich einen mit Algen bewachsenen Stein (*Clinus argentatus*) oder eine Felsspalte oder eine Höhlung unter Steinen als Nest. Der Ort wird mit dem Maul und den Flossen sorgfältig von Schmutz gereinigt und gegen alle Angriffe anderer Tiere, besonders auch der eigenen Artgenossen, verteidigt. Durch merkwürdig wiegende Bewegungen in senkrechter und seitlicher Richtung sucht es die Aufmerksamkeit eines vorüberziehenden Weibchens zu erregen. Bleibt dieses Verhalten erfolglos, so schwimmt das Männchen dem Weibchen nach und sucht es durch Anstoßen mit der Schnauze zum Besuch des Nestes zu veranlassen. Das laichwillige Weibchen folgt der Aufforderung und legt die Eier an dem vom Männchen gewählten Orte ab, wo sie gewöhnlich an der Decke der Höhle oder an den Wänden festkleben. Das Männchen befruchtet die Eier, übernimmt dann allein die Brutpflege und holt der Reihe nach noch weitere Weibchen herbei, die im gleichen Neste ablaichen. Die Weibchen können mehrmals während der Laichzeit Eier absetzen. Es wurde z. B. beobachtet, daß das gleiche Weibchen am 21. Mai, am 29. Mai und am 8. Juni laichte. Da die Laichzeit sich über mehrere Monate erstreckt und auch ein Männchen mehrere Bruten pflegt, ist die Vermehrung trotz der verhältnismäßig geringen auf einmal abgesetzten Eizahl recht stark. Die Steinnester der Schleimfische finden sich in der flachen Uferregion, und sie können unter Umständen sogar bei Ebbe trocken liegen. Solange sich das Männchen noch in einer

kleinen Wasseransammlung aufhalten kann, verharrt es bei den Eiern. Sonst weicht es nur vorübergehend, um sofort bei Flut wieder zum Neste zurückzufinden. Die Eier werden vom Männchen durch Fächeln mit den Flossen dauernd mit frischem Sauerstoff versorgt. Nur vorübergehend entfernt sich das Tier zur Nahrungssuche. GUITEL stellte besonders interessante Versuche an, die zeigten, daß die Männchen auch dann, wenn man sie sehr weit vom Nest entfernt, wieder sicher zurückfinden. Aus Entfernungen von 12, 28 und 50 m kamen nach verhältnismäßig kurzer Zeit die Tiere zurück. Da sie in der näheren Umgebung des Nestes Sand, Pflanzen und Muschelschalen wegschleppen und auf diese Weise Veränderungen anbringen, erkennen sie den Ort offenbar schon vielfach aus größerer Weite (1,20 m bei 40 cm Wassertiefe in einem Fall) und schwimmen dann geradlinig auf den richtigen Stein zu. Auch Fische, die mehrere Stunden oder einen Tag lang in einem Aquarium gehalten werden, fanden wieder zu ihrer Brut zurück. Man darf also wohl den Tieren ein gutes Ortsgedächtnis zuschreiben. Die aus den Eiern ausschließenden Jungen führen im Gegensatz zu den Eltern eine planktonische Lebensweise.

Etwas verwickelter ist der Nestbau bei den *Meergrundeln*, bei denen wiederum GUITEL (1) am eingehendsten *Gobius minutus* L. untersucht hat. An der französischen Küste bei Roskoff fanden sich die Nester in der Gegend, die bei Ebbe trocken liegt oder aus Pfützen besteht. Ein Männchen sucht sich eine leere Schalenhälfte einer Muschel (*Cardium*, *Venus* und andere Arten). Befindet sich die Schale nicht von vornherein in richtiger Lage, so wird sie mit dem Maule gepackt und umgedreht, so daß die Höhlung nach unten gekehrt ist. Unter der Schale wird der Sand in der Mitte herausgenommen und mit dem Maule davongetragen oder durch wirbelnde Schläge der Brust- und Schwanzflossen entfernt. Die Schale selbst wird mit einem Sandberg überdeckt, von dem sternförmig flache Rinnen ausgehen (Abb. 5). Diese entstehen dadurch, daß der Fisch, dem Boden aufliegend, mit den Brustflossen und dem Schwanz auf die Mitte der Muschelschale Sand schaufelt. Dabei hinterläßt der Körper der jeweiligen Lage entsprechend eine flache Mulde. So ergibt sich zum Schluß, wenn der Hügel aufgehäuft ist, das sternförmige Bild.

Zu dem Raum unter der Muschel bleibt als Zugang nur ein tiefer Kanal, der mit klebrigem Hautschleim gefestigt wird, so daß der Sand sich nicht verschieben kann. Das Männchen besitzt ein sehr schönes Hochzeitskleid. Die beiden Rückenflossen haben vier purpurbraune Binden, die Afterflosse ist am Ansatz himmelblau, dann gelb und am Rande schwärzlich, an der ersten Rückenflosse findet sich noch ein blauer, unten schwarz und weiß gesäumter Fleck. Beim Weibchen sind alle entsprechenden Flossen farblos.

In schönsten Farben erstrahlt das Männchen, wenn es ein Weibchen zum Neste locken will. Folgt das Tier nicht sogleich, so stößt das Tier

mit der Schnauze gegen den Kopf des Weibchens und führt dann zum Nest, in das es vielfach, wie um den Weg zu zeigen, nochmals vor dem Weibchen hereinschlüpft. Das Weibchen legt die Eier nebeneinander an der Decke der Behausung (an der Unterseite der Muschelschale) ab. Dabei dreht es sich auf den Rücken, hält sich mit dem Saugnapf der Bauchflossen fest und bewegt sich in kurzen Sprüngen weiter. Bei jedem Festhalten legt das Weibchen ein oder mehrere Eier nebeneinander ab, die durch einen komplizierten netzförmigen Halteapparat mit ihrem breiten Ende an der Decke befestigt werden.

GUITEL konnte alle Einzelheiten des Laichens dadurch beobachten, daß er den Tieren an Stelle einer Muschelschale ein Uhrglas bot, durch

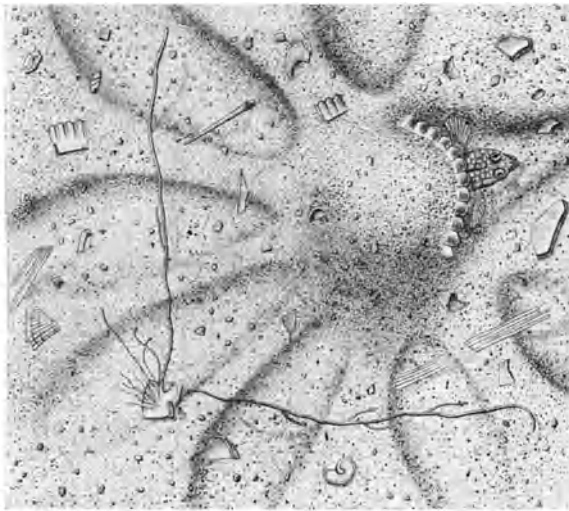


Abb. 5. *Gobius minutus* in seinem Nest. (Nach GUITEL, 1.) Der Kopf des Fisches ragt hervor unter der Höhlung einer Muschelschale. Zu dem Nesteingang führt eine Rinne. Sternförmig verlaufende Mulden im Sand zeigen an, wie der Fisch das Nest mit Sand bedeckt hat.

dessen durchsichtige Decke das Verhalten der Fische gut zu verfolgen war. Zuerst verteilt das Weibchen die Eier ziemlich regellos über die Decke. Findet es aber schon Eier vor, so tastet es mit der Legeröhre nach freien Plätzen. So entsteht zum Schluß eine geschlossene Lage von Eiern.

Nach der Eiablage verläßt das Weibchen den Schlupfwinkel. Das Männchen befruchtet die Eier. Es gibt offenbar viel weniger Männchen als Weibchen. Ein Männchen holt sich nacheinander mehrere Weibchen. Die Weibchen werden im Laufe der Laichperiode mehrmals laichreif (etwa in Abständen von 7 Tagen). Die Eier, deren Entwicklung 9 Tage dauert, werden vom Männchen bewacht. Fremde Eier wurden mit einem fremden Nest adoptiert und sorgsam weitergepflegt. Um die aus-

geschlüpften Jungen, die zur planktonischen Lebensweise übergehen, bekümmert sich das Männchen nicht.

Kurz erwähnt sei hier noch *Crystallogobius linearis* v. DÜB. und KOR. Die glasklar durchsichtigen Fischchen des Meeres leben gewöhnlich in oberflächlichen Gegenden des Wassers und gehen nur zur Zeit der Geschlechtsreife, die sie einmal am Ende ihres Lebens erreichen, in die Tiefe. Die Eier werden in leere Gehäuse von Röhrenwürmern (*Chaetopterus*, *Protula*) in etwa 30 m Tiefe mit besonderer Vorliebe abgelegt und vom Männchen bewacht. Dieses besitzt im Gegensatz zum Weibchen eine auffallend starke Bezahnung, und kann sich mit Hilfe seiner Bauchflossen festhalten. Die Tiere verändern also in Zusammenhang mit der Brutpflege vollkommen ihre Lebensweise.

Während in den bisher besprochenen Fällen vorhandene Schlupfwinkel für die Eiablage benutzt und meist nur geringe Veränderungen an dem betreffenden Ort angebracht werden, bauen andere Fischarten *Nester aus Steinen*, die sie in besonderer Weise zusammentragen.

SEMON berichtet von einer australischen Welsart *Arius australis* GTHR., die im Boynefluß in Queensland an flachen, sandigen und steinigen Stellen in rasch fließendem Wasser laicht: „Man bemerkt an solchen Stellen um diese Zeit an dem Grunde des Flußbettes zahlreiche helle Ringe von ungefähr 1 m Durchmesser. Sieht man näher zu, so nimmt man häufig im Innern der Ringe einen Fisch wahr, der geschäftig herumschwimmt und eifrig eine wichtige Arbeit zu verrichten scheint. Untersucht man solch einen Ring genauer, so findet man, daß in seiner ganzen Breite, die etwa 20 cm beträgt, alle großen und kleinen Steine entfernt und sorgfältig in den inneren Kreis getragen sind. Im Bereich des Ringes ist deshalb der weißschimmernde Sand des Flußbettes von aller Steinbedeckung sauber entblößt; daher die weiße Farbe des Ringes. Der Ring selber bietet weiter nichts Bemerkenswertes, wohl aber der innere Kreis. Ich vermutete gleich, daß sich hier die Eier des Fisches, eines Welses, *Arius australis*, den die Ansiedler Jewfish, die Schwarzen Bolle nennen, finden würden. Zu oberst liegen mehrere Lagen großer Steine, zwischen denen ich nichts entdecken konnte. Dann kommen kleine Steine und grober Flußkies untermischt und unter diesen der gewöhnliche Flußgrund. Eier konnte ich zunächst in keiner dieser Schichten finden, so scharf ich auch hinsah, aber die Beobachtung durch das rasch fließende Wasser hindurch ist gar nicht leicht, und dessen war ich sicher, daß die Eier hier stecken müßten. Als ich nun einen Teil der Kiesschicht heraushob, in meinem Siebnetz, einem sogenannten Durchschlag, vom Sand reinigte und in Muße untersuchte, fand ich in dieser Schicht die zahlreichen, freilich recht kleinen Eier. Dieselben haben einen Durchmesser von etwas über 3 mm; sie sind von einer sehr dünnen Hülle umgeben, die ihnen dicht anliegt.

Das Verhalten des Fisches bei der Eiablage und dem Nestbau ist

folgendes: Er trägt zunächst in einem Umkreis von etwa $\frac{1}{2}$ m eine Grundsicht zusammen, die aus Kies und kleinen Steinen besteht, und legt auf diese die Eier ab, die sofort vom Männchen befruchtet werden. Dann bedeckt er sie mit einer mehrfachen Lage größerer Steine, so daß sie vom Strom nicht weggeschwemmt, von Kaviar liebenden Vögeln und kleinen Raubfischen nicht so leicht gefunden werden können. Das Material für diesen Bau liefert der Ring um das eigentliche Nest. Bewundernswert ist die Sauberkeit der Arbeit und die genaue Kreisform des Ringes. Soviel ich sehen konnte, bewirkte der Fisch den Transport der größeren Steine durch Schieben mit dem Schwanz. Das Ganze ist eine schlaue Einrichtung, denn die Eier liegen wohlgeschützt vor Feinden, gut ventiliert durch die Strömung und wenn nicht gerade eine Flut kommt, auch vor dem Verschlämmen geschützt. Unser Australier scheint sich nicht mit dem Bau des Nestes zu begnügen, sondern es auch zu bewachen, denn fast immer sah ich einen der Fische innerhalb des Ringes schwimmen und nur widerwillig bei meiner Annäherung sich entfernen.“

Sandnester.

Zahlreiche verschiedene Fischarten suchen sich eine Stelle, an der sie im Sand oder Schlamm eine Grube als Nest ausheben. Beim *Zwergwels* (*Amiurus nebulosus* RAF.) helfen Männchen und Weibchen beim Nestbau zusammen. Sie nutzen geschützte Stellen aus. So findet man z. B. Nester in Ofenröhren, Blechkannen und alten Töpfen. Wenn die Eier sich etwas weiter entwickelt haben, übernimmt das Männchen allein die Brutpflege und sorgt auch noch für die ausgeschlüpften Jungen. Das Männchen bewacht die Brut, versorgt sie durch Schlagen mit Schwanz-, After- und Bauchflossen ständig mit frischem Sauerstoff und begleitet die Jungen, die sich zunächst sehr unbeholfen bewegen und in Scharen, sogenannten „Schulen“ zusammenbleiben. Die Bruten mehrerer Pärchen können sich zu einer Schule zusammenfinden, deren Zahl zwischen vierzig und mehreren Hundert schwankt. Wenn die jungen Tiere etwas flinker und selbständiger geworden sind, zerstreuen sie sich und die Brutpflege hört auf.

Auch bei verschiedenen *Cichliden*arten werden *Nestgruben am Boden* geformt, die an pflanzenfreien Stellen im Schlamm oder Sand errichtet und von Männchen und Weibchen vielfach bewacht werden.

Eigenartige Schlammnester besitzen die Lungenfische *Protopterus* und *Lepidosiren*, die sich in den Tropen in austrocknendem Schlammgebiet in Wasserlöcher zurückziehen. Ein solches Schlammnest verlief von etwa 30 cm ab wagrecht und hatte bei *Protopterus* eine Gesamtlänge von $\frac{3}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ m. Das Männchen bewacht die Brut und bekommt zu dieser Zeit büschelförmige blutgefäßreiche Auswüchse an den Flossen, die als eine Art Hilfskieme den längeren Aufenthalt unter Wasser ermöglichen.

Beim Sonnenbarsch (*Eupomotis gibbosus* L.) errichtet das Männchen durch Wühlen mit dem Schwanz um den ganzen Körper eine Grube von etwa $\frac{1}{3}$ m Durchmesser. In der Vertiefung werden Schlamm, Pflanzenteile und Steine vollkommen entfernt, bis der reine Sanduntergrund zutage tritt. Das Männchen bewacht das Nest, über dem die Eiablage stattfindet, während sich Männchen und Weibchen in lebhaftem Liebesspiel umkreisen und schließlich unter zitternden Bewegungen aneinander pressen. Die Eier sinken zu Boden und kleben am Sande fest. Männchen und Weibchen bewachen abwechselnd die Eier und verjagen selbst größere Fische. Nach DOFLEIN sollen nicht nur Eier und Brut bewacht werden, sondern es heißt dort: „Die Jungen kehren 3 Wochen lang abends ins Nest zurück, welches der Vater tagsüber säubert und herrichtet. An seine Pflichten wird er immer wieder von der Mutter gemahnt, die ihn direkt zum Nestplatz hintreibt.“

Pflanzennester.

Eine Fischart, die ihre Eier in Gruben am Boden oder in Pflanzenwurzeln in Klumpen ablegt und bewacht, ist der *Zander*. Man versenkt vielfach z. B. in ungarischen Teichwirtschaften künstliche Zandernester, bestehend aus Weidenwurzeln oder Wacholderzweigen, an denen die Weibchen ablaichen und die dann vom Männchen bewacht werden. Diese künstlichen Nester können dem betreffenden Gewässer entnommen und in Moos verpackt verschickt werden. Unter günstigen Sauerstoffverhältnissen entwickeln sich die Eier auch ohne Brutpflege. In der künstlichen Fischzucht läßt man die Zandereier entweder in dünner Schicht ankleben, an Gazerähmchen oder Zweigen oder man befreit sie durch ständiges Umrühren nach der Befruchtung von ihrer Klebrigkeit und bringt sie in sauerstoffreichem fließendem Wasser ohne Schwierigkeit zur Entwicklung.

Der Mensch übernimmt in diesem Falle Schutz und Sauerstoffversorgung der Eier, die sonst Aufgabe des Fischmännchens sind.

Das Moderlieschen (*Leucaspius delineatus* SIEB.) klebt seine Eier reihenweise an Blättern und Pflanzenstengeln an, so daß fortlaufende Ringe entstehen. Seltener findet man Eispiralen oder scheibenartige Gelege. 80—150 Eier werden von einer zähklebrigen Schicht zusammengehalten. Das Männchen bewacht und befächelt die Eier, aus denen schon nach wenigen Tagen Junge ausschlüpfen.

Auch beim Wels (*Silurus glanis* L.) können wir noch nicht von einem richtigen Pflanzennest sprechen. ANTIPA (I) schildert das Verhalten des Tieres folgendermaßen:

„Der Wels legt seine Eier auf den überschwemmten Wiesen auf Blätter unter den großen Pflanzen, wie *Euphorbia salicifolia* und *Rumex*. Nun kommt es in manchen Jahren vor, daß das Hochwasser sehr schnell

fällt und daß die Eier des Welses noch unentwickelt auf den Pflanzen außerhalb des Wassers bleiben.

„Der Wels, der ein sehr guter Familienvater ist und während der ganzen Zeit der Entwicklung der Eier sich nicht von ihnen entfernt, ja sogar mit seinem Schwanz wie mit einer Peitsche nach jedem sich den Eiern nahenden Feinde schlägt, bleibt also auch während dieser Zeit — trotzdem es für ihn lebensgefährlich sein kann — und wacht bei den Eiern. Das Wasser ist so stark gefallen, daß sein Rücken nun halb aus dem Wasser herauschaut und man darauf sogar die Zeichnung der Seitenlinie erkennen kann; aber er bleibt dennoch dabei und, um seine Eier zur Entwicklung zu bringen, verbiegt er seinen Schwanz wie einen Löffel und bespritzt immer seine Eier, bis sie sich auch tatsächlich entwickeln.“

Von der Brutpflege einer in Griechenland heimischen Welsart (*Parasilurus aristotelis* L.) wußte bereits ARISTOTELES. Auch berichtet er schon, daß die Jungen noch in Schulen zusammenbleiben und vom Männchen geführt und geschützt werden, wie es oben beim Zwergwels genauer geschildert ist.

Der nordamerikanische Kahlhecht *Amia calva* fertigt am Boden der Seen und Flüsse ein kreisrundes Nest. Das Männchen beißt an der betreffenden Stelle die Wasserpflanzen ab, die es sorgsam beiseite trägt. Auch ein Zugang zu dem Nest, das der Sonne ausgesetzt ist, wird frei gehalten. Die in der Nestgrube abgelegten Eier werden vom Männchen bewacht und mit Sauerstoff versorgt durch Fächeln mit den Flossen. Die ausgeschlüpften Jungen besitzen über dem Maul ein saugnapfartiges Organ, mit dem sie sich an den Pflanzen des Nestrandes festhalten. Noch 4 Monate nach dem Schlüpfen werden sie in Schwärmen dahinziehend vom Vater geschützt und bewacht und bei drohender Gefahr an einen sicheren Ort getrieben. Selbst gegen einen überlegenen Gegner werden die Jungen vom Fischmännchen verteidigt.

In ähnlicher Weise baut der in Afrika heimische Fisch *Heterotis niloticus* CUV. sein Nest. Er beißt an einer Stelle die Schilfstengel ab, so daß in einem Raum von etwa 4 Fuß Durchmesser der glatte Sumpfboden zutage tritt. Die Pflanzen werden am Nestrande zu einem Wall aufgehäuft. Das Verhalten des Tieres wird folgendermaßen von BUDGETT geschildert: „Einmal beobachtete ich einen Fantang, wie die Einborenen den Fisch nennen, beim Nestbau. Er schwamm rundherum am Nestwall entlang und schlug ab und zu mit dem Schwanz nach oben und außen, wobei er die Abfälle aus dem Innern auf den Nestrand warf. So arbeitete er, bis die Wand den Wasserspiegel erreichte. Im fertigen Nest war das Wasser völlig rein und klar, so daß ich mit meinem Wassergucker die auf dem Boden liegenden Eier erkennen konnte. Nach der Eiablage verläßt der Fisch das Nest durch ein Loch an der Seite.“

Auch die geschlüpften Jungen werden vom Männchen noch bewacht, selbst wenn sie in Schwärmen umherziehen.

Ein anderer im Nil lebender Fisch, *Gymnarchus niloticus* CUV. baut aus Pflanzen bestehende schwimmende Nester von 2 Fuß Länge und 1 Fuß Breite, die von BUDGETT mit dem Kästchen Moses verglichen werden. Er fand die Nester in dichtem Sumpfgas. Drei Seiten ragten über den Wasserspiegel, die vierte lag ungefähr 2 Zoll darunter. Die tiefste Stelle des Nestes lag dieser Seite gegenüber, der Boden war hier etwa 6 Zoll unter der Oberfläche. In diesem Nest lagen gegen 1000 große runde bernsteinfarbige Eier von 1 cm Durchmesser. Die Jungen besitzen einen schweren Dottersack, der sie lange am Nestgrunde hält. Erst allmählich gelingt es ihnen, an die Oberfläche zu schwimmen und durch Schnappen von Luft ihre Schwimmblase zu füllen. Leider sind Einzelheiten über den Bau des Nestes, der als sehr kunstvoll geschildert wird, nicht bekannt.

Ein Pflanzennest formen auch die *Lippfische*, von denen bereits GESSNER berichtet, daß sie eine sonderbare Liebe gegen ihre Jungen tragen sollen, ehe sie geboren werden. „Denn wann das Weiblein oder Röglein anhebt zu leychen, so verschliefft es sich in eine Höle, vor welchem Loch oder Ausgang der Milchling ohne Speiß und Trank sitzet und hütet die Jungen zu beschirmen.“

In neuerer Zeit hat ŠOLJAN (I) Nestbau und Brutpflege bei einer adriatischen Lippfischart genauer studiert. Er schreibt von *Crenilabrus ocellatus* FORSK.: „Bei dieser Art baut das Männchen, das wesentlich größer und bunter als das Weibchen ist, das Nest in einer Meerestiefe von $\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ m. Es besteht zum größten Teil aus grünen Algenfäden von *Cladophora* KÜTZING und befindet sich meistens inmitten dichter Vegetation der braunen Alge *Cystosira* AG., von der sich das grüne Nest in der braunen Umgebung sehr deutlich abhebt.“

„Aus einem Umkreis bis zu 10 m trägt das Männchen die *Cladophora*-Fäden zusammen, auch wenn sich in unmittelbarer Nestnähe *Cladophora* in großer Menge findet. Dies erinnert an die Gewohnheit vieler Vögel, das Material zum Nestbau aus weiter Umgebung herbeizutragen. Mit einem Ruck reißt das Männchen mit den Kiefern die Algenfäden ab und trägt sie direkt ins Nest, wobei man beobachten kann, daß sich der Fisch in seiner Umgebung ausgezeichnet zurechtfindet. Er hält sich dabei auf dem Wege zum Nest nie auf, um weitere *Cladophora*-Fäden abzureißen, auch wenn das Algenbündel, das er im Munde trägt, sehr klein ist. In das auf einen Haufen zusammengetragene Algenmaterial werden immer wieder neue Bündel hineingestoßen, so daß ein Nest entsteht, dessen Durchmesser bis 20 und mehr Zentimeter betragen kann.

Die Form des Nestes kann am besten mit einem becherförmigen Vogelnest (Abb. 6) verglichen werden, das in der Mitte ausgehöhlt ist, während außen die *Cladophora*-Fäden mit dem dicken und rauhen Thallus von *Cystosira* verpilzt sind. Das Nest liegt gewöhnlich auf einem

großen Stein, manchmal auch auf Sandgrund inmitten von Seegraswiesen (*Zostera*).“

„Die becherförmige Gestalt des Nestes wird vom Männchen schon beim Bauen durch geregelt Hineinstoßen von Algenbündeln erreicht bzw. gewährleistet, und durch ständiges Schwimmen in kleinen Kreisen bleibt das Nestlumen erhalten (Abb. 7). Nur wenn ich sehr nahe kam, verließ das Männchen das Nest, um rasch und sicher wieder zurückzukommen, sobald ich mich entfernte.“

„Es ist charakteristisch für das Nest von *Crenilabrus ocellatus* FORSK., daß das Nestmaterial während der ganzen Zeit der Benützung lebend bleibt und nicht abstirbt; die *Cladophora*-Fäden des Nestes beginnen sogar nach einigen Tagen weit auffallender grün zu werden, als die freie *Cladophora* der Umgebung. Wahrscheinlich spielt das grüne Nest eine sehr wichtige Rolle, besonders dort, wo die Umgebung arm an *Cladophora* ist. Da die Weibchen nicht wie das Männchen an das Nest gebunden sind, sondern in kleinen Schwärmen von fünf bis zehn Individuen über der eintönig braunen Vegetation von *Cystosira* herumschwimmen, bemerken sie schon von weitem den grünen Bau und nehmen ihn sofort als richtungsbestimmendes Ziel ihrer Bewegung an.“

Ein Weibchen wird so lange vom Männchen bedrängt, bis es über dem Nest ablaicht. Die Eier werden sofort befruchtet, kleben an den Pflanzen des Nestes fest (Abb. 8) und werden vom Männchen mit neuen Algenbüscheln bedeckt, so daß sie schließlich der Nestwand eingelagert sind. Ein Männchen treibt der Reihe nach mehrere verschiedene Weibchen zum Laichen ins Nest. Auf diese Weise wird schließlich die ganze Wandung des Nestes mit Eiern erfüllt, die den Blicken entzogen sind.

Durch lebhaftes Fächeln mit den Flossen wird das Wasser in Bewegung gesetzt und das Nest von Schmutz gereinigt. Nach der Auffassung von ŠOLJAN sollen freundschaftliche Beziehungen (Symbiose) zwischen der beim Nestbau benützten Alge und den Fischen bestehen. Er schreibt darüber:

„Zwischen der *Cladophora* einerseits und den Eiern bzw. den Jungfischen und dem Männchen andererseits scheint ein intimer Gasaustausch stattzufinden, indem die Sauerstoffausscheidung der Alge die Atembedingungen der Brut verbessert und die Atmungsabsonderungen des

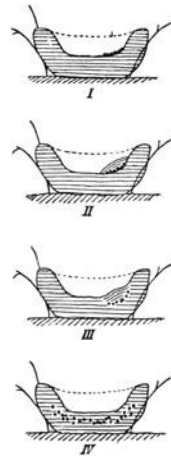


Abb. 6. Schematische Querschnitte durch das Nest des Lippfisches *Crenilabrus ocellatus* FORSK. (Nach ŠOLJAN, 2.) Die Eier werden immer tiefer in die Nestwand verlagert. I frisch abgelegte Eier; II etwas mit der Alge *Cladophora* bedeckte Eier; III Eier und Bedeckung sind in die Nestwand hineingestoßen; IV alle Eier zum Schluß in der Nestwand eingebettet.

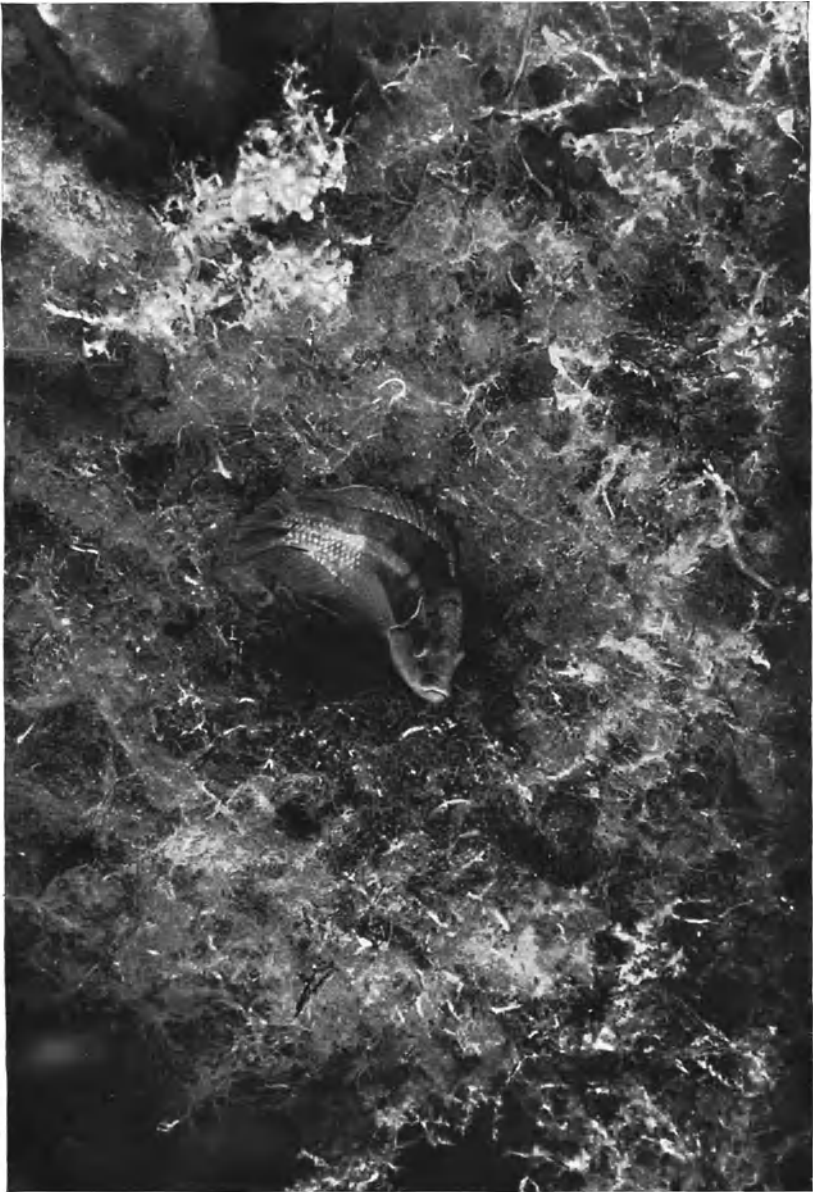


Abb. 7. Das Männchen des adriatischen Lippfisches *Crenilabrus ocellatus* FORSK. im Nest von oben gesehen. (Nach SOLJAN, I.)

Männchens, der Jungen wie auch der Eier der *Cladophora* zugute kommen. Dies dürfte auch ein Grund dafür sein, daß die *Cladophora* des Nestes meist lebhafter grün gefärbt ist als die in der Umgebung wach-

sende.“ Die Eier werden vom Männchen verteidigt gegen die Angriffe der Weibchen, welche die eben abgelegten Eier vielfach aufzufressen versuchen, als auch gegen andere Männchen der gleichen Art. Kleinere (nicht nestbauende) und unscheinbar gefärbte Männchen werden geduldet und können sogar als Stellvertreter des Nestbesitzers („outsider der Befruchtung“) für kurze Zeit im Nest verweilen und gleichfalls Eier befruchten.

SOLJAN gibt folgende Zusammenfassung seiner Beobachtungen:

„Die Rolle des Nestes bei der Fortpflanzung von *Crenilabrus ocellatus* FORSK. kann in vier Punkten zusammengefaßt werden:

1. Anlockung der Weibchen,
2. Unterlage für die Eier,
3. Schutz für die Eier und Jungen,

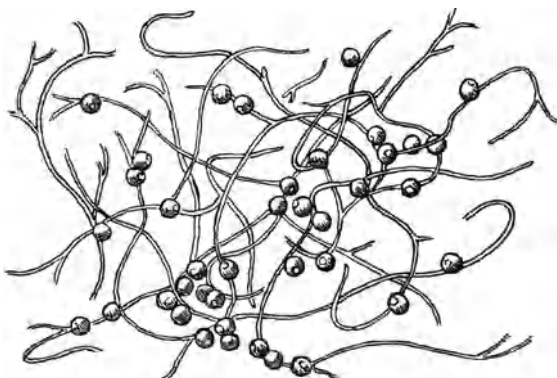


Abb. 8. Eier des adriatischen Lippfisches *Crenilabrus ocellatus* FORSK. an den Fäden der Alge *Cladophora*. (Nach SOLJAN, I.)

4. Schaffung günstigster Atmungsbedingungen für Eier und Junge durch Sauerstoffausscheidung.

Die Brutpflege des Männchens läßt sich, abgesehen von der Befruchtung, ebenfalls in vier Punkten anführen:

1. Bauen des Nestes aus *Cladophora*-Fäden (in der Regel an *Cystosira-Thallen*) und seine Erhaltung,
2. Bedecken der einzelnen abgelegten Eiermengen mit *Cladophora*-Büscheln,
3. Reinigen des Nestes durch Fächeln mit den Brustflossen,
4. Bewachen und Verteidigen des noch leeren wie auch des mit Eiern und Jungen besetzten Nestes.“

Trotz der geringen Eizahl in einem Nest (einige hundert) ist die Fischart außerordentlich häufig. Die Laichzeit erstreckt sich allerdings auch über mehrere Monate, und ein Männchen erbaut in dieser Zeit mehrere Nester, in denen es sogar zum Teil gleichzeitig Eier und frischgeschlüpfte Junge versorgen kann. SOLJAN schreibt darüber:

„Ich habe auch zweimal beobachtet (1928 und 1929), daß ein Männchen sein altes Nest verließ, in dem schon vor längerer Zeit viele Weib-

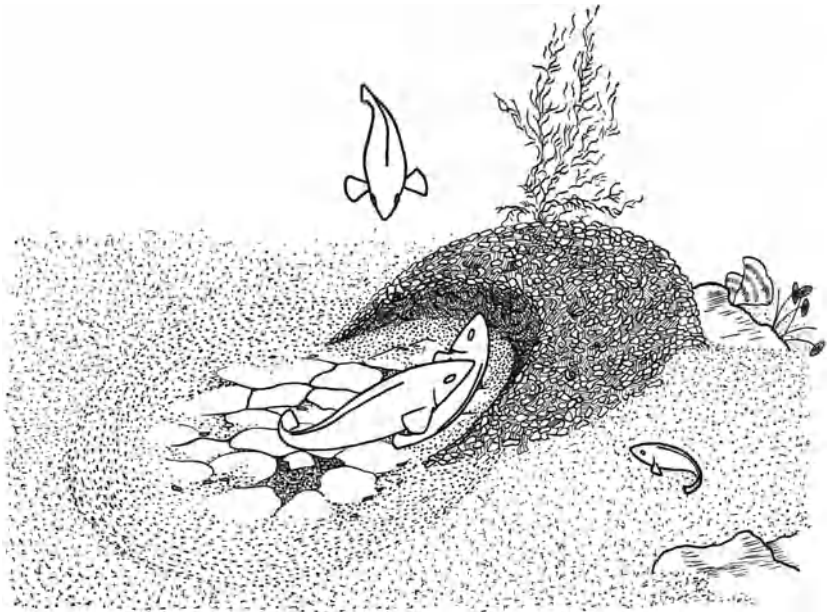


Abb. 9. Das Nest von *Crenilabrus quinque maculatus* Risso. Nach (ŠOLJAN, 3.) Die Abbildung stellt den Augenblick der Eiablage dar. Das Männchen liegt im Nest über dem laichenden Weibchen. Rechts und links außerhalb des Nestes störende „outsider der Befruchtung“. (Der Sand ist punktiert.)

chen abgelaicht hatten, und daß es weiter entfernt ein neues Nest baute, welches wieder in gewohnter Weise von den Weibchen

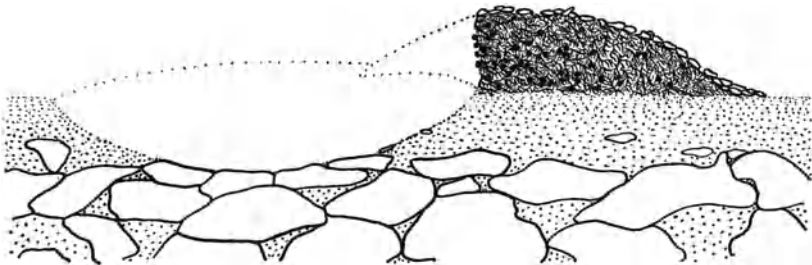


Abb. 10. Schnitt durch das Nest des adriatischen Lippfisches *Crenilabrus quinque maculatus* Risso. (Nach ŠOLJAN, 3.) In der schwarzen Algenmasse (*Cystosira*) liegen die Eier. Sand punktiert, Steine schwarz.

wurde. Dieses Männchen baute das alte Nest nicht ab, sondern kam oft zum alten Nest zurück und hielt sich dort kürzere Zeit auf, obwohl keine Weibchen hinzukamen. Dieses eigentümliche Verhalten brachte mich auf den Gedanken, daß in dem alten Nest noch Jungfische wären,

welche vom Männchen besucht würden. Diese Annahme konnte ich in Martinscica 1929 glücklich sicherstellen, wo ich tatsächlich in einem solchen Nest eine Menge von Jungfischen fand.“

Für eine weitere adriatische Lippfischart *Crenilabrus quinquemaculatus* RISSO hat ebenfalls ŠOLJAN (3) die Brutpflege und den Nestbau genauer untersucht. Die Verhältnisse sind insofern besonders interessant, als sich gewisse Ähnlichkeiten mit der Anlage des Nestes beim dreistachligen Stichling ergeben. In 1—1½ m Tiefe wird vom Männchen am Rande einer eiförmigen Sandmulde ein halbmondförmiges Nest aus Pflanzenmaterial (dunklen Endzweigen von *Cystosira*) errichtet (Abb. 9 und 10), das an seiner gewölbten Oberfläche mit Sandkörnchen und Bruchstücken von Muschelschalen vollkommen bedeckt wird, die das Männchen im Maule herbeiträgt.

Die größte Breite des halbmondförmigen Nestes beträgt etwa 10 cm. An der konkaven steil abfallenden Seite werden die Eier abgelegt und mit neuem Pflanzenmaterial vom Männchen überdeckt. Außer dem buntgefärbten Erbauer des Nestes konnten kleine nicht nestbauende Männchen beobachtet werden. Vielfach begleitete auch ein großes blaßgefärbtes Männchen das herbeikommende Weibchen und verhielt sich ähnlich wie die anderen „outsiders“ (die Einrichtung des Hausfreundes scheint also kein Vorrecht des Menschen zu sein).

Pflanzennester mit Sekretzusatz.

Beim *Nestbau der Stichlinge* kommt noch gegenüber den bisher betrachteten Fischnestern etwas Neues hinzu. Der Fischkörper liefert nämlich bei diesen Fischen in Form eines zähklebrigen fadenziehenden Sekrets ein Baumaterial, das nach den Untersuchungen von MÖBIUS am Seestichling (*Spinachia vulgaris* FLEM.) während der Laichzeit im Endabschnitt der Niere erzeugt wird.

MÖBIUS berichtet über das Nest des Seestichlings (siehe Abb. 11): „Sein Nest legt er an in der Region des Seegrases, nur wenige Fuß unter dem Wasserspiegel. Er verwendet dazu verschiedene dortselbst wachsende Pflanzen, *Zostera marina*, *Fucus vesiculosus*, *Enteromorpha intestinalis*, *Conferven* u. a., zuweilen auch Blätter von Landpflanzen, welche ins Wasser gefallen sind. Aus diesen Stoffen bildet er einen rundlichen Ballon von ungefähr 5—8 cm Durchmesser, in dem er sie in den verschiedensten Richtungen mit weißen seidenglänzenden Fäden umspinnt. Die Nester des Seestichlings liegen niemals am Grunde, sondern sind zwischen dem Wasserspiegel und dem Grunde an aufstrebenden Pflanzen festgesponnen oder sie hängen an dem Holzwerk des Ufers und der Landungsbrücken. Im Kieler Hafen findet man Seestichlingsnester von Anfang Mai bis in die zweite Hälfte des Juni. Das Weibchen legt seine Eier in Klumpen von 150—200 Stück, welche miteinander verkleben, zwischen die Pflanzenmassen des Nestes. Das

Männchen fährt dann noch fort Fäden um das Nest zu ziehen und über-spinnt daher auch noch die Eierklumpen. Es bleibt in der Nähe des Nestes. Treibt man es weg, so kehrt es bald wieder zurück. F. HEINCKE fing im Kieler Hafen ein sein Nest bewachendes Männchen, machte es durch einen Faden, den er um den Schwanz band, kenntlich, und setzte es dann 500 Schritt weit von dem Nest entfernt wieder ins Wasser. Eine Stunde nachher fand er es wieder bei seinem Nest.“

Der Durchmesser der Nest-fäden beträgt 0,12—0,13 mm. Sie bestehen aus feinsten parallel laufenden und miteinander verklebten Strängen.

Die Männchen setzen, zur Laichzeit in ein Aquarium gebracht, den Klebstoff in Form kleiner kugel- oder birnförmiger Massen, die in Fäden auslaufen, an Steinen oder Pflanzen ab.

Der Klebstoff, der sich Reagentien gegenüber ähnlich wie Mucin verhält, findet sich in dem vergrößerten Endabschnitt der Stacheln sowie in der Harnblase. Gebildet wird er im Epithel der Harnkanälchen. Der Klebstoff findet sich nur in der Niere männlicher Stacheln zur Laichzeit.

Ganz ähnlich wie der Seestichling errichtet der *neunstachelige Stacheln* *Pygosteus pungitius* L. sein Nest in Pflanzenbüscheln über dem Boden, die er mit seinen Fäden aus Nierensekret zusammenbindet.



Abb. 11. Nest des Seestichlings auf Schotentang.
(Nach einer photographischen Aufnahme von
SCHENSKY aus BREHM'S Tierleben.)

Am eingehendsten ist das Verhalten des dreistacheligen im Süßwasser lebenden Stacheln *Gasterosteus aculeatus* L. während der Laichzeit untersucht. Die Fische suchen zur Laichzeit flache Stellen (in langsam fließendem oder stehendem Wasser) auf. Während die Tiere sonst meist in Scharen zusammenleben und wohl nur unter ungünstigen Bedingungen im Aquarium unverträglich sind, werden die Männchen zu dieser Zeit äußerst reizbar und bekämpfen sich gegenseitig. Bisse in die Kehle und Bauchgegend sowie Verletzungen mit dem Bauchstachel spielen bei den Kämpfen eine besondere Rolle. Das siegreiche Männchen ist nach

seinem Benehmen und vor allem nach seiner Färbung deutlich zu erkennen. Der Rücken ist ganz hell grünlich oder grau, evtl. mit bläulichem Schimmer, die Iris himmelblau, die Körperseite und die Unterseite mehr oder weniger stark und weit (Kehlgegend, Kehl- und Bauchgegend, ganze Unterseite bis zur Schwanzregion) rot gefärbt. Unterliegt ein Männchen im Kampf, so ändert es in kurzer Zeit (innerhalb von wenigen Minuten) seine Farbe. Rücken und Seite sehen graugrünlich aus, und die Rötung auf der Bauchseite kann durch gelbliche Färbung teilweise oder völlig ersetzt sein. Das Tier sieht dann sehr unscheinbar aus.

Auf engem Raum, z. B. in einem kleinen Aquarium (30/15/20 cm Wassermenge), siegt immer nur ein Männchen. Es allein zeigt intensive Färbung und bewegt sich frei im Becken umher, während die anderen Männchen unscheinbar gefärbt in einer Ecke zusammengedrängt stehen

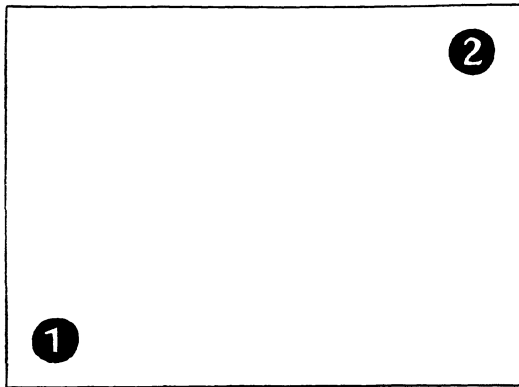


Abb. 12. Großes Aquarium, in dem an zwei in einer Diagonale gelegenen Ecken Stichlingsmännchen Reviere beschlagnahmt und Nest 1 und 2 gebaut haben. (Nach WUNDER, 2.)

und von dem Sieger gebissen werden. Entfernt man den Sieger, so rückt eines der bisher besiegten Männchen nach und wird prächtig gefärbt.

Ist der zur Verfügung stehende Raum größer (z. B. 80/40/20 cm), so beschlagnahmen zwei Männchen bestimmte Reviere, von denen sie als prächtig gefärbte Sieger alle anderen Tiere vertreiben (Abb. 12). Die Nachbarn halten dann zwischen ihren Gebieten eine unsichtbare Grenze ein, bei deren Überschreiten der Gegner sofort bekämpft und zurückgejagt wird. Beim Entfernen der Sieger rücken zwei bisher unscheinbar gefärbte Tiere als Sieger nach.

In einem noch größeren Becken können dann unter Umständen noch mehr Gebiete von Stichlingsmännchen beschlagnahmt und verteidigt werden. Dabei spielt der Schutz vor Sicht durch Wasserpflanzen eine Rolle (Abb. 13).

Es ist möglich, durch Hereinstellen eines Kreuzes von undurchsichtigen Glasscheiben in ein Aquarium, das sonst nur zwei Stichlingen

Raum bietet, Platz für vier siegende und ihre Reviere verteidigende Männchen zu schaffen (Abb. 14).

Ein Männchen, das sich in einem Aquarium 2 Tage eingelebt hat, verteidigt sein Gebiet siegreich auch gegen ein großes und schöner gefärbtes Männchen, das frisch hereingesetzt wird.

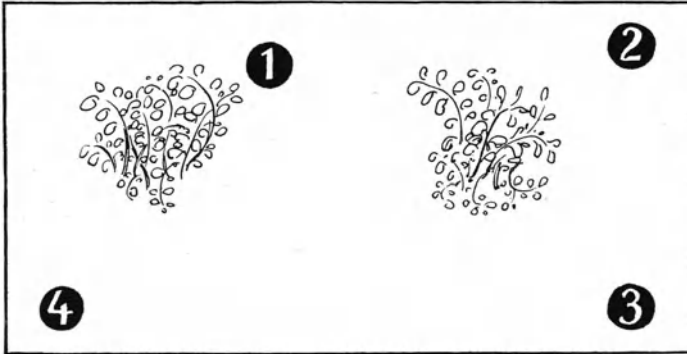


Abb. 13. Noch größeres Aquarium als in Abb. 12, mit Wasserpflanzen, in dem von 4 Sticlingsmännchen Nest 1, 2, 3 und 4 gebaut wurden. (Nach WUNDER, 2.)

Besonders eingehend wurde von WUNDER (2) geprüft, wodurch der Ausgang des Kampfes bedingt ist. Ich lasse die Ausführungen zu diesem Punkte hier folgen:

„Man kann nun auf ganz einfache Weise erreichen, daß zwei ver-

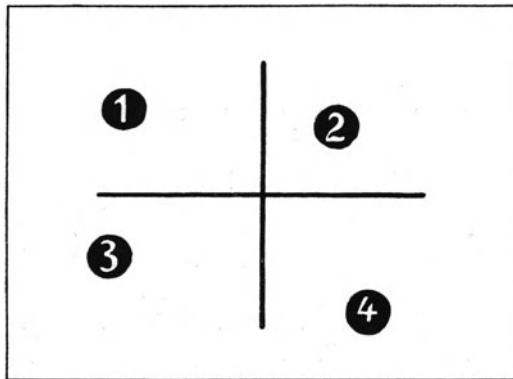


Abb. 14. Aquarium mit einem Kreuz aus schwarzen zusammengestellten Glasscheiben in der Mitte. Das Becken ist gleichgroß wie bei Abb. 12. Es haben jedoch vier Männchen Nester gebaut. (Nach WUNDER, 2.)

schieden lang an ihrem Platz eingelebte Tiere miteinander kämpfen, wenn man ein möglichst großes Aquarium durch eine undurchsichtige Trennungsscheibe in zwei Abteilungen zerlegt und zur entsprechenden Zeit die Scheibe hochzieht.

Es lassen sich nach Beobachtung einer großen Reihe von Kämpfen

bestimmte Gesetzmäßigkeiten erkennen, die ich hier festhalten möchte. Besitzen beide Tiere keine Nester, so siegt ein länger an seinem Platze eingelebtes Männchen über den Gegner. War z. B. Männchen A 2 Tage, Männchen B 5 Tage eingelebt, als die Scheibe hochgezogen wurde, so siegte trotz geringerer Größe das länger eingelebte Tier. Sind beide gleich lange eingelebt, so scheint allein die Stärke maßgebend zu sein.

Hat dagegen ein Männchen ein Nest und das andere nicht, so siegt der Erbauer des Nestes. Hatten zwei Männchen Nester und das Nest des Siegers wurde zerstört, so unterlag er.

Haben beide Stichlinge leere Nester, so siegt dasjenige Männchen, das sich intensiver um sein Nest bekümmert. Wie wir später noch sehen werden, erlischt etwa am 10. Tage nach der Erbauung eines Nestes (vielfach sogar schon früher) das Interesse für ein Nest, wenn kein Weibchen kommt. Solche Männchen werden dann, obwohl sie länger eingelebt sind, von anderen besiegt, welche ein Nest gerade neu errichtet haben. Dieses Verhalten ist biologisch durchaus verständlich. Ist es einem Männchen längere Zeit nicht geglückt, zu seinem Nest ein Weibchen zu bekommen, so wird der betreffende Ort im Freien offenbar ganz verlassen und an anderer Stelle ein neues Nest errichtet. Auch im Aquarium wird sehr häufig an anderer Stelle ein neues Nest gebaut. Die Verteidigung eines Platzes, der ohnehin von dem Stichling aufgegeben wird, hätte keinen Sinn.

Haben beide Tiere erst wenige Tage lang Nester, so siegt im Kampf dasjenige Männchen, das schon längere Zeit eingelebt und mit seinem Neste beschäftigt ist.

Solche Versuche wurden häufig angestellt, und ich führe hier nur ein Beispiel genauer aus:

In einem Becken, Länge 75 cm; Breite 50 cm; Wasserstandshöhe 20 cm; Sanduntergrund und Wasserpflanzen, haben sich durch eine undurchsichtige Scheibe zunächst voneinander getrennt zwei Stichlingsmännchen eingelebt und Nester gebaut. Das linke Männchen ist klein, jedoch seit 11. V. 28 eingelebt in seiner Abteilung, wo es sehr rasch aus Algen und Sand ein Nest baute. Das rechte Männchen ist groß, jedoch erst seit 13. V. 28, also 2 Tage kürzer, in seiner Aquarienhälfte und hat aus Haaren, Sand und Algen gebaut.

Am 15. VIII. 28 um 10.30 Uhr wird die Trennungsscheibe hochgezogen und der Kampf beginnt. Um 11 Uhr hat das kleine längere Zeit eingelebte Männchen das große besiegt. Der Kampf ist in der Hauptsache auf dem Gebiete des Besiegten ausgefochten worden, der sich unter Wasserpflanzen verbirgt. Der Sieger schwimmt zum feindlichen Nest und reißt mit dem Maul Stücke von Baumaterial heraus, das er zum eigenen Neste trägt. Dort legt er die Haare nieder und schwimmt wieder zurück, um nochmals „Beute zu machen“. Die Scheibe wird eingesetzt.

Am gleichen Tage nachmittags und abends sowie an den beiden folgenden Tagen (unter Anwesenheit zahlreicher Zeugen) wird wieder mit demselben Ergebnis gekämpft. Das kleine Männchen siegt und macht Beute. Auch bei anderen Stichlingen konnte schon 1927 und 1928 „Beute machen“ beobachtet werden.

Mit dem Netz aus der eigenen Abteilung rasch in die feindliche übergesetzt, ohne daß die Trennungsscheibe hochgezogen wurde, siegt das kleine Männchen ebenfalls. Es schwimmt sofort zum feindlichen Nest und reißt Stücke heraus, die es zur Trennungsscheibe hinschleppt und dort deponiert. Das besiegte Männchen, das jedesmal nach Entfernung des Gegners sein Nest wieder in Ordnung bringt, liegt unter Wasserpflanzen verborgen und beobachtet alles, ohne sich zu rühren. Die Tiere werden wieder getrennt.

Die Sachlage ändert sich mit einem Schlage ganz bedeutend, als ich in dem Neste des bisher besiegten Stichlingsmännchens ein Weibchen ablaichen lasse. Am 20. V. 28 um 14.55 Uhr wird die Scheibe hochgezogen. Es greift zwar wiederum das kleinere bisher siegreiche Männchen, das keine Eier im Neste hat, an und vertreibt auch zunächst wie bisher das große Männchen, das sich unter Wasserpflanzen verbirgt. Als jedoch das kleine Männchen Beute machen will und schon am Neste anpackt, stürzt plötzlich der Besitzer des Nestes hervor aus seinem Versteck und jagt den Nachbarn in die Flucht. Zwar erfolgen eine Zeitlang immer noch Angriffe vom bisherigen Sieger, doch werden sie immer wieder abgeschlagen und schließlich wagt das kleine Männchen nicht mehr herüberzukommen auf das feindliche Gebiet. Die unsichtbare Grenze wird gewahrt. Oft stehen die Fische Auge in Auge wie zwei kämpfende Hähne, jeder auf seinem Gebiet, einer schwimmt etwas vor, der andere zurück und wieder umgekehrt. Schließlich greift gar der bisher unterlegene junge Vater an und beißt auf fremdem Gebiet den überwundenen Gegner. Dann kehrt er zum eigenen Neste zurück, vor dessen Eingang er, frisches Wasser zufächelnd, stehenbleibt.

Das Brutpflegende Männchen war einem nicht Brutpflegenden Männchen gegenüber überlegen. Es ging zwar immer aus den Kämpfen als Sieger hervor, doch wurde nach meinen Beobachtungen niemals von ihm Beute gemacht. Es beschränkte sich vielmehr meistens darauf, Angriffe abzuschlagen und Eindringlinge vom eigenen Gebiete zu vertreiben. Während sonst kämpfende Tiere sich mit ihren Blicken verfolgen und mit dem Kopf meistens einander zugekehrt sind, kümmerte sich ein Brutpflegendes Männchen in der Hauptsache um sein Nest und kehrte, seinen Eiern frisches Wasser zufächelnd, oft dem Gegner den Rücken zu. So kam es, daß der Nachbar, gelegentlich aus dem Hinterhalt plötzlich hervorschießend, den eifrigen Vater am Hinterende anpacken konnte. Dieser verjagte jedoch den Gegner und pflegte seine Eier weiter.

Wie die Lust zum Beutemachen und zum Erobern fremder Gebiete, so ist auch überhaupt die Kampflust weitgehend zurückgegangen, wenn die Eier etwas weiter entwickelt sind oder wenn die Brut geschlüpft ist. Es ist vielmehr eine reine Verteidigung des engeren Nestbezirks, die wir bei dem Stichling auf diesem Stadium beobachten können. Alles, was sich dem Neste nähert, wie z. B. andere Stichlinge, Insektenlarven oder ein menschlicher Finger oder ein Holzstäbchen, wird eifrig abgewehrt. Ist die Brut 2—3 Tage ausgeschlüpft und weiter verteilt, so ist die Kampflust eines solchen Stichlings sehr gering. Meistens verläßt er wohl den betreffenden Ort, um an anderer Stelle eventuell ein zweites oder drittes Nest zu errichten. Die dunklere Färbung, welche das Männchen am Schluß der Brutpflegezeit angenommen hatte, wird beim Bau eines neuen Nestes wiederum in das hellere Hochzeitskleid abgeändert, und damit erwacht auch wieder die Lust zu Angriffen und Kämpfen um ein neues Nestgebiet.

Der Gesichtssinn spielt bei den Kämpfen ohne Zweifel eine wichtige Rolle. Zwei Stichlingsmännchen, die in getrennten Glasaquarien nebeneinander stehen, schwimmen an den Glasscheiben entlang in aufgeregtem Zustand immer wieder aufeinander los. Eine Entscheidung eines solchen Kampfes, bei dem die beiden Partner durch durchsichtige Glasscheiben voneinander getrennt sind, etwa in der Weise, daß ein Tier allein schön gefärbt und das andere unscheinbar gewesen wäre, konnte nie beobachtet werden. Damit die Männchen nicht dauernd an den Scheiben entlang schwammen und aufeinander losstießen, wurden zwischen die Glasaquarien weiße Papierblätter eingelegt.“

Fassen wir noch einmal kurz zusammen, so können wir sagen, im Kampfe siegt:

das länger eingelebte Männchen über das kürzer eingelebte;

das Männchen mit Nest über das ohne Nest;

das Männchen, welches sich intensiver um sein Nest bekümmert, über das, welches sein Nest vernachlässigt;

das Männchen mit Eiern im Nest über das Männchen ohne Eier im Nest.

Dabei kann z. B. ein vorher immer besiegtes Männchen dadurch, daß in seinem Neste abgelaicht wird, zum Sieger werden.

Der Sieg hängt also weniger von der Stärke des Männchens, als vielmehr von dem Besitz eines Reviers, eines Nestes, von Eiern ab.

Das Nest des dreistachligen Stichlings wird auf der Erde errichtet. Als Material sind vor allem Sand, dann gewöhnlich Pflanzenstoffe und schließlich klebriges Nierensekret nötig. Kurz vor der Ausführungsöffnung ist die Niere des nestbauenden Stichlings beulenartig verdickt, so daß man die Veränderung bereits mit bloßem Auge leicht feststellen kann. Das Gewicht der männlichen Stichlingsniere betrug nach TITSCHACK zur Laichzeit 103 mg (= 4,6 vH vom Körpergewicht), 90 mg

(4,8 vH v. K.), 73 mg (3 vH v. K.). Bei Weibchen betrug das Nierengewicht zur gleichen Zeit: 11 mg (= 0,59 vH v. K.), 12 mg (0,38 vH v. K.) und 13 mg (0,64 vH v. K.).

Der Nestbau wird von WUNDER (2) folgendermaßen geschildert:

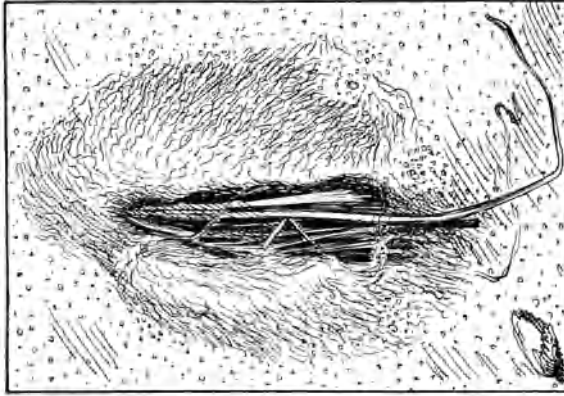


Abb. 15. Algenest aufgeschnitten, um die im Nestkanal liegenden Stengel- und Wurzelstückchen zu zeigen. (Nach WUNDER, 2.)

„Zum Bauen verwandten die Fische an natürlichem Material Pflanzenstengel, Wurzelstückchen, Stücke von Blättern, Wasserlinsen, Algen und dergleichen, die mit Hilfe eines in der Niere zu dieser Zeit produ-

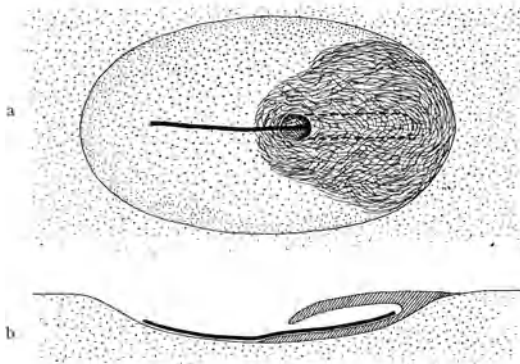


Abb. 16. a Schema eines Algenestes von oben gesehen. Das Oval bedeutet die im Sand ausgehobene Mulde, in deren Mitte der durch einen langen Faden gekennzeichnete Eingang in die Neströhre (blindgeschlossener Nestkanal punktiert); b Längsschnitt durch das gleiche Nest. Sandmulde, Faden in der Neströhre, Nestmaterial und Sand auf dem Schnitt. (Nach WUNDER, 2.)

zierten zähklebrigen Sekrets und mit Sand zu einem kunstvollen Nest verarbeitet wurden. In der Gefangenschaft nahmen die Tiere zum Bau jedoch auch Schnur, Werg, Haare, Wolle und Garn als Baumaterial an. Bevor ich auf Einzelheiten zu sprechen komme, soll das Typische beim Nestbau an Hand einer schematischen Skizze (Abb. 16) besprochen wer-

den. Im Sand, der als Untergrund offenbar unbedingt nötig ist (auf Kiesuntergrund und in sandfreien Becken konnte ich keine Nester erhalten), wurde von meinen Stichlingen entweder eine natürliche Vertiefung ausgenutzt und erweitert oder vollständig neu eine flache, etwa 10 cm lange, 5 cm breite und in der Mitte etwa 1 cm tiefe Mulde ausgehoben.

An einem Ende der Mulde beginnend, schleppte nun das Tier Baumaterial herbei, das mit Nierensekret festgeklebt und mit Sand bespuckt wurde. War hier in der Ecke ein Häufchen Material verklebt, so wurde weiterhin ungefähr bis an die tiefste Stelle der Grube Baumaterial herbeigeschleppt und in dünner Schicht über dem Boden verklebt mit Nierensekret. In der Längsachse der Grube legte dann das Tier Wurzelstückchen, Grashalme und dergleichen möglichst parallel und durch Erhöhung des Materials zu beiden Seiten entstand so in der Mitte eine mit Wurzel- und Stengelstückchen ausgekleidete Rinne, die mit neuen Baustoffen bedeckt und zur Röhre umgebildet wurde. Siehe aufgeschnittene Neströhre (Abb. 15)! Dieses röhrenförmige Nest ist charakteristisch für den dreistachligen Stichling. Nach meinem Material zu urteilen, können alle Nester im Anfangsstadium auf diese Form zurückgeführt werden, so sehr auch infolge verschiedenen Materials gewisse Abweichungen andererseits möglich sind. Das hier beigefügte Schema (Abb. 16) zeigt ein solches Nest, bei dem aus der Eingangsöffnung ein langes Stengelstück herausragt. Das Oval deutet den Rand der flachen Sandmulde an, in deren Mitte, an der tiefsten Stelle, etwa das Nest beginnt. Dort ist der runde, schräg nach vorn ragende Eingang in die blind endigende Neströhre gelegen, die der Stichling durch Hereinkriechen mit seinem eigenen Körper formt. Er stößt dabei am blinden Ende eine Öffnung, die wieder nach dem Herauskriechen verstopft wird. Auch wird das Dach der Röhre meistens wieder etwas nach unten gestoßen, so daß das Lumen enger wird. Das Nestmaterial preßt der Stichling rings um das Nest, besonders aber beim Eingang, dem Untergrund fester an, so daß dellentartige Haftstellen entstehen. An den Rändern wird das Nest mit Sand bedeckt und kann sogar derartig vollständig mit Sand überspuckt werden, daß nur noch die Eingangsöffnung freibleibt.“

Das Nest wird gerne am Fuße einer Wasserpflanze oder an einer etwas geschützten Stelle erbaut und ist in diesem Falle meist wenig mit Sand bedeckt. Bei stärkerer Belichtung und an ungeschützten Orten scheinen die Männchen die Nester völlig mit Sand zu bedecken, so daß nur noch die Eingangsöffnung freibleibt.

Zu Beginn der Laichzeit dauerte es in den Versuchen meist 1 Woche, bis sich die Tiere in ihren Aquarien genügend eingelebt hatten und Nester bauten. Auch wurde zuerst in den großen Aquarien von 30 qdm Bodenfläche und 60 l Wasser gebaut. Gegen Ende der Laichzeit konnten

jedoch auf einem Raum von 3 qdm bei 3 l Wasser Nester erzielt werden. Die Nester wurden rascher gebaut, wenn Weibchen in der Nähe waren. Es bauen jedoch mit der Zeit auch Männchen, die vollkommen isoliert sind. Die Zeit, innerhalb deren ein Nest fertiggestellt wurde, war sehr verschieden. Ein Männchen brauchte z. B. 4 Tage, ein anderes wenige Stunden.

Als Baumaterial werden natürliche Stoffe gegenüber künstlichen Stoffen bevorzugt. Hauptsächlich finden am Boden liegende Stoffe Verwendung, doch bauten auch Stichlinge, wenn sie nichts anderes



Abb. 17. Aus Werg gebautes mit einem roten Garnfaden „markiertes“ Stichlingsnest; nicht mit Sand bedeckt. (Nach WUNDER, 2.)

hatten, selbst aus Wasserlinsen (*Lemna*) Nester. Die schwimmenden Pflanzen wurden dann einzeln in die Erde gesteckt und mit Sand überspuckt sowie festgeklebt.

Das Baumaterial wurde in folgender Reihenfolge ausgewählt: Algen, Haare, Werg, Schnur, Wolle, Garn. Mehrfach wurde die Auswahl einer Farbe, ja sogar die wiederholte Wahl der gleichen Farbe durch ein Tier beobachtet.

Grün, Braun, Grau, Schwarz scheinen den anderen Farben als Material für das ganze Nest vorgezogen zu werden. Es werden jedoch auch besonders gegen Ende der Laichzeit ganz bunte Nester gebaut.

Der Eingang zum Nest wurde gerne von den Stichlingen besonders zu Beginn des Nestbaus „markiert“ (Abb. 17) durch Wurzel- und Stengelstückchen oder durch lange Fäden von rotem, gelbem, grünem Garn.

Das Stichlingsnest kann je nach dem Ort und dem Material etwas verschieden aussehen (es kann auch beim dreistachligen Stichling ausnahmsweise etwas über dem Boden in Wurzeln angelegt werden). Das Nest, in dem noch nicht abgelaicht wurde, zeigt jedoch einen ganz charakteristischen Bauplan. Es besteht aus einer blind geschlossenen Röhre mit seitlichem Eingang und kann zum Unterschied von seiner späteren Gestalt als „Brautgemach“ bezeichnet werden.

Wie bei den Meergrundeln holt sich das Stichlingsmännchen nach Fertigstellung des Nestes sein Weibchen herbei. Ich lasse hier meine früheren Schilderungen folgen:

„Das in seiner Erregung wunderschön gefärbte Stichlingsmännchen bekundet nun einmal Interesse für das Nest und dann für das Weibchen. Hatte das Männchen das Nest schon etwas vernachlässigt, weil lange Zeit kein Weibchen erschien, so schlüpft es nun gewöhnlich nochmals zuerst durch den Nestkanal, stopft die hintere durchgestoßene Öffnung wieder zu und drückt das nunmehr etwas hochgewölbte Nestdach wieder

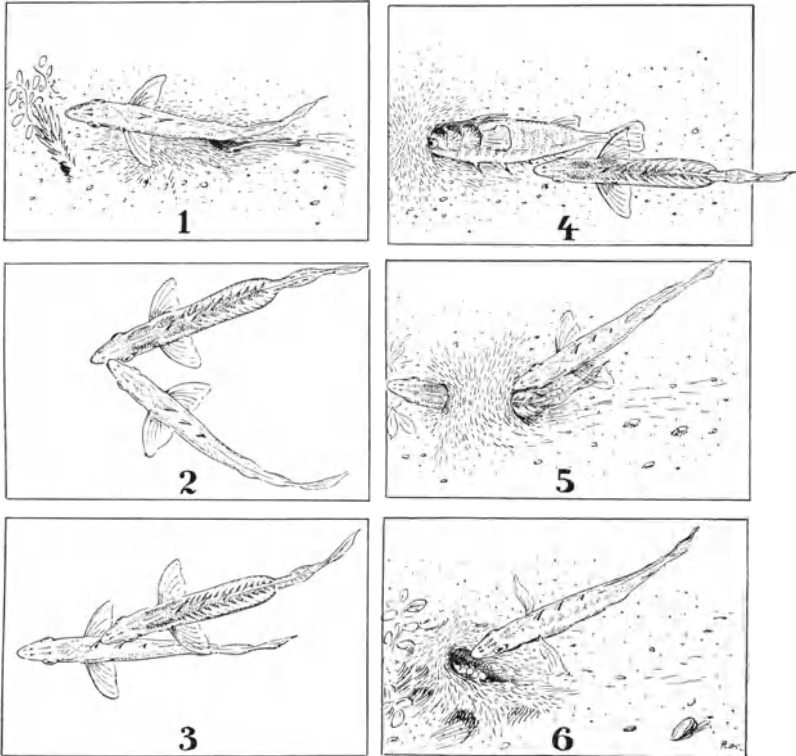


Abb. 18. Die verschiedenen Phasen des Ablaichens. 1 das Männchen streicht Sekret über den Nesteingang; 2 das Männchen (hell, dünn) stößt an den Kopf des Weibchens (dunkel, dick); 3 das Männchen führt das Weibchen, das den Rückenstachel berührend folgt; 4 das Männchen zeigt dem dahinter stehenden Weibchen den Nesteingang und „demonstriert“ die Hochzeitsfarben; 5 das Weibchen ist ins Nest geschlüpft und laicht ab, das Männchen stößt das Weibchen in die Seite; 6 das Männchen fächelt mehrere Tage nach dem Ablaichen vor dem abgeänderten Nest; die abgelaichten Eier sind in der Mitte des Nestes zu sehen. (Nach WUNDER, 2.)

zusammen. Dann streicht es über den Nesteingang nochmals zitternd Nierensekret ab (Abb. 18, Fig. 1) und schwimmt in kurzen ruckartigen Bewegungen, die von LEINER (2) als Zickzackanz bezeichnet werden, zum Weibchen. Es sucht nun hier die Aufmerksamkeit des Weibchens auf sich zu lenken. Das geschieht gewöhnlich durch ein leichtes Anstoßen an den Kopf des Weibchens (Abb. 18, Fig. 2), das meistens in dem Becken zunächst einmal ruhig an dem Ort stehenbleibt, an dem es hereingesetzt wurde. Ist das Weibchen laichwillig, so stellt es sich

mit dem Kopfe zum Männchen hin ein, dieses spreizt dann die Rückenstacheln, und das Weibchen legt seinen Kopf direkt an den Rücken des Männchens an und läßt sich, das Männchen berührend und mitschwimmend, zum Neste führen (Abb. 18, Fig. 3). Die Tiere können sich etwas zögernd verhalten und das Weibchen kann etwas ungeschickt mit seiner Bauchflosse in Berührung kommen mit dem Rückenstachel des Männchens. Eine besondere Reizung darin sehen zu wollen, eine Art Liebesspiel, wie LEINER es macht, erscheint mir gewagt. Besonders deshalb glaube ich, daß es sich hier um eine Ungeschicklichkeit handelt, weil bei sehr vielen Stichlingen die Führung sehr glatt und rasch ohne eine Stachelreizung von statten ging. Das Berühren des Stachels durch das Weibchen hat meiner Meinung nach den Sinn, daß das führende Männchen spürt, wie ihm das Weibchen folgt, ähnlich wie aus dem gleichen Grund ein Kind die Mutter an der Hand oder am Rockzipfel packt. Das Männchen kann ja vorausschwimmend und das Nest aufsuchend nicht das Weibchen sehen.

Das Männchen führt das Weibchen nun vielfach nicht direkt zum Nest, sondern es beschreibt manchmal Kreise und macht etwas Umwege. Dabei kann das Männchen das Weibchen wiederum sehen, und es wäre möglich, daß sich das Männchen auf diese Weise noch besonders davon überzeugen will, ob das Weibchen folgt.

Am Neste angelangt, eilt das Männchen rascher voran und macht sich am Eingang zu schaffen. Es legt sich dabei in ganz charakteristischer Weise vollkommen auf die Seite, so daß seine wundervoll gefärbte Körperunterseite von dem gewöhnlich etwas weiter hinten und höher stehenden Weibchen sehr gut gesehen werden kann (Abb. 18, Fig. 4). Das Männchen stößt mit seinem Maul dabei gegen den Nesteingang und beißt und ordnet daran herum. Dadurch, daß sich das Tier nun auf die Seite legt, wird der Eingang offenbar gleichzeitig noch erweitert. Das Männchen hat das Weibchen geführt, es hat ihm den Eingang ins Nest direkt gezeigt, und es sieht so aus, wie wenn es durch das „Demonstrieren seiner Hochzeitsfarbe“ das Weibchen nochmals besonders erregt hätte.

Es soll hier ausdrücklich betont werden, daß ich niemals sonst während des Nestbaues eine solche Stellung des Männchens am Nesteingang beobachtet habe und daß ich kein Ablachen sah, bei dem nicht vorher das charakteristische Verhalten des Männchens vorausgegangen wäre (Abb. 18, Fig. 4).

Gewöhnlich drängt nun das Weibchen das Männchen sehr stürmisch zur Seite und kriecht selbst in den Nestkanal ein, sich am blindgeschlossenen Ende eine Öffnung stoßend, durch welche der Kopf hervorragt. In dieser Lage bleibt dann das Weibchen im Neste liegen, bis es abgelaicht hat. Das Männchen ist außerordentlich erregt, stößt währenddessen bald rechts, bald links gegen den mit Eiern gefüllten Leib des

Weibchens und beschleunigt dadurch wahrscheinlich die Eiablage (Abb. 18, Fig. 5). Das Weibchen krümmt beim Auspressen der Eier den Schwanz in charakteristischer Weise nach der Seite. Dann verläßt das Weibchen das Nest und das Männchen schlüpft rasch nach durch den Nestkanal und befruchtet die Eier. In einem günstigen Fall kann sich der ganze Vorgang der Werbung, Führung, Eiablage und Befruchtung in Zeit von einer halben Minute abspielen. Meistens dauert er jedoch $\frac{3}{4}$ —1 Minute, in seltenen Fällen 5 Minuten und länger.

Nach dem Ablassen ist der Leib des Weibchens vollständig eingesunken (siehe Abb. 19) und die gesamte Eimenge, welche 60—100 Stück betragen dürfte, ist auf einmal abgegeben. Die Widersprüche in der Literatur klären sich so auf, daß in außergewöhnlichen Fällen auch ein

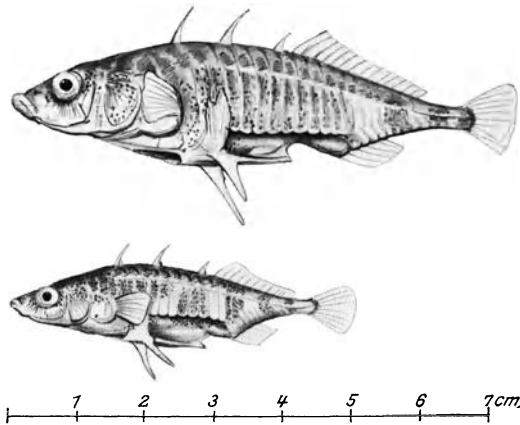


Abb. 19. Ein zweijähriges und ein dreijähriges Stichlingsweibchen (letzteres oben) kurz nach dem Ablassen. Der Leib ist vollständig eingesunken. Beachte die Größenunterschiede der Tiere! (Nach WUNDER, 2.)

Weibchen, das schon einmal gelaicht hatte, drei bis vier Eier absetzen kann. Ich beobachtete das bei Weibchen, die ich im ersten Jahre meiner Stichlingsuntersuchungen nicht mehr für laichfähig hielt und als Ansporn zu Stichlingsmännchen gesetzt hatte. Zu meiner großen Überraschung traten dann nach 10—12 Tagen ganz vereinzelt Junge auf, die nur so entstanden sein konnten. Da in gleicher Weise hinter Glas ein Anreiz zum Bauen von Weibchen ausgeübt wird, setzte ich dann später meine „Animierweibchen“ in eigene kleine Becken, um keine Störung in den Versuchen durch „Stiefkinder“ zu erfahren.

Auch sprechen einige meiner Beobachtungen im letzten Jahre dafür, daß ein Weibchen, das schon einmal abgelaiht hatte, nach Ablauf einiger Zeit wieder größere Mengen Laich abgeben kann.“ LEINER (2) hat inzwischen den Nachweis erbracht, daß ein Stichlingsweibchen tatsächlich bei guter Pflege im Aquarium fünfmal während der Laichzeit

große Laichmengen absetzte. Ob das im Laufe der Laichperiode auch im Freien möglich ist, weiß ich nicht.

„Das Ablaichen vollzieht sich nun keineswegs immer so glatt, wie es oben geschildert wurde. Die Weibchen scheinen zur Laichzeit besonders empfindlich zu sein, und es kommt vor, daß ein Tier trotz seines gewaltigen Körperumfanges nicht ablaichen will. Das Männchen kümmernt sich dann genau wie bei dem laichwilligen Weibchen um das Nest und das ins Aquarium gesetzte Tier. Dieses folgt jedoch der Werbung nicht, sondern flieht in die äußerste Ecke des Beckens oder sucht sich zwischen Wasserpflanzen zu verbergen. Das Männchen jagt in diesem Falle dem Weibchen nach, stößt es nun nicht mehr am Kopfe an, sondern beißt es in die Kehle- oder Bauchgegend und packt es wie einen Feind am Schwanz und hetzt das Tier ganz wild umher. In einem engen Aquarium wird ein solches Weibchen von einem Männchen auf der Höhe seiner Brunst in Zeit von 2 Stunden umgebracht. Es muß nun nicht immer so weit kommen, und vielfach folgt ein Weibchen, das anfangs vollständig ablehnend war, nachdem es einige Püffe bekommen hat, ganz willig und laicht normal ab. Auch ist nicht jedes Männchen von Anfang an gleich sehr grob. Vielfach kehrt das Männchen dann, wenn das Weibchen nicht folgt, immer wieder zum Nest zurück, an dem es ordnet und mit Nierensekret klebt, oder durch das es von Zeit zu Zeit durchschlüpft, dann beginnt es aufs neue mit der Werbung vor dem Weibchen. Manchmal dauert es stunden- und tagelang, bis in einem Nest abgelaiht ist. Es handelt sich dabei offenbar um geschädigte Weibchen, und ich hatte auch schon solche, bei denen auch nur wenige gute Jungen aus einer großen Laichmenge schlüpften.

Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß es auch übermäßig laichwillige Weibchen gibt. Während sonst das Männchen zum Weibchen schwimmt und dieses anstößt, schwimmt hier von vornherein das Weibchen auf das Männchen los und stößt es an.

Nicht jedes Männchen ist einer solchen Situation gewachsen, sondern vielfach versagen die Tiere, wenn sie sich längere Zeit nicht mehr um ihr Nest bekümmert hatten. In diesem Falle bleibt dann meistens keine Zeit mehr zum Nestordnen, Durchkriechen, Sekretkleben und Werben, sondern das Weibchen folgt gleich dem Männchen und drängt zum Ablaichen.

Ein Männchen, das sein Nest gut in Ordnung hat, schwimmt dann meistens direkt zum Nest vom Weibchen gefolgt, das Männchen zeigt den Eingang und legt sich auf die Seite und wird vom laichwilligen Weibchen auf die Seite gedrängt. In unglaublich kurzer Zeit hat sich in abgekürzter Form der Vorgang vollzogen. Die Werbung durch das Männchen, eine umständliche Führung sind ebenso wie das vorherige Durchschlüpfen des Männchens durchs Nest und das Sekretkleben unterblieben, und nur das Zeigen des Nesteingangs in der charakteristischen Weise ist beibehalten.

Schwierigkeiten sozusagen mechanischer Art entstanden beim Ab-laichen vielfach dadurch, daß ich zwei verschiedene Größen von laich-reifen Tieren hatte. Weniger die verschiedene Länge als vielmehr der verschiedene Körperumfang besonders des Weibchens war hier ausschlaggebend. Dies geht vielleicht am besten aus der Abbildung (Abb. 19) hervor.

Bedenkt man nun, daß dieselben Größenunterschiede bei den Männchen bestanden und daß die Männchen nach ihren Körpermaßen die Neströhre formen, so wird man verstehen, daß ein großes Weibchen nur außerordentlich schwer im Nest eines kleinen Männchens zum Ab-laichen zu bringen war. Handelte es sich dabei wirklich um ein sehr laichwilliges Weibchen, so laichte es ab, obwohl das Nest dabei aus seinen Fugen ging und weitgehend mitgenommen wurde. Häufig folgte jedoch ein solches Riesenweibchen dem kleinen Gatten bis zum Nesteingang, um nach einem vergeblichen Versuch, ins Nest einzudringen, wieder zu entfliehen. Das gleiche Weibchen konnte ich dann im Nest eines großen Männchens anstandslos zum Ab-laichen bringen, ebenso wie in dem kleinen Nest ein kleines Weibchen sehr gut laichte.

Interessant ist es, daß die Weibchen auch anfangs in den bunten Nestern nicht ablaichen wollten. Sie gingen bis zum Nesteingang der Werbung und der Führung folgend anstandslos mit, um dann wieder zu entfliehen. Ich dachte schon in solche künstliche Nester überhaupt keine Eier zu bekommen, als dann schließlich doch noch sehr laichwillige Weibchen in großen bunten Nestern ablaichten. Das Ab-laichen in nicht bunt gefärbten Wergnestern und solchen aus Schnur ging anstandslos durch die gleichen Weibchen vonstatten.

Das Weibchen scheint also auch dann, wenn es sehr gut ablaichen kann, nicht unter allen Umständen und in jedem Nest, zu dem es geführt wird, abzulaichen. Das geht auch aus folgendem hervor. Ich setzte ein laichwilliges Weibchen zu einem Männchen mit halb fertigem Nest. Trotz Werbung und Führung wurde nicht abgelaicht.

Ein Männchen ohne Nest, zu dem ein laichwilliges Weibchen gesetzt wurde, suchte diesem einen Algenhaufen als Nest vorzutauschen und stieß mit dem Kopf eine Art Eingang hinein oder schlüpfte gar durch. Ein Ab-laichen in diesem Falle kam trotz der eifrigsten Bemühungen des Männchens nicht zustande. Die Laichfähigkeit des Weibchens wurde dadurch bewiesen, daß es sofort anschließend in einem anderen Becken mit richtigem Nest ablaichte.

Es scheint darnach so, als ob das Stichlingsweibchen schon „eine gewisse Vorstellung“ von einem Nest habe und gleichsam vor dem Ab-laichen nochmals kontrolliere, ob die Eier hier richtig untergebracht werden können.

Nicht verschweigen möchte ich, daß in Ausnahmefällen auch ohne Männchen der Laich vom Weibchen abgegeben wird. Es scheint sich

dabei um schwer geschädigte hochträchtige Tiere zu handeln, bei denen durch die Bisse anderer Stichlinge in die Gegend des Leibes das Abbläichen eingeleitet wird. Die Eier werden dann meistens gefressen. Auch bei isoliert gesetzten, vorher hochträchtigen Weibchen war einmal, wohl infolge starker Schädigung auf dem Transport, am Tag danach der Leib dünn und der Laich offenbar vom Tier selbst wieder aufgefressen.

Die Werbung des Männchens und Führung vollzieht sich interessanterweise auch, wenn das Weibchen hinter Glas geboten wird, womit gezeigt ist, daß dem Gesichtssinn hier die wichtigste Rolle zufällt. Ich setzte zu diesem Zwecke ein laichwilliges Weibchen in ein möglichst langgestrecktes Glasbecken, das ich in ein großes Aquarium eines Männchens mit Nest hereinstellte. Das Männchen kümmerte sich zuerst ums Nest und schwamm dann zum Weibchen, das es zum Nest zu führen versuchte.

Das Weibchen folgte auch tatsächlich hinter der Glaswand bis zum Nest. Das „Demonstrieren der Hochzeitsfarben“ durch das Männchen konnte allerdings in diesem Falle nicht beobachtet werden.

Weibchen, die nicht abbläichen, werden ebenso wie Weibchen, welche abgelaicht haben, von den Männchen eifrig gejagt, gebissen und in einem engen Becken zur Brunstzeit getötet in Zeit einiger Stunden, wenn sie sich nicht unter Wasserpflanzen verbergen können. In der Freiheit können die Tiere sicher rechtzeitig entfliehen. Gegen Ende der Laichzeit kann man ruhig Weibchen in einem Becken mit Männchen zusammenhalten, ohne daß sie gefährdet wären.“

Die eigentümliche Bauart des Stichlingsnestes bedingt, daß leicht eine Verschmutzung des blind geschlossenen Nestkanales eintritt, wenn sich das Männchen nicht um das Nest bekümmert. Insekten, Krebschen und andere Tiere können in den Nestkanal kriechen und dort zugrunde gehen. Auch kann eine Verpilzung des absterbenden Pflanzenmaterials im Nest entstehen. Das Männchen, das ständig frisches Wasser zufächelt und von Zeit zu Zeit durch den Nestkanal schwimmt, kann das Nest längere Zeit in gebrauchsfähigem Zustand halten, auch ohne daß darin abgelaicht wird.

Am leichtesten ist die Reinigung dann möglich, wenn das Baumaterial gut durchlässig ist. Ein lockeres Wurzelgeflecht erfüllt z. B. in höchstem Maße diese Aufgabe. Hier werden durch das starre Material nach allen Seiten hin Löcher offen gehalten. Bei Stichlingsnestern, die aus weniger wasserdurchlässigem Material erbaut werden, bringt nun das Männchen Löcher in der Nestdecke an, die die Wasserzirkulation ermöglichen. Ein Nest aus dicken Stückchen Schnur oder aus Wolle oder ein Wergnest läßt vielfach sehr bald nach der Fertigstellung Löcher im Nestdach erkennen. Ebenso treten sie auch bei Haarnestern deutlich in Erscheinung; die Zahl der Löcher wird später vergrößert

und hängt ganz von der Wasserdurchlässigkeit ab. Am eingehendsten wurden die vom Männchen vorgenommenen Nestveränderungen beim Algennest (Baumaterial *Spirogyra*) studiert, und ich lasse hier meine frühere Schilderung folgen: „Bei der lockeren und wasserdurchlässigen Beschaffenheit des Materials bringen die Stichlingsmännchen an einem Algennest außer der Eingangsöffnung gewöhnlich keine weiteren Löcher an. Das Nest zeigt eine Gestalt, die auf dem beigefügten Schema Abb. 20 dem ersten Tag nicht gelaicht entspricht und kann bei starker Belichtung völlig mit Sand bedeckt werden, bis auf den Eingang, wie Abb. 21 zeigt. Am Anfang ist nun zwar das leichte Algendach noch genügend durchlässig, doch nach einigen Tagen stockt offenbar der Wasserstrom. Das Männchen bringt dann über dem Nestdach gewöhnlich ganz kleine Öffnungen an und lockert das Hinterende des Nestes auf, so daß durch die Neströhre Wasser strömen kann. In diesem Zustand verbleibt das Algennest dann oft längere Zeit und das Männchen wartet auf ein Weibchen (Abb. 20; nicht gelaicht 6. und 11. Tag). Stellt sich dieses nicht ein, so bekümmert sich der Stichling manchmal weniger um das Nest und dieses verpilzt und wird verstopft. Das ist offenbar der Grund dafür, weshalb ein solches Nest dann meistens abgerissen und an anderer Stelle teilweise mit dem gleichen Material neu errichtet wird. Es sollen einige Beispiele dafür gebracht werden: Nest Nr. 8 errichtet am 5. VI. 27, abgerissen am 12. VI. 27; an anderer Stelle neu errichtet. Nest Nr. 11 errichtet am 7. VI. 27, abgerissen am 11. VI. 27; an anderer Stelle neu erbaut.

Es kann aber auch nach einiger Zeit das alte meist deutlich verpilzte Nest, in dessen Kanal sich allerhand kleine Tiere wie Käfer, Wasserflöhe usw. angesammelt haben, vollständig vernachlässigt und nicht mehr beachtet und an anderer Stelle ein neues Nest errichtet werden.

Das war der Fall bei Nest Nr. 1 1929, das am 10. V. errichtet, am 16. VI hinten aufgelockert, bis zum 2. VI. unverändert blieb, während sich das Männchen inzwischen ein neues Nest baute.

In einem Fall, Nest Nr. 3, 1929, wurde das am 10. V. errichtete Nest am 17. V. weitgehend zerstört, der Nestkanal zu einer Rinne freigelegt durch Entfernung des Daches und das Material an einer anderen Stelle genau so deponiert, wie wenn dort ein neues Nest errichtet werden sollte. Vom 21. V. an wurde jedoch das alte Nest wieder langsam hergerichtet und zu einer sauberen Röhre ausgebaut. In diesem Zustand war es noch am 6. VI. 1929 vorhanden.

Das Abreißen der Nester erfolgt meist so, daß ganze Stücke, z. B. das Hinterende, bis zum Sandgrund entfernt werden, während der Eingang unversehrt bleibt. In anderen Fällen blieb zunächst noch ein Teil vom Hinterende stehen.

Entfernt man von einem frisch fertiggestellten Algennest das Männchen, so kann man beobachten, wie das Nest nach Ablauf einiger Tage

oft schon verpilzt und dadurch unbrauchbar geworden ist. Auch daraus geht hervor, daß ein solches Flechtwerk im Wasser seine Pflege braucht. Bei richtiger Pflege ist nun ohne weiteres ein derartiges Nest über 12 Tage haltbar, es kann also die Brutzeit leicht überdauern.

Algennest, in dem gelaicht wird. Die Veränderungen am Nest während der Brutzeit hängen ganz davon ab, wie viele Eier hereingekommen sind. Hat nur ein Weibchen ganz wenig abgelaiht, so bleibt das Nest solange als möglich unverändert. Auf diese Weise kann immer noch ein später hinzukommendes Weibchen ablaihen. Außerdem genügen die wenigen kleinen Öffnungen im Nestsdach und die Auflockerung des Materials am Hinterende des Nestes offenbar für die Versorgung der geringen Anzahl von Eiern mit sauerstoffreichem Wasser. Erst kurz bevor die Jungen schlüpfen, wird das Nest in eigentümlicher Weise umgebaut. Das Nestsdach wird nun geöffnet, der Rand aufgelockert und mit seitlichen Löchern versehen, so daß das Ganze mehr das Aussehen eines Vogelnestes mit runder Öffnung in der Mitte bekommt. Besonders im hier geschilderten Fall, wenn einmal wenig gelaicht wurde, geht die Veränderung oft sehr plötzlich vor sich (Abb. 20, einmal wenig gelaicht). Höchstwahrscheinlich ist keine Beziehung zwischen der ursprünglichen Eingangsöffnung und der neuen Nestöffnung in der Mitte. Man könnte sich allerdings auch vorstellen, daß diese durch langsames Heben des Nestrandes und Erweiterung des früheren Eingangs entstanden sei. So regelmäßig ist jedoch nicht der Übergang, daß es sich immer beweisen ließe.“

„Wurde in einem Algennest von einem Weibchen sehr gut abgelaiht, so füllt die Eimasse den Nestinnenraum weiter aus, und die Sauerstoffversorgung ist erschwert. Das Männchen bringt in diesem Falle über dem Nestsdach Löcher an und lockert das Nestmaterial stärker auf (Abb. 20, einmal gut gelaicht, 6. Tag).

Diese Löcher werden mit der Schnauze in das Nestmaterial gestoßen. Sie entstehen also nicht etwa dadurch ganz von selbst, daß das durch die größere Eimenge weiter auseinander getriebene Material mehr und mehr zerfällt. Entfernt man das Männchen von einem solchen Nest, so treten keine Veränderungen ein, wie es bei einem Zerfall des Nestmaterials infolge Zersetzung des Klebsekretes sein müßte. Die Öffnungen werden meistens vermehrt mit der Zeit, und vor allen Dingen erfahren sie eine Vergrößerung. Es kann so eine Öffnung in die andere übergehen und ein großes Loch entstehen. Auch die ursprüngliche Eingangsöffnung kann nach oben verlängert werden und langsam mit anderen Löchern im Nestsdach verschmelzen. Am Nestrand wird das Material ebenfalls wieder aufgelockert und die Haftstellen, an denen hier das Material dem Untergrund angepreßt war, werden vielfach zu völligen seitlichen Löchern erweitert. So entsteht wieder ein Rundnest, auf dessen Rand dann durch die vielen Löcher leicht die frischgeschlüpf-

ten Fischchen gelangen können. Die Hauptöffnung ist nicht immer gleich weit, sondern sie wird gelegentlich wieder etwas mit lockerem Material bedeckt, wenn sich das Männchen entfernt. Beim Fächeln steht das Tier über der Hauptöffnung, und der Wasserstrom kann dann über die Eier weg und zu den vielen Seitenöffnungen nach außen ziehen. Der ursprüngliche Nesteingang ist nicht mehr zu erkennen. Das Nest, in

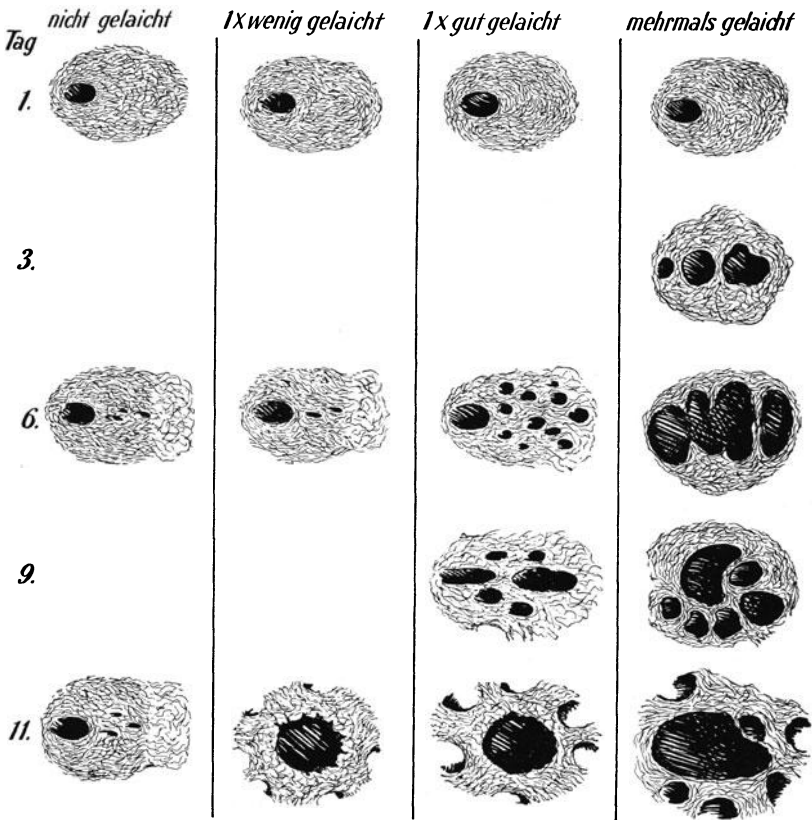


Abb. 20. Schema der Nestveränderungen vom ersten bis zum elften Tag bei einem Algenest, in dem nicht gelaicht, einmal wenig gelaicht, einmal gut gelaicht, mehrmals gelaicht wurde. (Nach WUNDER, 2.)

dem einmal gut gelaicht wurde, bleibt, obwohl bereits am 6. Tage gewöhnlich zahlreiche Öffnungen am Nestdach angebracht sind, immer noch auf einem Zustand, bei dem das Ablaichen eines weiteren Weibchens noch möglich wäre. Anders liegen die Dinge bei einem Nest, in dem mehrere Weibchen reichlich abgelaicht haben, wie die letzte Reihe von Bildern erkennen läßt. Am 6. Tage ist hier kein Laichen durch ein weiteres Weibchen möglich. Bei einer solchen Menge von Eiern ist an neues Laichen nicht mehr zu denken. Besonders dann, wenn nicht an

einem, sondern an verschiedenen Tagen abgelaiht wurde, hat das Männchen vollauf zu tun. Es wird nämlich dann der Laich, der in

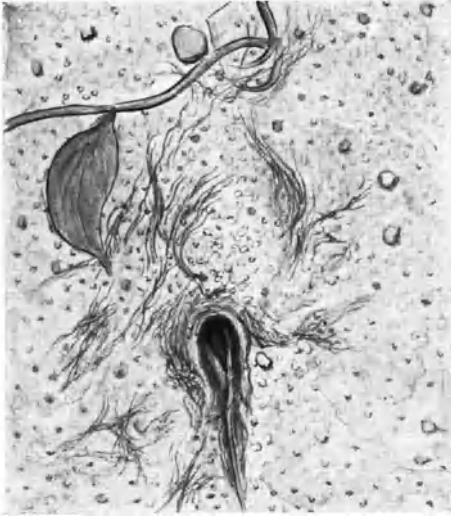


Abb. 21. Algennest mit Sand zugedeckt, mit Wurzelstückchen am Eingang, vor dem Ablaihen. (Nach WUNDER, 2.)



Abb. 22. Das gleiche Algennest wie auf Abb. 21 einige Tage nach dem Ablaihen durch das Weibchen. (Nach WUNDER, 2.)

mehrschichtige (zwei bis drei Schichten) Platten verklebt, von dem Männchen derart umgruppiert, daß ältere Eier oben, jüngere unten liegen. Dabei reißt das Tier das Nestdach weitgehend ein, wie am 6. Tage zu sehen ist. Das Dach wird dann wieder etwas mehr bedeckt und kleinere Öffnungen von wechselnder Zahl finden sich hier. Schließlich ist das Nest beim Schlüpfen der Jungen mehr oder weniger ungleichmäßig gestaltet und bleibt, solange noch nicht geschlüpfter Laich vorhanden ist, in nestähnlicher Form erhalten. Dann wird das Material gewöhnlich etwas weiter zerstreut.

Die Abb. 21—24 zeigen die verschiedenen Entwicklungsstufen eines Algennestes, in dem einmal gut abgelaiht wurde. Zum Schluß (Abb. 24) ist dann noch ein Nest mit geschlüpfter und noch nicht geschlüpfter Brut und fächeln-dem Männchen zu sehen.“

Einige andere Bilder zeigen Nester aus Algen (Abbild. 25 und 26) mit verschiedenen weit entwickeltem Laich. Es kommt bei Abb. 27 wohl besonders deutlich zum Ausdruck, daß auf diesem Entwicklungszustand das Stichlingsnest nicht mehr zum Ablaihen geeignet ist, daß

es kein „Hochzeitsgemach“ mehr darstellt, sondern eine „Kinderstube“.

Wir können also zusammenfassend bei der Brutpflege sagen, daß vom Stichlingsmännchen am Nest im Laufe der Entwicklung der Eier ganz bestimmte Veränderungen angebracht werden. Ist das Material an und für sich mit starren Hohlräumen versehen (Wurzelnest), so fallen diese Veränderungen am wenigsten auf. Handelt es sich um straffes undurchlässiges Material (Werg, Wolle), so werden deutlich schon frühzeitig Öffnungen angebracht, deren Zahl sich später vermehrt und die zum Schluß zu großen Löchern im Nestdach zusammenschmelzen können. Am genauesten verfolgt wurden die Verhältnisse am Algenest, bei dem im Schema festgehaltene Nestveränderungen vom Männchen durchgeführt werden.

Es wäre nun von großer Wichtigkeit, zu wissen, ob sich der Stichling nach der Entwicklung der Eier richtet. Versuche mit Entfernung und Austausch der Eier führten hier deshalb nicht weiter, weil dabei das Nest weitgehend zerstört werden mußte. Verschieden weit entwickelte Eier wurden vor ein Nest gelegt vom Männchen gefressen. Deshalb wandte ich eine andere Methode an, nämlich Adoptierung eines Nestes mit Eiern durch einen fremden Vater.

Die Versuche führte ich in der Weise aus, daß zu einem mit befruchteten Eiern versehenen Nest (der Tag und die Stunde des Laichens war bekannt), das ich täglich zeichnete, ein fremdes Männchen nach Entfernung des eigentlichen Vaters hinzugesetzt wurde. Sowohl Stichlingsmännchen, die in der Gefangenschaft noch keinen eigenen Laich hatten, als auch solche, die schon mehr oder weniger weit entwickelten Laich besaßen, pflegten dem Bedürfnis der Eier entsprechend weiter. Gewöhnlich war erst etwa nach 2 Tagen die Adoptierung deutlich zu erkennen, und eine kleine Verzögerung in der Entwicklung trat ein.

Folgende Beispiele sollen hier gebracht werden:

Gelaicht am 8. V. 28 in einem Algenest (Nr. 10).

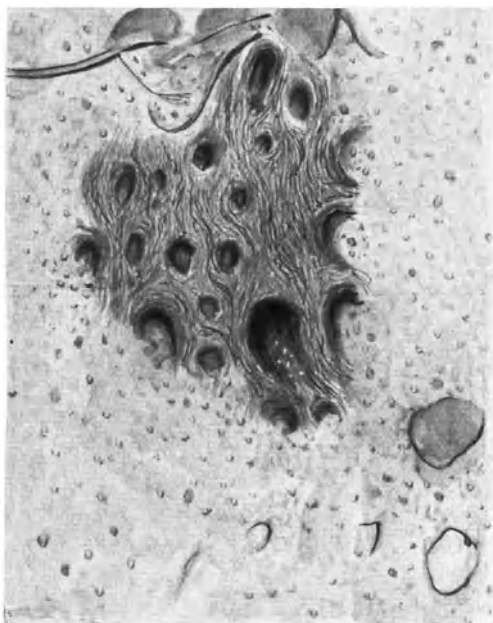


Abb. 23. Das gleiche Algenest wie auf Abb. 21 und 22, zwei Tage später als auf Abb. 22. (Nach WUNDER, 2.)



Abb. 24. Ein Algenest, in dem mehrmals abgelaicht wurde, mit Eiern, frischgeschlüpfter Brut und fächerndem Männchen. (Nach WUNDER, 2.)

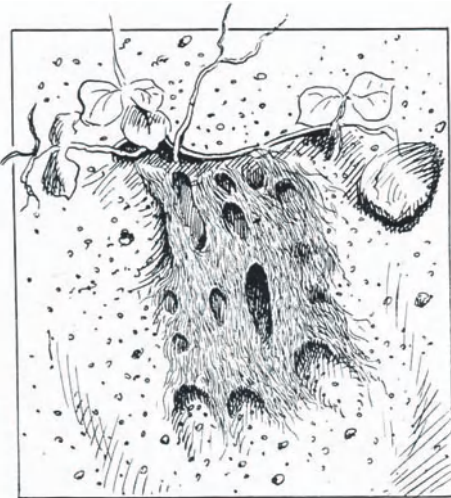


Abb. 25.

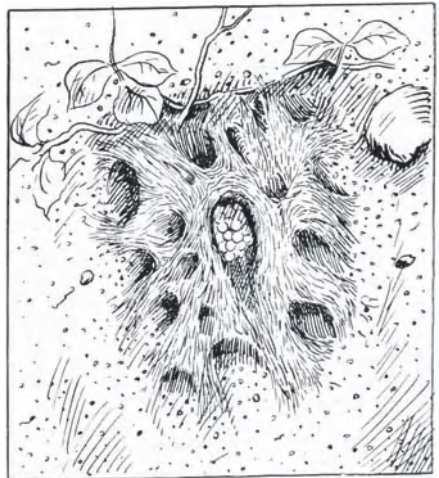


Abb. 26.

Abb. 25. Algenest mit Laich und Löchern in der ersten Hälfte der Brutzeit. (Nach WUNDER, 2.)
Abb. 26. Algenest kurz vor dem Schlüpfen der Brut. (Nach WUNDER, 2.)

Am 13. V. 28 das Männchen, das die Eier befruchtet und bisher gepflegt hatte, entfernt und ein neues Männchen hereingesetzt, das wohl ein Nest, aber keine Eier hatte.

Am 15. V. 28: Ganz deutlich zu sehen, daß das Nest adoptiert ist. Es wird bewacht und befächelt mit frischem Wasser, Öffnungen sind in größerer Zahl angebracht.

Am 21. V. 28: Die ersten Jungen geschlüpft. Größere Öffnungen im Nestdach.

Im Algennest Nr 14, 1928, gelaicht am 9. V.

Am 11. V. der Vater entfernt und ein fremdes Männchen hereingebracht, dessen Brut gerade im Schlüpfen war. Am 12. V. ist das Nest mit Öffnungen versehen und deutlich angenommen. Am 21. V. nach Anbringen der normalen Nestveränderungen Junge geschlüpft.

Solche adoptierte Nester wurden auch genau wie eigene im Kampfe verteidigt.

Aus diesen Versuchen scheint hervorzugehen, daß sich das Stichlingsmännchen tatsächlich nach dem Entwicklungszustand der Eier richtet und entsprechend dem Heranrücken des Zeitpunktes des Schlüpfens der Brut bei seinen Nestveränderungen verfährt. Eine Kontrolle der Eier

durch das Männchen erfolgt bestimmt. Werden doch trübe und verpilzte, geschädigte Eier aussortiert und vom Neste weggetragen.

Welche Sinnesorgane dabei maßgebend sind, ob Auge oder Nase, konnte noch nicht entschieden werden.

Nahm ich von einem Neste, dessen Eier in Entwicklung begriffen waren, das pflegende Männchen weg, so gingen die Eier zugrunde.

Auch Eier, welche aus dem Neste herausgenommen in einem gut durchlüfteten Aquarium am Boden lagen, entwickeln sich nicht weiter.

Wurden jedoch die Eier direkt über einem Ausströmer, also unter dauernder Einwirkung der ausperlenden Luftblasen gehalten, so entwickelten sie sich normal. Ähnliche Ergebnisse wurden auch kürzlich in einer Aquarienzeitschrift vom neunstacheligen Stichling mitgeteilt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Eier während ihrer Ent-

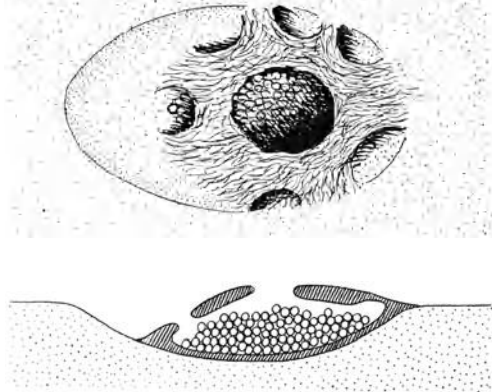


Abb. 27. Schema des Algennestes des dreistacheligen Stichlings kurz vor dem Schlüpfen der Brut. Oben: Nest von oben gesehen. Sandmulde (oval), Nest mit rundem Rand, seitlichen Öffnungen und Hauptöffnung in der Mitte. Unten: Das gleiche Nest im Längsschnitt, ovale Sandmulde, Nestmaterial und Sand im Schnitt, Eier. (Nach WUNDER, 2.)

wicklung ein sehr hohes Sauerstoffbedürfnis haben. Würden sie wie Barschlaich in dünner Schicht netzförmig ausgebreitet über Wasserpflanzen liegen, so hätten sie ähnlich günstige Entwicklungsmöglichkeiten, sie wären jedoch nicht geschützt. Im engen Neste verborgen besitzen sie wohl einen Schutz, aber die Bedingungen zur Entwicklung werden erst durch die Nestveränderungen und die Versorgung mit frischem sauerstoffreichem Wasser durch das Fächeln des Männchens gegeben.“

Schaumnester.

Eine sehr merkwürdige Art des Nestbaues kommt bei tropischen Süßwasserfischen vor, die wegen ihrer Brutpflege und Farbenpracht auch gerne als Zierfische im Aquarium gehalten werden. Die Makropoden *Betta*, *Ctenops*, *Osphromenus*, *Trichogaster* und andere Labyrinthfische bauen an der Wasseroberfläche Schaumnester (Abb. 28). Als Beispiel wähle ich hier den Kampffisch *Betta splendens* REGAN und halte mich an die Schilderung von BRAUN. Über das Hochzeitskleid des Männchens heißt es da: „Angesichts des Weibchens verwandelt das Männchen das einfache schmutzige Graubraun seines Körpers in ein immer düsterer werdendes Schwarzbraun, das zuletzt in Sammet-schwarz übergeht. Auf diesem düstern Grunde nehmen sich die einzelnen Schuppenlängsreihen wie Perlenketten, in den Farben von Türkisen oder Opalen spielend, wundervoll ab. Die Rücken-, After- und Schwanzflossen, worüber vorher nur ein leichter bläulichgrüner Hauch, der die darunter schlummernde Pracht kaum erraten ließ, lag, spielen in allen Nuancen von Smaragdgrün bis Atlasblau, After- und Schwanzflossen an ihren Säumen in tiefen Purpur übergehend. Die bandartigen, sonst recht unscheinbaren Bauchflossen entfalten eine geradezu wunderbare Pracht; sie gehen von der Ansatzstelle aus über Stahlblau in Purpurrot über, während die fadenförmigen Verlängerungen der größten Strahlen metallisch silbern bis bläulichweiß glänzen.

Das Weibchen, das vorher auf hellem rehbraunen Grunde nur drei mehr oder weniger intensive Längsstreifen jederseits zeigte . . . , wird zunächst einfarbig braun.“ Auch beim Weibchen treten während der Laichzeit ganz schwach ähnliche Farben auf wie beim Männchen.

Liebenspiel und Nestbau werden folgendermaßen geschildert:

„Jetzt nähert sich das Männchen dem Weibchen. Sie stehen eine Zeitlang schaukelnd über-, dann nebeneinander und peitschen sich gegenseitig mit dem Schwanzstiele. Dabei treten beim Männchen die vor Erregung kohlschwarzen Kiemen aus den weit ausgespreizten Kiemendeckeln hervor — ein prächtiger Anblick, der sich nicht beschreiben läßt. Man muß ein „balzendes Kampffischmännchen“ eben gesehen haben, wie es bald ganz auf der Seite liegt, bald S-förmig gebogen, über oder unter dem Weibchen ‚steht‘, mit der Schnauze nach ihm zielend,

erst das liebenswürdige Schwänzeln, nachher das wütende Hinterherstürmen, wenn das kokettierende Weibchen zunächst etwas spröde tut und den Liebeswerbungen des Gemahls nicht gleich nachgibt, zuletzt Püffe und Bisse in die Flossen, namentlich in Schwanz- und Afterflosse, die daher bei dem Weibchen gewöhnlich defekt sind. Aber alles nur aus Liebe und geschlechtlicher Erregung, hinterher herrscht bald wieder vollste Eintracht, d. h. das Weibchen folgt dem Männchen auf den leisesten Wink, wie es eben in einer Musterehe sein soll.

Jetzt beginnt das Männchen mit dem Bau des Schaumnestes. Unter dem schützenden Blatt einer Humboldtrose (*Hydrocleis nymphoides*) oder einer Trianaea (*Hydromystria stolonifera*) reiht es Perle an Perle,



Abb. 28. Roter Kampffisch. Im Vordergrund zwei kämpfende Männchen. Im Hintergrund Schaumnest. (Aus ВРЕМЯС Tierleben.)

die es einzeln mühsam aus seinem Speichel oder einer speichelähnlichen Absonderung formt. Woraus die Hülle der Luftbläschen eigentlich besteht, weiß man nämlich bis heut auch noch nicht genau, ebensowenig wie sie erzeugt werden. Unsere Schleierschwänze bauen ja auch manchmal förmliche Schaumnester, wenn nämlich die Durchlüftung nicht ordentlich funktioniert und Sauerstoffmangel im Wasser sich bemerkbar macht; aber die von ihnen erzeugten Blasen sind lange nicht so zäh und widerstandsfähig wie die, welche das Nest eines Labyrinthfisches bilden. Ob hier nicht ein besonderer Gerinnungsstoff, ein Ferment wirksam ist? Wie könnte sonst das Schaumnest pünktlich in 6—10 Tagen je nach der Temperatur, aber stets, nachdem die Brut eben kurz vorher ausgeschwärmt ist, in sich zusammenfallen? Das ist doch ein Zeichen, daß eine chemische Zersetzung mit den Schaumhüllen vor sich geht, wie sie eben nur durch Mitwirkung von Gärungsstoffen möglich ist.

Doch mag dem sein wie ihm wolle; das Nest wölbt sich unter der eifrigen Tätigkeit des Erbauers, die höchstens einmal unterbrochen wird durch Verabreichung einiger wohlgemeinter, erziehlich wirkender Püffe an das Weibchen, wenn es sich zu nahe heranwagt, schon nach wenigen Stunden hoch über die Wasserfläche, durch den Auftrieb der in den Schaumblasen eingeschlossenen Luft die schützende Blätterdecke mit emporhebend.

Jetzt beginnt das Liebesspiel noch einmal, noch erregter, mit noch größerer Hingebung als vordem. Dem Männchen reißt in einem Momente höchster Erregung beim Spreizen die Schwanzflosse kurz unter der Mitte bis auf die Schwanzwurzel ein, während das Weibchen ihm aus Versehen in dem Bestreben den ungestüm Werbenden abzuwehren, ein Stück aus der Afterflosse zupft. Da, ein ruckweise erfolgreiches Vorwärtsdrängen des Männchens, bis es das Weibchen glücklich unter das Schaumnest bugsiert hat; noch einmal ein volles Entfalten der ganzen Pracht; dann folgt die Begattung. Ein reizender Anblick, wie sich die Tierchen richtig umschlingen, das Männchen quer über das Weibchen gelegt; wie sich dann der Knäuel um seine Achse dreht, die kleinen Eierchen hervorschießen, die das Männchen in dem Moment des Herausretrens aus der Geschlechtsöffnung des Weibchens befruchtet und nach plötzlicher Loslösung vom Weibchen noch im Zubodensinken mit dem Maule aufschnappt und ins Nest hineinspeit.

Zwanzig-, ja dreißigmal mögen solche Paarungen nacheinander folgen; eine zeitigt gar keine, eine andere 3—5, wieder eine andere gar 10 und mehr Eier. In solch letzterem Falle unterstützt das Weibchen oft das Männchen im Einsammeln der Eier, vergißt nur leider in vielen Fällen, sie wieder auszuspucken — auch Fische haben gelegentlich Appetit auf Kaviar. Die Gesamtzahl der Eier dürfte zwischen 100 und 200 Stück schwanken; größere Zahlen dürften zu den Ausnahmen gehören.

Nach der letzten Paarung sinkt das Weibchen meist erschöpft zu Boden; es bedarf der Wöchnerinnenruhe und gibt jetzt dem Männchen nur selten Anlaß, es durch Püffe daran zu erinnern, daß jetzt Ruhe in einer Ecke des Behälters ihm dienlich sei. Das Männchen dagegen steht meist mit eingezogenen Flossen in schräg aufrechter, nicht gerade eleganter Haltung unter dem Schaumnest und hält Wache, dabei hier und da nachbessernd und die Haltbarkeit des Baues durch Einfügung neuer Schaumblasen erhöhend, die Eier ordnend, unbefruchtete, pilzig werdende, herauslesend und zerbeißend. Seine Farbe ist jetzt ein einfarbig düsteres Schwarz. Nur wenn das Weibchen sich dem Neste naht, oder gar eine plumpe Posthornschncke sich einfallen läßt, fürwitzig der Kampffischwiege zuzukriechen, dann leuchten die Perlen auf dem schwarzen Gewande wieder auf, die Flossen spreizen sich, und wohlgezielte Püffe bringen den Störenfried bald aus dem Bereich des Nestes.

Das Männchen steht unter dem Schaumnest und fächelt mit den Brustflossen. Es bringt aus dem Neste gefallene und zu Boden gesunkene Junge wieder zurück, indem es sie aufhebt und in die Schaummasse zurückspuckt. Die Eier schlüpfen nach 24—36 Stunden. Die Jungen verlassen nach 4—6 Tagen das Nest und werden selbständig.“

Obige ausführliche Schilderung von O. BRAUN mag uns eine Vorstellung geben, wie vollkommen richtige Beobachtungen mit menschlichen Vorstellungen verquickt in der Aquarienliteratur vielfach als phantastisch ausgeschmückte Erzählungen zu finden sind. Es fehlt nun aber auch nicht an Versuchen, die Einzelheiten bei der Bildung des Schaumnestes exakt zu verfolgen und darnach und nach den Eigenschaften des Schaumnestes Rückschlüsse auf seine biologische Bedeutung zu ziehen.

Exakt anmutende Beobachtungen und Überlegungen über die Entstehung des Schaumes hat TRESCHOW angestellt. Er will das Rätsel durch mikroskopische Untersuchung des Schaumes lösen und kommt dabei zu folgender Feststellung: „Was zeigte sich nun unter dem Mikroskop? Naturgemäß fällt bei einem solchen mikroskopischen Präparat zuerst das eine ins Auge, was da ‚kreucht und fleucht‘. Bewegliches tummelte sich genug auf und namentlich zwischen den Blasen, deren Ränder von winzigen Flüssigkeitsäderchen — Spuren von Wasser — umflossen waren. Da tummelten sich überaus kleine *Flagellaten*, einige lebende Muscheltierchen (*Stylonychia mytilus*), *Beggiatoen* bewegten sich, und besonders zahlreich war eine Infusorienart: *Chilodon cucculus*; ferner erblickte ich einige *Volvocinen* (*Eudorina elegans*), auch den wurmförmigen *Tylenchus devastatrix* wiederholt. Als bald aber, bei stärkerer Vergrößerung, fällt ein Millionengewirr von Bakterien aller Art ins Auge, vornehmlich *Bacillus subtilis* in ungeheurer Zahl, sowohl in Einzelindividuen als auch in Ketten und *Zoogleen*, dann *Bacillus megatherium*, *Spirillum undula* und wieder besonders zahlreich *Spirochaete plicatilis*, dazwischen unendliche Mengen von Sporen, *Coccen* und anderen kleinen und größeren Bakterienarten, vereinzelte Grünalgen, auch Hefe. Auffällig erschien mir, daß ich in jedem Präparat die ganze Bakteriengesellschaft beinahe ausschließlich innerhalb der Blasenkonturen, also auf der Blasenfläche selbst, fand, während sich in den die Blasen umgebenden Flüssigkeitsäderchen nur verhältnismäßig geringe Spuren davon bemerkbar machten. Auffällig war mir auch die Tatsache, daß alle Bakterienarten innerhalb des Blasenbildes, mit verschwindender Ausnahme einiger *Vibrionen*, starr und unbeweglich erschienen, auch die sonst in schneller Bewegung sich dahinschlängelnden *Spirillen* und *Spirochäten*. Es wurde mir klar, daß es sich hier um bereits abgestorbene Bakterien handelt, die sich in den oberen Wasserschichten, namentlich an der Oberfläche selbst, ansammeln und hier in ihrer Vielzahl die bekannte ‚Fettschicht‘ der Aquarien hervorrufen, insbesondere jener

Aquarien, deren Wasser nicht ständig in Bewegung gehalten wird, sei es durch lebhaft auch an der Oberfläche herumschwimmende Fische, sei es durch Springbrunnen, durch tägliche Injektions- oder andere Durchlüftung. Eine längst bekannte Erfahrung ist es, daß sich in jedem Aquarium, auch in dem im sogenannten biologischen Gleichgewicht befindlichen, zahllose Bakterien aller Art aufhalten (wo wären die übrigens nicht!). Wird nun, wie schon erwähnt, das Wasser des Aquariums nicht fortgesetzt in Bewegung erhalten, so sammeln sich nach und nach die zugrunde gegangenen abgestorbenen Bakterienleiber an der Oberfläche in immer größer werdenden Mengen an, um hier schließlich dem Auge sichtbar werdend, die erwähnte Erscheinung der ‚Fettschicht‘ und der späteren grauweißen Rahmhaut hervorzubringen. Am häufigsten fand ich diese Gebilde in eingerichteten, aber leer stehenden, d. h. nicht mit Fischen besetzten Becken, sowie in Becken mit Labyrinthfischen, niemals dagegen in Aquarien, die Goldfischarten und andere lebhaft die Wasseroberfläche aufsuchende Fische beherbergen; auch in dauernd geheizten Aquarien fand ich diese Erscheinung nur sehr selten und dann nur in leichten Spuren auftreten.

Die zahlreichen von mir angefertigten Präparate zeigten stets dasselbe Bild: in der Hauptsache nichts als abgestorbene Bakterien. Aber auch noch etwas anderes war meinen Blicken nicht entgangen, nämlich kleine, schwach pigmentierte granuliert Rundzellen, ähnlich den menschlichen Speichelkörperchen, nur kleiner. Dieser Zellen wurde ich aber nur dann gewahr, wenn ich das Deckglas an den Objektträger nicht andrückte, vermutlich weil die Zellen fast zerdrückt wurden und sich auflösten. Indessen auch dann, wenn ich das Deckglas nicht andrückte waren die Körperchen nur kurze Zeit sichtbar, offenbar gerieten sie schnell in Zerfall, was ja auch mit den menschlichen Speichelkörperchen verhältnismäßig bald geschieht, sofern sie nicht, dies zu verhüten, eine geeignete Behandlung auf dem Objektträger erfahren. Diese beobachteten kleinen Rundzellen, bei denen ich das Hervortreten eines Kernes, wie die menschlichen Speichelkörperchen solche aufweisen, niemals bemerken konnte, dürften wohl mit ziemlich sicherer Vermutung als das eigentliche Speichelsekret des Makropoden anzusprechen sein. Soweit untersucht, wage ich denn die Behauptung aufzustellen: die Schaumblasen der Makropoden wie aller sonstigen nestbauenden Labyrinthfische bestehen in der Hauptsache aus einem Gemisch der abgestorbenen typischen Wasserbakterien einerseits und andererseits aus Speichelkörperchen der betreffenden Fische. Dabei will ich es aber dahingestellt sein lassen, ob die Beimischung der Speichelkörperchen eine willkürliche oder unwillkürliche, eine notwendige oder nebensächliche ist, obwohl es mir scheinen möchte, daß die Beimischung der Speichelkörperchen eine ebenso zufällige und unbeabsichtigte wie nebensächliche ist.

In welcher Weise die Labyrinthfische — der Makropode z. B. — zu

Werke gehen, wenn sie mit dem Bau ihres Schaumnestes beschäftigt sind, ist ja männiglich bekannt: er begibt sich an die Oberfläche, öffnet hier — gleichsam saugend und bedächtig — den Mund, um das so in die Mundhöhle Aufgenommene alsdann, meist einige Zentimeter unter dem Wasserspiegel und unterhalb der Stelle, wo er das Nest hinzubauen gedenkt, wieder auszuspeien. Dies ausgespiene Etwas sehen wir als silberschimmernde Bläschen nach oben steigen, und nach und nach kommt durch diese Bläschen, aneinandergereiht und sofort zusammenknitternd ein grauweißes Häutchen zustande, und unter dem Mikroskop geben nur diese Häutchen dasselbe Bild wie die Luftbläschen des Makropodennestes. An diesen ist also nachgewiesenermaßen der Hauptbestandteil und wohl auch das Notwendigste und Zweckdienlichste daran, die Bakterienhaut, deren Zustandekommen dadurch zu erklären ist, daß die Bakterien fast ausnahmslos von einer Schleimhülle umgeben sind, welche letztere ein gegenseitiges Adhären der abgestorbenen, unbeweglichen Bakterienkörperchen bedingt, die infolgedessen eine schleimige, scheinbar homogene Masse, eben die bekannte Fettschicht, bilden.

Die Frage des Herrn KOEHLER: Woraus besteht das Schaumnest der *Osphromeniden* und wie kommt es zustande?, glaube ich in dieser kleinen Abhandlung erschöpfend behandelt zu haben. Ungeachtet dessen will ich mich aber doch gern eines Besseren belehren lassen, sofern jemand mit einer sinnfällig überzeugenden Erklärung auftritt.

Dem Rahmen meines soeben behandelten Themas würde es sich sehr gut einfügen, wenn ich zum Schluß noch einige Worte über die von Goldfischarten, Schleierschwänzen usw. hervorgerufenen Schaumblasen äußere. Nach meinen Untersuchungen an den Schaumblasen der Makropoden und den künstlich hervorgerufenen Blasen kann kein Zweifel darüber obwalten, daß auch die Luftblasen der Goldfische aus demselben Material, nämlich aus Häutchen von Bakterienmengen bestehen. Da die Labyrinthfischbecken bei weitem größere Mengen von lebenden und abgestorbenen Bakterien enthalten und letztere in den oberen Wasserschichten dieser Becken weit mehr angereichert sind, als wie dies in Goldfischbecken gewöhnlich der Fall ist, so ergibt sich daraus, daß ein in einem Labyrinthfischbecken emporsteigendes Luftbläschen eine unvergleichlich dickere Schicht von abgestorbenen Bakterienleibern hochheben und sich damit überkleiden muß. Infolge der dickeren Bakterienhaut erscheinen denn auch die Luftblasen der Labyrinthfische bei weitem zäher und widerstandsfähiger als die durch ängstliche Atemstöße von an Luftmangel leidenden Goldfischen hervorgebrachten, die oft schon bei geringster Bewegung zerplatzen, dabei nur unmerkliche Spuren eines Häutchens zurücklassend. Aber auch in einem vieldurchlüfteten Aquarium steigen ja die Luftperlen über den Wasserspiegel, um sich hier ein Weilchen zu halten — sie zerplatzen noch viel rascher als die Luftblasen der Goldfische, außerdem macht sich zwischen ihnen und

jenen oder gar den Luftblasen der Labyrinthfische noch ein anderer Unterschied bemerkbar: während nämlich die Haut jener Blasen deutlich einen weißen Schimmer hat, erscheinen die Luftperlen eines viel-durchlüfteten Aquariums geradezu farblos, luftfarben.

Hieraus scheint hervorzugehen, daß die Bakterien in einem viel-durchlüfteten Aquarium schlechte Lebensbedingungen haben und sich so gut wie gar nicht entwickeln können; daher ist die Haut der Luftblasen in diesen Aquarien, weil sie nur minimale Mengen von Bakterien enthält, ohne jeden Farbton und so schnell dem Zerplatzen ausgesetzt, während sich die Blasen der Goldfische, insbesondere der Labyrinthfische, als von größerer Konsistenz erweisen. Je mehr also der Bakterienbildung in den Aquarien durch möglichsste Wasserruhe Vorschub geleistet wird, desto eher nehmen diese Mikroorganismen überhand, desto größere Mengen von abgestorbenen Bakterien häufen sich in den oberen Wasserschichten und an der Oberfläche an, um hier, nach und nach dem Auge sichtbar werdend, endlich die ominöse Fettschicht hervorzubringen.“

Die Ausführungen TRESCHOWS sind nicht ohne Erwidern geblieben. Es mag zwar etwas Wahres daran sein, daß Bakterien an der Wasseroberfläche Häutchen bilden. Auch ROTH bestätigt das Vorkommen dieser Organismen in großen Mengen in der sogenannten Fettschicht der Aquarienoberfläche. Trotzdem hat er aber wieder eine andere Auffassung über die Entstehung des Schaumnestes. Einmal handelt es sich nicht um abgestorbene Wasserbakterien, die zur Oberfläche emporsteigen und dort die Haut bilden, sondern um lebende, aber zum Teil unbewegliche Bakterienarten, die aus der Luft auf das Wasser gefallen sind. Durch Zudecken eines Aquariums mit einer Glasscheibe kann man ebenso wie durch starke Durchlüftung die Bildung der Fettschicht verhindern, und es finden sich dann auch keine Oberflächenbakterien. Zweifellos können in den Schaumnestern solche Bakterien vorkommen in großen Massen. Sie scheinen aber doch keine wesentlichen und unentbehrlichen Bestandteile bei der Schaumbildung zu sein. Es bilden wenigstens auch Makropoden ohne jede Schwierigkeit ihre Schaumnester, ohne daß ein Oberflächenhäutchen vorliegt, bei frischem Wasser oder starker Durchlüftung. Ein anderer Bestandteil scheint jedoch für das Schaumnest ganz wesentlich zu sein. Das ist der im Maule des Männchens gelieferte Speichel. Die starke Speichelsekretion hat nach KÖHLER sogar beim Männchen die Verbreiterung des Mundes, Verdickung der Lippen zu förmlichen Wülsten namentlich an der Unterlippe und somit eine starke Umformung der Schnauze zur Folge. Auch scheinen doch die von den Fischmännchen gebildeten Schaumblasen sehr viel widerstandsfähiger zu sein als die aus Bakterienhäutchen allein künstlich erzeugten. Freilich richtet sich die Haltbarkeit der gasgefüllten Blasen des Schaumnestes ganz nach der Art der Behandlung. Bei plötz-

lichem Temperaturwechsel oder starken Erschütterungen können sie sehr leicht platzen. Schöpft man jedoch vorsichtig ein Schaumnest heraus und bringt es in einen eigenen Behälter für sich allein, so kann es sich 5, 6 ja 8 Tage lang halten, ohne zu zerfallen. Auch geht nicht langsam im Laufe längerer Zeit eine Blase nach der anderen zugrunde, sondern mit einem Schlag lösen sich alle Blasen auf. Das Männchen muß also nicht dauernd die Blasen erneuern, weil sonst das Nest in kurzer Zeit verschwinden würde, sondern die Blasenwände besitzen eine gewisse Widerstandsfähigkeit und Zähigkeit. Von letzterer kann man sich auf einfache Weise überzeugen. KÖHLER schreibt, daß sich dann, wenn man ein Schaumnest von *Trichogaster lalius* oder *Polycanthus cupanus* zwischen den Fingern zerreibt, die Masse zähklebrig anfühlt und beim Auseinandernehmen der Finger Faden zieht. Es dürfte also nach allem, was hier angeführt wurde, am wahrscheinlichsten sein, daß tatsächlich das Mundsekret des Fischmännchens den wesentlichsten Baustoff des Schaumnestes darstellt und daß das Vorkommen von Bakterien darauf mehr von nebensächlicher Bedeutung ist. Freilich der exakte Nachweis dafür ist nicht erbracht, obwohl genügend Ratschläge in der Literatur zu finden sind, wie man das Rätsel lösen könnte. Ganz ähnlich steht es mit den übrigen Fragen, die man wegen des Schaumnestes stellen kann. Es sollen hier nur etwas die Probleme aufgerollt und die wahrscheinlichste Deutung angeführt werden, da exakte Experimente nicht vorzuliegen scheinen.

Findet sich ein Ferment im Schaumnest, das im Laufe einer bestimmten Zeit bei bestimmter Temperatur die Zersetzung der Luftblasen zur Folge hat? Von manchen Autoren wird es als selbstverständlich angenommen (KÖHLER), von anderen als unnötig abgelehnt (ROTH).

Sind die Blasen mit Sauerstoff oder mit einem anderen Gas gefüllt? Es scheint sich um sauerstofffreie oder sauerstoffarme Luft zu handeln. Die Labyrinthfische haben eine höchst eigenartige Form der Atmung. Sie können nämlich den Sauerstoff aus gewöhnlicher Luft aufnehmen, die sie ins Maul bringen. Eine Oberflächenvergrößerung der atmenden Mundschleimhaut stellen die als Labyrinth bezeichneten, ebenfalls mit Epithel überzogenen Blindsäcke in der Ohrgegend dar. Die Kiemen sind weitgehend in ihrer Funktion durch die Mundhöhle mit ihren Anhängen ersetzt und verkümmert. Nach den Angaben in der Literatur scheint die zum Nestbau benutzte Luft wohl von der Wasseroberfläche in die Mundhöhle, nicht aber ins Labyrinth aufgenommen zu sein. Sie dürfte deshalb sauerstoffarm, nicht aber etwa sauerstoffreich oder sauerstofffrei sein.

Welche Bedeutung hat nun überhaupt das Schaumnest für die Fischeier und Embryonen?

Wie falsch vielfach die Vorstellungen sind, die man sich darüber gemacht hat, mag an einem Beispiel besprochen werden. Manche Autoren

vertreten die Auffassung, das Schaumnest konzentriere die Wärmestrahlen, wodurch eine Temperaturerhöhung und eine raschere Entwicklung der Eier ermöglicht werde.

Diese Anschauung ist nun vollkommen unhaltbar. Die Fische sind zwar sehr wärmebedürftig, auch möchte bei unseren Züchtern vielfach eine Steigerung der Temperatur angebracht erscheinen, nicht aber in ihrer Heimat. In den Gewässern Chinas, Indiens und des Malayischen Archipels, wo die interessanten Fische zu Hause sind, herrschen sehr hohe Temperaturen, so daß das flache schlammige Wasser außerordentlich stark erhitzt wird und Gefahr läuft, auszutrocknen. Eine weitere Erhöhung der Temperatur müßte geradezu schädlich wirken. So ist es denn auch gut verständlich, daß genau das Gegenteil der oben angeführten Auffassung richtig ist.

Wie KÖHLER und ROTH nachweisen konnten, werden die Lichtstrahlen von den Schaumbläschen nicht gesammelt, sondern zerstreut. Schon der weißliche Glanz der Luftbläschen weist darauf hin, daß hier totale Reflexion vorliegt. Auch konnte KÖHLER beobachten, daß die Fische mit Vorliebe an Stellen ihr Nest errichten, die von Licht geschützt sind, z. B. an der Scheibe des Beckens, die am weitesten vom Fenster entfernt ist, oder unter Wasserpflanzen. Obwohl nun diese Angaben wieder von anderer Seite bestritten werden, ist es durchaus möglich, daß das Verhalten der Fische ganz von der Intensität der Licht- und Wärmestrahlen abhängt. In grell besonnten Becken dürften sich die Fische ganz so verhalten wie in ihrer tropischen Heimat. Sie weichen dann den Lichtstrahlen aus, und Eier und Junge genießen zweifellos im Schaumnest einen gewissen Lichtschutz.

Damit ist die Bedeutung des Schaumnetzes noch keineswegs erschöpfend behandelt. Verwandte Fischarten, die in der gleichen Gegend leben, bauen kein Schaumnest. Ihre Eier schweben einzeln, von Pflanzen vor Sonne geschützt, an der Wasseroberfläche (*Ophiocephaliden*). Die Eier sind entweder spezifisch leichter als Wasser oder sie sind jeweils mit einem kleinen Luftbläschen versehen, das sie am Wasserspiegel hält. ROTH: „Ein stärkeres Haftenbleiben des Eies am Wasserspiegel wurde möglicherweise durch das Vorhandensein eines dünnen fettartigen Überzugs begünstigt, welcher da, wo das Ei die Luft berührt, eine unbenetzbare Stelle bildet, die beim Untertauchen des Eies ein dasselbe wieder empfortragendes Luftbläschen mit sich reißt.“

Das spezifische Gewicht der Eier ist bei den einzelnen Arten der schaumnestbauenden Fische verschieden. Bei den Arten, deren Eier untersinken, wenn sie nicht vom Männchen aufgehoben und in den Schaum gespuckt werden (*Betta*), können wir beobachten, daß die Jungen schon in unseren Aquarien am Boden zugrunde gehen. Unter günstigsten Sauerstoffverhältnissen mag das nicht der Fall sein. Wir müssen bei unserer Betrachtung jedoch immer an die natürlichen Verhältnisse

denken. In den tropischen Sümpfen herrscht bei den hohen Temperaturen dicht über dem Schlamm Sauerstoffzehrung. Auch sonst sind in den Wohngewässern dieser Fischarten die Atembedingungen sehr ungünstig, so daß es bei ihnen zur Ausbildung besonderer Organe (Labyrinth) gekommen ist, die die Ausnutzung des Luftsauerstoffes gestatten. In Entwicklung begriffene Eier und Embryonen benötigen nun besonders viel Sauerstoff. Auch sind die Hilfsatemorgane noch nicht so gut bei letzteren ausgebildet. Ist es da verwunderlich, daß die Eier durch die Oberflächenspannung des Schaumes an der Wasseroberfläche festgehalten werden?

Sind nun aber auch wirklich die Sauerstoffverhältnisse an der Wasseroberfläche so viel besser als in der Tiefe? Einmal fehlen hier die Fäulnisvorgänge, die sich über dem Schlamm in der Tiefe abspielen, dann liefern bei Belichtung die Wasserpflanzen ständig Sauerstoff, und manche Fischarten verbauen Algen mit in das Nest. Auch kann natürlich an der Wasseroberfläche leicht ein Sauerstoffaustausch mit der Luft stattfinden. Je weiter oben die Eier liegen, um so rascher können sie den Sauerstoffaustausch vornehmen. Man hat sich nun aber auch die Frage vorgelegt, ob nicht Sauerstoff in den Schaumblasen vorhanden ist. Das scheint nicht der Fall zu sein. Es handelt sich vielmehr um Luft, die vom Fisch mit dem Maul von der Wasseroberfläche aufgenommen und ohne in das sogenannte Labyrinth zu gelangen wieder beim Nestbau abgegeben wird.

Man könnte noch an eine weitere Bedeutung des Schaumnestes denken. Wohl allzu menschlich überlegend stellten sich manche Autoren vor, es sollte den Tieren Fäulnisvorgänge vortäuschen und sie so abschrecken. Die Versuche, die zu dieser Frage angestellt wurden, beweisen nicht viel. Daß nämlich Wasserläufer dem Schaum fernbleiben, besagt gar nichts.

Eine letzte Deutung ist meines Wissens gar nicht in der Literatur erwähnt. Sollte unter Umständen dem Schaumnest auch eine Rolle für die Ernährung zukommen? *Infusorien* verschiedenster Art konnten festgestellt werden, die als Nahrung für die frischgeschlüpften Jungen sehr wohl in Frage kommen könnten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wir bei Berücksichtigung der biologischen Verhältnisse uns folgende Vorstellung bilden müssen:

1. Das Schaumnest hält die Eier und Embryonen an der Wasseroberfläche zusammen, woselbst sie bessere Sauerstoffverhältnisse vorfinden als in der Tiefe.

2. Die Luftblasen zerstreuen das Licht und könnten als Schutz vor allzu starker Sonnenbestrahlung dienen.

3. Es könnten möglicherweise Tiere von den Eiern ferngehalten werden.

4. Auch wäre es denkbar, daß sich an dem zerfallenden Schaum Infusorien ansammeln, die als Fischnahrung in Frage kommen.

Maulbrüter.

Vorübergehend nehmen die verschiedensten Arten brutpflegender Fische ihre Eier oder Embryonen ins Maul. Von der Meergrundel, vom Wels und von den Stichlingen sowie von vielen anderen ist bekannt, daß so die abirrende Brut zum Nest zurückgebracht wird.

Andere Fische nehmen bei Gefahr ihre Jungen ins Maul, z. B. *Geophagus gymnogenys*. „Aus solchen Anfängen“, schreibt MEISENHEIMER, „mag sich dann wohl die seltsame Form der Maulbrutpflege entwickelt haben.“ In ihrer ganzen Eigenart soll sie uns zunächst ein Wels, *Arius falcarius*, vorführen. Sobald hier das Weibchen ein Eierhäufchen abgesetzt hat, wird letzteres von dem Männchen mit dem Maul erfaßt und in der geräumigen Schlundhöhle verstaut. 15 und noch mehr Eier können derart auf einmal aufgenommen werden, sie verharren da, die ganze Kehlregion mächtig auftreibend, bis zur vollen Resorption des

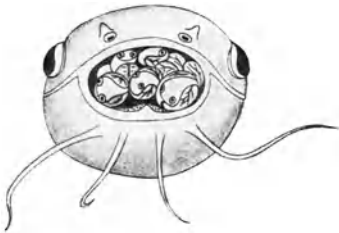


Abb. 29. Vordere Stirnansicht eines eiertragenden Männchens von *Arius falcarius*. (Nach WILLEY aus MEISENHEIMER.)

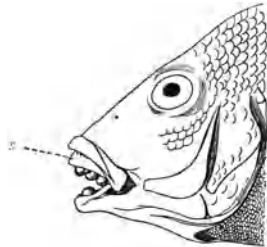


Abb. 30. Bruttragendes Weibchen von *Pelmatichromis lateralis*. s häutiger Mundsaum. (Nach PELLEGRIN aus MEISENHEIMER.)

Dotters und mithin bis zum Abschluß der Embryonalentwicklung. In dieser typischen Form treffen wir die Maulbrutpflege bei zahlreichen Knochenfischen an, in der Familie der Siluriden außer dem bereits genannten *Arius* noch bei *Galeichthys*, *Conorhynchus*, *Felichthys*, *Osteogениosus*, bei einzelnen *Cyprinodontiden* (*Fundulus*-, *Haplochilus*arten), bei *Serraniden* (*Apogon nigripennis*), bei *Trachiniden* (*Trematomus bernacchi*), bei *Cheilodipteriden* (*Cheilodipterus*), und endlich sehr allgemein bei den *Cichliden* (*Geophagus*, *Tilapia* und anderen). Vorzugsweise sind es die Männchen, welche diesem Brutgeschäft sich unterziehen, doch können es auch die Weibchen sein, so vor allem bei den afrikanischen *Cichliden* der Gattungen *Tilapia*, *Pelmatichromis*, *Ectodus* und *Tropheus*. Als Ort der Brutpflege dient überall die Rachenhöhle, sie erscheint häufig von Eiern und Embryonen derartig erfüllt, daß eine Nahrungsaufnahme während der Zeit der Brutpflege zur Unmöglichkeit wird. Bei *Arius*-Männchen ist während dieser Zeit der *Oesophagus* völlig verschlossen, der leere Darmtraktus ganz zusammengeschrumpft; der elterliche Organismus ist also dann zu seinem Unterhalt ganz auf seine

Reservestoffe angewiesen. Die Brut dagegen ist wohlversorgt, sie findet nicht nur trefflichen Schutz, sie ist zugleich von einem steten Strom frischen Atemwassers umströmt. Zuweilen sind sogar noch besondere



Abb. 31. *Geophagus brachyurus*. Männchen mit Jungen. (Nach THESING aus HILZHEIMER-HAEMPEL.)

Schutzeinrichtungen getroffen, um die Eier vor dem Herausfallen aus der Rachenhöhle zu bewahren; bei dem bruttragenden Weibchen von *Pelmatochromis lateralis* verhütet das ein hinter dem Zahnrand des Oberkiefers vorspringender Saum (Abb. 29, 30). Die Zeitdauer der Brutpflege kann eine sehr beträchtliche sein, sie dauert vielfach nicht nur bis zum Ausschlüpfen der Jungen, sondern darüber hinaus bis zur Resorption des gesamten Dottersackes und bis zur vollen Ausbildung der jungen Fische. Und gelegentlich selbst noch darüber hinaus, insofern man bei *Tilapia natalensis* beobachten konnte, wie die bereits ausgeschwärmten und das Elterntier umschwimmenden Jungfische bei der geringsten drohenden Gefahr in der Rachenhöhle des Elterntieres Schutz suchten, auch des Abends noch ebendahin zurückkehrten. Ähnliches kennt man von *Geophagus*-Arten (Abb. 31 und 32).

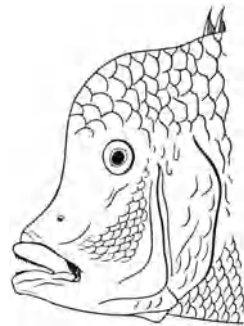


Abb. 32. Kopf eines männlichen Chiliden (*Geophagus brasiliensis*) mit Stirnbeule. (Nach PELLEGRIN aus MEISENHEIMER.)

BALLENBERGER beobachtete, daß das bei *Paratilapia multicolor* nach dem Übersetzen in ein anderes Aquarium das Weibchen die 76 Jungen, die es vorher umschwärmte hatten, anderthalb Tage lang, offenbar Gefahr witternd, im Maul zurückhielt, um sie erst dann wieder wohlbehalten zu entlassen. Siehe Abb. 31.

IHERING (2) und HENSEL erzählen vom *Bagre (Arius Vommersonii* LAC.) und seiner Brutpflege. Letzterer führt die häufigen Funde von toten Männchen mit Jungen im Maul darauf zurück, daß die Tiere verhungert und den Anstrengungen der Brutpflege erlegen seien. Bei manchen Maulbrütern leben die brutpflegenden Männchen offenbar von den Reservestoffen, die sie in einer Stirnbeule zu dieser Zeit tragen. (Siehe Abb. 32.) Die Fischer fangen zur Laichzeit besonders gern Männchen, heben sie an der Schwanzflosse in die Höhe und schütteln die Eier aus der Mundhöhle, um sie als Köder zu benutzen.

Umhertragen der Eier außen auf dem elterlichen Körper.

Einzigartig ist die Brutpflege bei einem Süßwasserfisch Neuguineas, *Kurtus gulliveri*. Am Kopf des Männchens erhebt sich in der Stirngegend ein sonderbarer knöcherner Fortsatz (Abb. 33). Er dient als Haken zum Aufhängen des Eierbündels. Die Eier hängen beiderseits einem faserigen Strang an, der sich in den Haken einfügt. Die Eier genießen bei der Fortbewegung des Fisches günstigste Sauerstoffverhältnisse, da das Wasser ständig wechselt. Sie sind

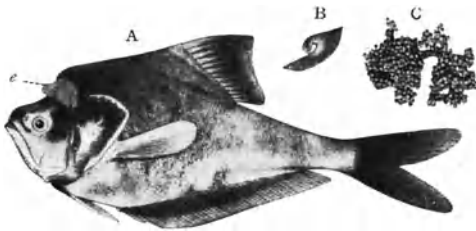


Abb. 33. Brutpflege von *Kurtus gulliveri*: A Männchen mit Eierbündel (e); B Stirnhaken; C isoliertes Eierbündel. (A, B nach WEBER, C nach GÜTEL aus MEISENHEIMER.)

aber auch trotz ihrer exponierten Lage genügend geschützt, da es anderen Tieren nicht leicht gelingen dürfte, unbeobachtet die Eier zu entfernen.

Bei dem südamerikanischen Wels *Aspredo* haften die Eier an der Bauchseite des Weibchens fest (Abb. 34), und es bilden sich dann an der Haut der Muttertiere kleine bewegliche Stielchen mit flachen Schalen an der Spitze aus, die die Eier bis zur fertigen Ausbildung der Embryonen tragen. Auch das Weibchen von *Solenostoma laciniatum* trägt die Eier an kleinen Stielchen (Abb. 35). Diese befinden sich jedoch in einer Art Bruttasche, welche durch Verwachsung der Bauchflossen mit der Bauchwand gebildet wird. Der auf diese Weise entstehende sackartige Raum ist in seinem Innern mit verzweigten Hautfortsätzen versehen, die mit scheibentragenden Stielchen besetzt sind. Die Eier haften dann an den Scheiben der Stielchen an und machen hier ihre Entwicklung durch.

Bei dem südamerikanischen Wels *Aspredo* haften die Eier an der Bauchseite des Weibchens fest (Abb. 34), und es bilden sich dann an der Haut der Muttertiere kleine bewegliche Stielchen mit flachen Schalen an der Spitze aus, die die Eier bis zur fertigen Ausbildung der Embryonen tragen. Auch das Weibchen von *Solenostoma laciniatum* trägt die Eier an kleinen Stielchen (Abb. 35). Diese befinden sich jedoch in einer Art Bruttasche, welche durch Verwachsung der Bauchflossen mit der Bauchwand gebildet wird. Der auf diese Weise entstehende sackartige Raum ist in seinem Innern mit verzweigten Hautfortsätzen versehen, die mit scheibentragenden Stielchen besetzt sind. Die Eier haften dann an den Scheiben der Stielchen an und machen hier ihre Entwicklung durch.

Noch komplizierter und besonders deshalb wiederum auffallend, weil das Männchen die Sorge für die Nachkommenschaft übernimmt, sind die Einrichtungen der Brutpflege bei den *Syngnathiden*. Wir können hier eine immer weiter gehende Vervollkommnung der Brut-

pflgeeinrichtungen feststellen. Ich lasse die Ausführungen DUNCKERS (1, 2) zu diesem Abschnitt folgen:

„Bei allen *Syngnathidae* besteht die Einrichtung der männlichen Brutpflege, die an zu diesem Zweck besonders umgeformten Regionen der ventralen Körperfläche stattfindet. Nach der Lage dieser Regionen lassen sich die sogenannten *Syngnathidae* in zwei Gruppen, Bauchbrüter (*Gastrophori*) und Schwanzbrüter (*Urophori*), einteilen. Das Brutorgan der *Gastrophori* befindet sich am *Abdomen*, das der *Urophori* an der Ventralseite des vorderen Schwanzabschnittes.

Die primitivste Form der Brutpflege findet sich bei den an den europäischen Küsten heimischen Schlangennadeln (*Entelurus* und *Nerophis*). Hier verkleben die abgelegten Eier untereinander zu einer der Bauchhaut des Männchens flach anliegenden Platte, ohne daß besondere Einrichtungen zu ihrer Befestigung beständen. Die gesamte Eierplatte löst sich daher sowohl bei konser-

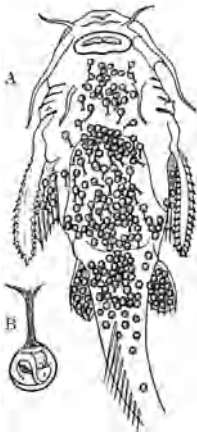


Abb. 34. Brutpflege von *Aspredo laevis*. A brutbesetztes Weibchen von der Bauchseite; B einzelner Tragstiel mit Embryo.
(Nach WYMAN aus MEISENHIMER.)

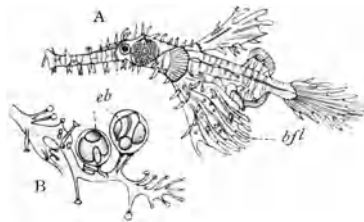


Abb. 35. Brutpflege von *Solenostoma laciniatum*: A Weibchen in Seitenansicht; B Hautfortsatz aus der Bruttasche mit Haftstielen und Embryonen.
bfl Bauchflossen; *eb* Embryonen.
(Nach WILLEY aus MEISENHIMER.)

vierten Tieren, wie auch bei in Gefangenschaft gehaltenen leicht ab, ohne daß es im letzteren Fall beim Männchen zu einer Wundbildung kommt.

Bei der nächsthöheren Form wird jedes einzelne Ei durch eine wabenförmige Erhebung der Bauch- bzw. der ventralen Schwanzhaut an der Brutfläche fixiert und von den übrigen Eiern isoliert. Die Wabe umgreift das Ei in der Regel etwa zur Hälfte seines Durchmessers. Weitere Einrichtungen zum Schutz der so befestigten Eier fehlen noch; sie liegen frei an der Körperoberfläche.

Paarige Schutzorgane, welche die Brutfläche von beiden Seiten her in geringerem oder höherem Grade von der Außenwelt abschließen, werden entweder von den Ringschildern als Schutzplatten, oder von der Körperhaut selbst als Deckfalten geliefert; häufig treten beide gleichzeitig auf. Die Schutzplatten der beiden Körperseiten bleiben stets getrennt. Die Deckfalten können sich ebenso verhalten, oder, nach

Belegung der Brutfläche, während der Entwicklung der Eier median miteinander verkleben, um sich beim Ausschlüpfen der Jungen wieder

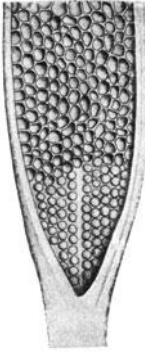


Abb. 36.

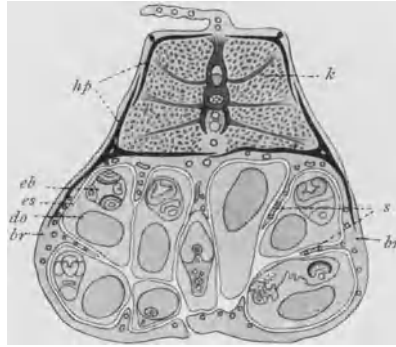


Abb. 37.

Abb. 36. Brutwaben von *Syngnathus acus* innerhalb der geöffneten Bruttasche (im vorderen Bereich leer, im hinteren mit Eiern gefüllt). (Nach HUOR aus MEISENHEIMER.)

Abb. 37. Querschnitt durch den Körper eines männlichen *Syngnathus dumerilli*, im Bereich der Bruttasche. *br* seitliche Falten der Bruttasche; *do* Dottersack eines Embryo; *eb* Embryonalkörper; *es* Eihülle; *hβ* fibröse Platten des Hautskeletts; *k* Körperquerschnitt; *s* Seitenwände der Brutwabe. (Nach HUOR aus MEISENHEIMER.)

zu trennen (Abb. 36 und 37), oder endlich, im höchstentwickelten Fall der Brutpflege und nur bei vereinzelt *Urophori* (*Acentronura*, *Hippocampus*), dauernd bis auf eine kleine

vordere Öffnung miteinander zu einer echten Bruttasche verwachsen (Abbild. 38). Durch diese, mit Schließmuskel versehene Öffnung werden die Eier in die Bruttasche hineingebracht und verlassen die ausgeschlüpfen Jungen dieselbe. Den geschlossenen Bruttaschen fehlen die Schutztaschen.

Die Einrichtungen zur Brutpflege treten bei den Männchen erst gegen deren Geschlechtsreife hin auf; die Schutzplatten bleiben dann bei ihnen zeitlebens ohne Rückbildung bestehen, während die Deckfalten zur Laichzeit stärker entwickelt sind als die außerhalb derselben. Die Ausdehnung des Brutorganes der *Urophori* über die Schwanzringe nimmt bei den einzelnen Arten mit zunehmender Totallänge der Männchen zu. Da gleichzeitig ihre Kapazität in transversaler



Abb. 38. Männchen von *Hippocampus anti-quorum* mit gefüllter Bruttasche. (Nach DOFLEIN aus MEISENHEIMER.)

Richtung wächst, so enthalten die Brutorgane größerer Männchen derselben Spezies eine größere Menge von Eiern, als diejenigen kleinerer. Bisweilen findet man auch bei erwachsenen weiblichen Individuen ein rudimentäres, nicht funktionsfähiges Brutorgan.

Mit Ausnahme der Schlangennadeln haben alle *Syngnathiden* im Gegensatz zu der Mehrzahl der Knochenfische vollständige Entwicklung in dem Sinne, daß die ausschlüpfenden Jungen bereits definitive Flossen aufweisen.

Mit Rücksicht auf die Organisationshöhe der Einrichtungen zur männlichen Brutpflege, die innerhalb der beiden Hauptgruppen der *Syngnathiden* verschiedene Grade erreicht, kann man folgende weitere Einteilung der Familie vornehmen, wobei ein gewisser Parallelismus der Gliederung der *Gastrophori* und der *Urophori* hervortritt:

		Brutfläche	
		abdominal	subkaudal
		I. <i>Gastrophori</i>	II. <i>Urophori</i>
a)	Eier untereinander zu einer Platte verklebt, welche der Bauchhaut des Männchens nur lose anhaftet . . .	1. <i>Nerophina</i>	
b)	Eier in Waben der ventralen Körperhaut fixiert und voneinander isoliert, keine Schutzplatten oder Deckfalten	2. <i>Gastrotokeina</i>	4. <i>Solenognathina</i>
c)	Eier in Waben der ventralen Körperhaut fixiert und isoliert, Schutzplatten oder Deckfalten oder beide gleichzeitig begrenzen die Brutfläche, Deckfalten verkleben höchstens zeitweise während der Brutdauer	3. <i>Doryichthyina</i>	5. <i>Syngnathina</i>
d)	Männliches Brutorgan eine mit kleiner vorderer, durch Muskeln verschließbarer Öffnung versehene Tasche, durch die dauernd median verwachsenen Deckfalten gebildet, keine Schutzplatten		6. <i>Hippocampina</i>

Die Jungen kommen da, wo die Brutpflege noch unvollkommen ist (*Nerophina*), mit embryonalem Flossensaum zur Welt. Sie gleichen dagegen bei vollkommener Brutpflege (z. B. *Syngnathus*) völlig den Eltern. Da in der Bruttasche der Seepferdchen z. B. ein dichter Abschluß gegen die Außenwelt stattfindet, muß irgendwie für Atmung und Ernährung der Jungen gesorgt sein.“

Liebesspiele gehen der Eiablage vielfach voraus. Männchen und Weibchen stehen z. B. bei *Syngnathus floridae* JORD. und GILB. in vertikaler Haltung mit scharf abgebogenem Kopf und Oberkörper nebeneinander. Das Männchen streichelt das Weibchen mit der Schnauze am Bauch und reizt es so zur Eiablage. Bei *Syngnathus abaster* CANESTR. geleitet das Weibchen das Männchen und das Paar führt rüttelnde Drehungen um die Körperlängsachse aus, die aufreizend zu wirken scheinen. Das Liebesspiel der Seepferdchen besteht darin, daß sich

beide Tiere mit den Schwänzen aneinander halten und gegen den Kopf des Partners zu picken. Das Männchen erweitert dabei den Eingang zur Bruttasche, der sonst geschlossen ist, bis zur Erbsengröße.

Bei der Begattung umschlingen sich z. B. die Seenadeln, und das Weibchen überträgt die Eier immer nur in kleinen Mengen auf einmal mit Hilfe der Analpapille in die Öffnung der Bruttasche des Männchens. Die Eier werden vom Männchen durch schnellende Bewegungen in der Bruttasche nach hinten befördert, wodurch wieder Platz für neue Eier entsteht. Zur Füllung einer Bruttasche sind stets mehrere Tage und meist mehrere Weibchen nötig. Es finden sich infolgedessen vielfach in der Bruteinrichtung ganz verschieden weit entwickelte Eier und Embryonen.

In den einfacheren Fällen der Brutpflege (Verkleben der Eiplatte mit der Bauchseite) sind keine richtigen Ernährungseinrichtungen vorhanden. Eine schleimartige Körperepithelschicht klebt die Eier fest, doch fallen sie leicht ab.

Ernährungseinrichtungen treten z. B. bei *Syngnathus typhle* noch zu dem Festhalten der Eier. COHN hat einmal den festen Zusammenhalt zwischen Eischale und Körperepithel der Männchen festgestellt. Epithelfortsätze dringen sogar an manchen Stellen zottenartig in die Eihaut ein, und sie sollen zur Übertragung der eiweißartigen Nährflüssigkeit auf den Embryo dienen. Auch konnte der gleiche Forscher taschenartige der Eioberfläche anliegende Drüsen an der Bauchseite der brütenden Männchen feststellen. In gesetzmäßiger Weise finden sich den Drüsen dicht benachbart Blutgefäße. Das Lumen der Drüsen ist mit einer ähnlichen gerinnenden Flüssigkeit auf den Schnitten erfüllt, wie sie dann wieder im Dotterraume auftritt. COHN stellt sich vor, daß die Nahrungsstoffe durch Vermittlung des Blutes in der Drüse abgesondert werden und in das Ei gelangen. Auch die Atmung der Embryonen muß in dem Brutraum gesichert sein, denn ein Zutritt frischen Wassers ist unmöglich. Bei Öffnung der Bruttasche und beim Eindringen von Wasser gehen die Embryonen zugrunde.

Die Ernährung und Atmung der Brut wird bei vielen Syngnathiden durch eine wabenartige Gewebeschicht im Innern der Bruttasche ermöglicht. Diese bildet sich nach der Füllung mit Eiern, wobei jedes Ei in eine zellenartige Vertiefung zu liegen kommt. Die Eier liegen unter Umständen in mehreren Reihen nebeneinander. Über die Geburt der Jungen berichtet DUNCKER (1, 2): „Sind die Jungen bis zu erfolgter Resorption des Dotters herangereift, was bei den verschiedenen Arten eine verschiedene Zeitdauer, bei *Siphonostoma* (Neapel) 4—5 Wochen erfordert, so öffnet sich die Bruttasche an der verklebten Mittelnahrt über ihnen und sie fallen bzw. winden sich an derselben heraus, in jeder Weise verkleinerte Ebenbilder der Alten; selbst die Flossen haben, im Gegensatz zu den meisten anderen Knochenfischen, ihr definitives Ent-

wicklungsstadium erreicht. Die schnurförmige Wabenschicht wird nebst etwa darin enthaltenen unentwickelten Eiern ebenfalls ausgestoßen. Eine normale ‚Geburt‘ währt gewöhnlich 1—3 Tage, doch kann sie sich gelegentlich bis zu 10 Tagen ausdehnen. Bisweilen kommen Frühgeburten vor, zumal dann, wenn sich die Bruttasche bei rauher Behandlung des Tieres geöffnet hat und Meerwasser in sie eingedrungen ist. Dann sterben alle Jungen ab, deren Dotter noch nicht völlig resorbiert ist. Die alte, noch heute bisweilen wiederholte Angabe, daß die ausgeschlüpften Jungen bei Gefahr in der Bruttasche des Vaters Schutz suchen, ist eine Fabel.“

Beim Seepferdchen erfolgt die Geburt unter aktiver Beteiligung des Männchens, das sich dabei auf dem Kopfe wälzt, Leib und Bruttasche in heftigen Bewegungen einknickt und so die Jungen gewissermaßen auspreßt. Auch wird nach DUNCKER eine Art Nachgeburt, die Wabenschicht, ausgestoßen, während die Bruttasche nicht mehr rückgebildet wird.

Es ist verständlich, daß bei derartig hochspezialisierten Ernährungseinrichtungen für die Brut am männlichen Körper die Meinung über das Geschlecht der Tiere lange geteilt war. Während einige Autoren früher die Männchen für Weibchen hielten, sprach man später von Zwittern, und erst durch WALCOTT wurden 1785 die Verhältnisse richtig erkannt.

Lebendig gebärende Fische.

Die Eier können nun auch im Innern des weiblichen Geschlechtsapparates ihre Entwicklung durchmachen, und erst die fertig ausgebildeten jungen Fische verlassen den Körper der Mutter. Im einfachsten Fall bei zahlreichen Knochenfischarten, z. B. bei den gerne in Aquarien gehaltenen *Cyprinodontiden Girardinus* (Ihering [1]), *Poecilia* und vielen anderen entwickeln sich die im Ovar liegenden Eier, nachdem sie dort selbst befruchtet wurden (Abb. 39). Die Männchen besitzen zur Übertragung des Samens ein eigenes durch Umbildung der Afterflosse entstandenes Begattungsorgan, und der Same dringt durch das Keimepithel und durch das Follikel epithel zu den Eiern vor. Die reifen Embryonen werden von Eihüllen umgeben aus dem Eierstock in den Eierleiter weitergepreßt (Abb. 40), woselbst sie die Hüllen sprengen, um aus der Geschlechtsöffnung als fertige junge Fischchen nach außen zu treten.

Die Ernährungseinrichtungen sind bei der lebendig gebärenden Aalmutter *Zoarces viviparus* Cuv. genauer untersucht, und KOLSTER gibt an, daß von dem schlauchartig ausgedehnten Eierstock an die Embryonen eine Art Nahrungsbrei folgender Zusammensetzung abgegeben wird: 1. Lymphoides Transsudat, 2. Epithelzellen, 3. Glykogen und Fett, 4. Lymphozyten und Leukozyten, 5. Erythrozyten, 6. Bindegewebe.

Besonders interessant sind auch die Ernährungseinrichtungen bei lebendig gebärenden Haien. Bei *Acanthias vulgaris* liegen die einzelnen Embryonen im Uterus und zehren von dem mitgegebenen Dotter, der völlig zur Ernährung ausreicht. Bei *Lamna cornubica* entwickeln sich nur wenige Embryonen, während die übrigen Eier zu Klumpen verschmelzen und ihr Dottermaterial abgeben. Dieses wird direkt von den Embryonen geschluckt und in den bruchsackartig ausgedehnten Magen aufgenommen.

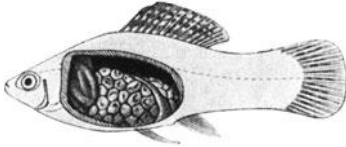


Abb. 39. Weibchen von *Mollienisia latifinna*, im Innern der geöffneten Bauchhöhle das von Embryonen erfüllte Ovarium zeigend. (Nach GARMAN aus MEISENHEIMER.)

Noch eine andere Art der Ernährung kommt bei Haifischembryonen vor. MEISENHEIMER sagt: „Bei den nämlichen Haifischen kann sich aber nun fernerhin an Stelle dieser einmalig vom Mutterorganismus in Form abgestoßener Abortiv-eier gebotenen Nahrung dem Embryo eine ständig fließende Nährquelle erschließen, durch dauernde Sezernierung einer Nährflüssigkeit, einer Embryotrophe, von seiten der Uteruswände. Diese Nährflüssigkeit stellt zunächst eine klare eiweißhaltige Lösung dar, erfährt aber dann durch die Beimischung schleimhaltiger Sekrete sowie abgestoßener Leukozyten und Wandepithelien eine beträchtliche Eindickung und nimmt schließ-

lich — und das besonders bei Rochen der Gattung *Torpedo*, *Trygon*, *Myliobatis* — durch das massenhafte Hinzutreten von Fetttropfen ein förmlich milchartiges Aussehen an. Das alles wird geliefert von den Uteruswänden, die bei den einen, wie bei *Squatina angulus* und *Hep-tanchus cinereus*, ein völlig glattes Aussehen bewahren können, dann aber, so etwa bei *Centrophorus* und *Scymnus*, sich mit Papillen bedecken und schließlich — das besonders bei Rochen — sich auf der Innenseite mit einem System mächtiger drüsen- und blutgefäßreicher Zotten, sogenannte *Trophonemata*, überziehen, welche die beschriebene Uterinmilch sezernieren. Die Embryonen schwimmen förmlich in dieser Nährlösung, werden von allen Seiten her von ihr umspült und vollziehen die Resorption teils unter osmotischen Vorgängen durch Körperhaut, Dottersack und vor allem die zartwandigen Kiemen hindurch, teils durch

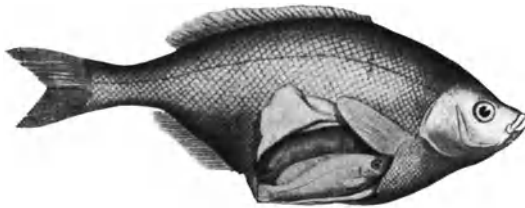


Abb. 40. Weibchen von *Ditrema temmincki* mit freigelegtem Inhalt des trächtigen Eileiters. (Nach DOFLEIN aus MEISENHEIMER.)

lich — und das besonders bei Rochen der Gattung *Torpedo*, *Trygon*, *Myliobatis* — durch das massenhafte Hinzutreten von Fetttropfen ein förmlich milchartiges Aussehen an. Das alles wird geliefert von den Uteruswänden, die bei den einen, wie bei *Squatina angulus* und *Hep-tanchus cinereus*, ein völlig glattes Aussehen bewahren können, dann aber, so etwa bei *Centrophorus* und *Scymnus*, sich mit Papillen bedecken und schließlich — das besonders bei Rochen — sich auf der Innenseite mit einem System mächtiger drüsen- und blutgefäßreicher Zotten, sogenannte *Trophonemata*, überziehen, welche die beschriebene Uterinmilch sezernieren. Die Embryonen schwimmen förmlich in dieser Nährlösung, werden von allen Seiten her von ihr umspült und vollziehen die Resorption teils unter osmotischen Vorgängen durch Körperhaut, Dottersack und vor allem die zartwandigen Kiemen hindurch, teils durch

direkte Aufnahme in den Darmtraktus. Und für diese letztere Form der Aufnahme haben bei einigen Rochen besondere Zugangspforten erhöhte Bedeutung gewonnen, nämlich die weitgeöffneten Spritzlöcher oder *Spiracula*. Das gilt für *Trygon*-Arten, das gilt vor allem für *Pteroplataea micrura*, wo die *Trophonemata* der Uteruswand gegenüber den Spritzlöchern des Embryos zu mächtigen Bündeln langer drüsenreicher Zotten auswachsen, in die Spritzlöcher eindringen und durch dieselben hindurch ihre Sekrete direkt in den Schlund ergießen. Es handelt sich hier also um ein recht eigenartiges Einflößen uteriner *Embryotrophe*.“

Bei anderen Haifischarten treten uns Einrichtungen der Ernährung entgegen, die an die Säugetiere erinnern. Wenn der Dottersack entleert ist, legt er sich an die mütterliche Gebärmutterschleimhaut an und wird zum Mutterkuchen (*Dottersackplazenta* der Haie im Gegensatz zur *Alantoisplazenta* der Säuger). Reiche Blutgefäßversorgung an der Austauschstelle ermöglichen die Atmung und Ernährung des Embryos. Solche Verhältnisse treffen wir z. B. bei *Mustelus laevis*, *Carcharias*-Arten und *Zygaena blochii*.

Schluß.

Betrachten wir zusammenfassend die ganzen Einrichtungen der Brutpflege bei Fischen, so könnten wir eine Einteilung versuchen in innere, d. h. im Körper der Elterntiere ablaufende, und äußere, d. h. außerhalb des Körpers der Elterntiere ablaufende Brutpflege. Wir wären dann geneigt, in der inneren Brutpflege keine besondere tierische Leistung zu sehen, die aus einer Einsicht der Dinge und bewußtem Handeln entspringt. Rechnen wir es doch auch nicht einer werdenden Mutter als besondere Verstandestätigkeit an, wenn in ihrem Körper die komplizierten Vorgänge der embryonalen Brutpflege vor sich gehen. Ja wir wissen sogar, daß ihr Körper ganz anders handeln kann als ihr Verstand, der unter Umständen die Beseitigung des Kindes wünscht, das vom Körper aufs sorgsamste betreut wird. Wir werden auch nicht fehlgehen, wenn wir die innere tierische Brutpflege nicht als eine Intelligenzleistung betrachten, sondern wenn wir in ihr den Ausdruck der hohen Komplikation und zweckmäßigen Einrichtung des tierischen Organismus erblicken.

Anders ist nun aber vielfach die Einstellung des Menschen gegenüber der äußeren Brutpflege. Von uns selbst wissen wir, daß es liebevolle und gleichgültige Eltern gibt, und daß tatsächlich im Verhalten zwischen Eltern und Nachkommen große individuelle Unterschiede möglich sind. Wir sind geneigt, diese Betätigungen als Verdienst oder Fehler anzurechnen. Zwar wissen wir, daß auch hier etwas schwer zu Definierendes mit unterläuft, das wir als Instinkt zu bezeichnen pflegen. Wenn wir sehen, wie eine Äffin ihr Junges umsorgt, so betrachten wir das vielfach mit einer gewissen Geringschätzung, da wir annehmen, daß

sich der Vorgang zwangsmäßig, ja sogar unbewußt abspielt. Weshalb? Weil wir ihn für körperlich bedingt halten. Die milchgefüllte Brustdrüse erfordert eine Entleerung. Das Saugen des Kindes bringt nicht nur diese, sondern erzeugt normalerweise auch Lustgefühle bei der Mutter. Ist es da eine besonders verdienstvolle Leistung, wenn das Kind an der eignen Brust ernährt wird?

Wie sollen wir nun bei Tieren, insbesondere Fischen, die Erscheinungen auffassen? Wenn wir uns die vielen hochspezialisierten Einrichtungen ansehen, die auch bei der äußeren Brutpflege vorhanden sind, kommen wir zu der Auffassung, daß kein großer Unterschied zwischen äußerer und innerer Brutpflege besteht. Der Bitterling z. B. könnte die Eier nicht in die Muschel legen ohne Legeröhre. Die Eier würden dort nicht haften ohne die Dotterwülste usw. usw. Der Stichling könnte sein Nest nicht bauen ohne das Klebsekret, das ihm die Niere liefert. Der Zusammenhang zwischen der Reife der Geschlechtsdrüse und den Betätigungen im Sinne der Brutpflege sowie die experimentelle Erzeugung des Hochzeitskleides lassen uns weiter zu der Auffassung kommen, daß sowohl die sekundären Geschlechtscharaktere als auch Brutpflegetätigkeiten durch Stoffe ausgelöst werden, die im Körper geliefert werden.

So könnte man zu der Auffassung kommen, daß die Brutpflegebetätigungen der Tiere automatisch und starr ablaufen. Man glaubte auch verschiedene Beweise dafür anführen zu können, daß sie sogar für die Arterhaltung bedeutungslos seien. So schreiben KYLE und EHRENBAUM:

„Man braucht natürlich nicht zu bestreiten, daß diese Brutpflege eine Sicherung der Eier gegen kleine Feinde bedeutet, aber sicherlich kann man bezweifeln, ob sie irgend etwas mit der Erhaltung der Art zu tun hat. Wenn man alle hierhergehörigen Vorgänge ins Auge faßt, so muß man es als wahrscheinlicher bezeichnen, daß die betreffenden Gewohnheiten vielfach aus rein egoistischen Motiven hervorgegangen sind. Das Männchen bewacht die Eier einfach, weil es in der Regel der stärkere Teil ist. Bei den afrikanischen Cichliden hat das Weibchen die Dinge verschoben mit dem Erfolg, daß es das Männchen aus seinem Besitz verdrängt hat. Aber im allgemeinen wird es dem Männchen zugestanden, die Eier zu bewachen. Sie sind sein Eigentum, und es wird anderen, namentlich auch den Weibchen nicht erlauben, mit darüber zu verfügen. Hinsichtlich des Resultates dieses Anspruchs kann in sehr vielen Fällen kein Zweifel bestehen: sobald die Jungen anfangen herumzuschwimmen, werden sie von den Eltern verfolgt und aufgefressen. Wenn also der Endzweck der Brutpflege einfach die Stillung des eigenen Hungers ist, so kann man natürlich nicht glauben, daß diese Gewohnheit und die ihr dienenden sekundären Geschlechtsmerkmale unter dem Einfluß der geschlechtlichen Zuchtwahl entstanden seien.“

Unter diesen Umständen wäre nur etwas verwunderlich, nämlich

daß es immer noch Fische der betreffenden Arten gibt. Das brutpflegende Männchen hätte es doch so leicht, schon vorher die Eier oder die Jungen zu fressen. Sollte es sich nicht doch vielleicht bei diesen Darlegungen um eine falsche Deutung handeln? Daß sich brutpflegende Tiere außerordentlich stark vermehren können trotz ihrer geringen Eizahl, ist allgemein bekannt. Von Mensch und Tier kennen wir nun ein sogenanntes „naturwidriges Verhalten“, d. h. die Tötung der Nachkommenschaft, dann, wenn Eltern krank sind oder in vollkommen ungünstigen Bedingungen leben. Könnte es sich bei den in Gefangenschaft beobachteten Fischen nicht auch um etwas Ähnliches handeln?

Aus Hunger oder weil der Raum zu knapp ist, können sich leicht Fischeltern an ihren Jungen vergreifen. Nach beendigter Brutpflegezeit halten sich in der Freiheit Eltern und Junge meist an ganz verschiedenem Ort, z. B. in verschiedener Wassertiefe auf. Abgesehen davon, daß ihnen dort Nahrung in Hülle und Fülle zur Verfügung steht, sind die alten und jungen Tiere also räumlich getrennt und nehmen gar nicht voneinander Notiz.

Ähnlich unnatürlich dürften nun auch die meisten Versuchsanstellungen sein, bei denen tierische Intelligenz geprüft werden sollte. Wir dürfen nicht einen menschlichen Maßstab anlegen und Tiere z. B. prüfen, ob sie Quadratwurzeln ausziehen können. Es gibt wohl nichts, was dem wirklichen Lebenskreis des Tieres ferner liegen könnte.

Untersuchen wir nun Tiere in ihrem normalen Lebensraum, so stellen wir einmal fest, daß sie auch bei der Brutpflegetätigkeit nicht unänderlich starr und maschinenmäßig gleichartig handeln. Es zeigen sich gewisse individuelle Unterschiede. Ein Tier bevorzugte z. B. bei Stichlingen die grüne Farbe des Nestbaumaterials, ein anderes markierte den Nesteingang.

Weiterhin zeigte sich bei den gleichen Fischen eine gewisse Anpassungsfähigkeit an verschiedene Umgebung und verschiedenes Nestmaterial. Das wird übrigens auch von vielen anderen nestbauenden Fischen berichtet. Es müssen dabei mit Hilfe der Sinnesorgane Eindrücke aufgenommen und sozusagen verarbeitet werden. Auch sind ja bekanntlich die Fische sehr wohl imstande zu lernen, d. h. Erfahrungen zu machen, in der Erinnerung festzuhalten und auszunutzen.

Die Betätigungen der Fische bei der äußeren Brutpflege können wir am besten verstehen als *plastische Instinkte*, d. h. durch Organveränderungen (innere Faktoren), bedingt sind sie individuell etwas verschieden und ermöglichen innerhalb der natürlichen äußeren Verhältnisse eine gewisse Abänderungsfähigkeit.

Es besteht wohl kein Zweifel, daß wir noch viel zu wenige eingehende Untersuchungen über das hochinteressante Gebiet der Brutpflege bei Fischen besitzen und daß hier experimentelle, kritisch angestellte Untersuchungen unsere Kenntnisse sehr fördern könnten.

Anhang: Übersicht.

Fischart	Brutpflegendes Geschlecht	Art der Eiablage	Bewachung von	
			Eiern	Jungen
Steinnest.				
<i>Arius australis</i> (Wels)	Männchen	unter Steinen	Eier	—
<i>Centronotus gunellus</i> (Butterfisch)	u. Weibchen	Muschelschalen, unter Steinen	"	—
<i>Cottus gobio</i> (Groppe)	Männchen	" "	"	—
<i>Cyclopterus lumpus</i> (Seehase)	"	in Felsenlöchern	"	—
<i>Gobius minutus</i> (Meergrundel)	"	unter Muschelschalen	"	—
<i>Opsanus Batrachus tau</i> L. (Froschfisch)	"	unter Muschelschalen, Steinen	"	Junge
<i>Semotilus atromaculatus</i>	"	unter Kies	"	—
Sandgrube.				
<i>Amiurus nebulosus</i> (Zwergwels)	Männchen	Bodennest	Eier	Junge
<i>Eupomotis gibbosus</i> L. (Sonnenbarsch)	u. Weibchen	Sandgrube	"	"
<i>Lepidosiren</i> (Schuppenmolch)	Männchen	Höhlennest	"	—
<i>Micropterus dolomieu</i> LACÉP (Schwarzbarsch)	u. Weibchen	Sandgrube	"	Junge
<i>Micropterus salmonoides</i> LACÉP (Forellenbarsch)	Männchen	"	"	"
<i>Protopterus</i> (Lungenfisch)	u. Weibchen	"	"	"
	Männchen	Schlammnest	"	—
Pflanzennest.				
<i>Amia calva</i> (Kahlhecht)	Männchen	Pflanzennest	Eier	Junge
<i>Chironectes pictus</i> CUV.	"	Tang u. Schleimfäden	"	—
<i>Crenilabrus quinqueaculatus</i> (Lippfisch)	"	Pflanzennest	"	—
<i>Gasterosteus aculeatus</i> (dreistachliger Stichling)	"	Sand, Pflanzen und Nierensekret als Nestmaterial	"	Junge
<i>Gymnarchus niloticus</i> (Mormyride)	"	schwimmendes Pflanzennest	"	"
<i>Heterotis niloticus</i> CUV.	"	" "	"	"
<i>Jordanella floridae</i> GOODE und BAEN	"	Laich an Wasserpflanzen	"	"
<i>Labrus mixtus</i> (Lippfisch)	u. Weibchen	Nest aus Tang und Muschelschalen	"	—
<i>Leucaspis delineatus</i> (Moderlieschen)	Männchen	Eiablage an Pflanzenstengeln	"	—
<i>Lucioperca sandra</i> (Zander)	"	Wurzelnest	"	—
<i>Parasilurus aristotelis</i> (Welsart)	"	Pflanzennest	"	Junge
<i>Pygosteus pungitius</i> (Zwergstichling)	"	Nest aus Pflanzenbüscheln und Nierensekret	"	—
<i>Spinachia vulgaris</i> (See- stichling)	"	Nest a. Pflanzenbüsch. und Nierensekret	"	—
<i>Silurus glanis</i> (Wels)	"	Pflanzennest	"	Junge

Literatur.

- AGASSIZ, A.: Fish-nest in the sea-weed of the Sargasso-Sea. Amer. J. Sci. a. Arts, III. s. 3 (1872).
- ALCOCK, A.: On a viviparous bathybial fish from the Bay of Bengal. Proc. zool. Soc. Lond. 1891.
- BALLENBERGER, E.: Sorgsamkeit eines Maulbrüterweibchens. Bl. Aquarien- u. Terrarienkde 19, 333 (1908).
- BRAUN, OSKAR: Aus dem Liebesleben des Kampffisches. Ebenda 19, 7, 14 (1908).
- BRAUS, H.: Zur Entwicklungsgeschichte niederer Haie. Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. 1906.
- BREHMS Tierleben, herausgegeben von ZUR STRASSEN. Band Fische von O. STECHE, unter Mitwirkung von V. FRANZ. Leipzig-Wien 1914.
- BUSCHKIEL, ALFRED: Zur Biologie der Groppe (*Cottus gobio* L.). Bl. Aquarien- u. Terrarienkde 19, 342—348 (1908).
- COHN, LUDWIG: Über die Bruttasche von *Syngnathus typhle*. Anat. Anz. 24 (1904).
- COLLET, R.: On *Latrunculus* and *Crystallalogobius*, two remarkable forms of Gobioid fishes. Proc. zool. Soc. Lond. 1878, 318/339.
- COSTE, M. (1): Nidification des Epinoches et des Epinochettes. Mém. prés. par divers savants à l'Acad. Sci. 10 (1848).
- (2): Note sur la manière dont les Epinoches construisent leurs nid et soignent leurs œufs. (Extrait.) C. r. Acad. Sci. 22 (1848).
- CULL, FR.: Folgeerscheinung zu häufiger Brutpflege bei *Paratilapia multicolor* (Maulbrüter). Bl. Aquarien- u. Terrarienkde 20 (1909).
- DEAU, B. (1): On the development of the Californ. Hag-fish *Bdellostoma Stouti* LOCKINGTON. Quart. J. microsc. Sci. 40 (1898).
- (2): On the embryology of *Bdellostoma stouti*. Arb. a. d. Festschr. z. 70. Geburtstag v. C. v. KUPFER 1899.
- DEMOLL u. WOHLGEMUTH: Einiges über die Lebensbedingungen der Forellenbrut im Freien. Biol. Zbl. 41 (1921).
- DUNCKER, G. (1): Syngnathiden-Studien. Jb. Hamburg. wiss. Anstalten 25 (1907). Hamburg 1908.
- (2): Die Gattungen der Syngnathidae. Ebenda 29 (1911).
- (3): Gobiiforms. In: Tierwelt der Nord- und Ostsee 12, g 3.
- (4): Bemerkungen zu: SURBECK, Ein Copulationsorgan usw. Zool. Anz. 1901.
- (5): Physocysten 1—5, 7—9. In: GRIMPE u. WAGLER, Die Tierwelt der Nord- und Ostsee. Leipzig 1926.
- u. MOHR: Elasmobranchier, EHRENBAUM. Ebenda.
- ENGMANN, P.: Betrachtungen zu W. KÖHLERS „Untersuchungen über das Schaumnest und den Schaumnestbau des Osphromeniden“. Bl. Aquarien- u. Terrarienkde 20 (1909).
- EYCLESHYMER: Observations on the breeding habits of *Amicurus nebulosus*. Amer. Naturalist 35, Nr 4—9, 911—918. (Auszug von MEISENHEIMER in: Zool. Zbl. 9.)
- FATIO: Faune des vertébrés de la Suisse. Tome IV: Poissons I. Genève et Bâle 1882.
- FRAENKEL, F.: Haltung und Zucht der Groppe. Bl. Aquarien- u. Terrarienkde 24, 401 (1913).

- GASCHOTT: Die Stachelflosser. In: DEMOLL-MAIER, Handbuch der Binnenfischerei. Stuttgart 1928.
- GODLEWSKI, E.: Physiologie der Zeugung. In: WINTERSTEINS Handbuch der vergl. Physiologie 3, 2. Hälfte. Jena 1910—1914.
- GRIMPE u. WAGLER: Die Tierwelt der Nord- und Ostsee. Leipzig 1926.
- GUDGER, E. W.: The breeding habits and the segmentation of the egg of the pipe fish *Siphonostoma floridae*. Proc. Unit. Stat. Nat. Mus. Washington 29 (1906).
- GÜNTHER-HAYEK: Handbuch der Ichthyologie. Wien 1886.
- GUITEL, F. (1): Observations sur les mœurs du *Gobius minutus*. Archives de Zool. 10 (1892).
- (2): De trois Blennidés. Ebenda 1893.
- (3): L'appareil fixateur de l'œuf du *Kurtus gulliveri*. Ebenda 52 (1913).
- HEIN, W.: Einige Versuche mit neueren Erbrütungsmethoden von Bachforelleneiern. Ber. bayer. biol. Versuchsstat. München 1 (1908).
- HEINCKE, F.: Die Gobiidae und Syngnathidae der Ostsee nebst biologischen Bemerkungen. Arch. Naturgesch. 46 (1880).
- HENSEL, R.: Beiträge zur Kenntnis der Wirbeltiere Südbrasilien. Ebenda 34 (1868, 1870). Wichtige Angaben über Maulbrüter.
- v. HESS, C.: Zool. Jb., Allg. Zool. u. Physiol. 33 (1913). F. Biol. 63 (1914).
- HESSE-DOFLEIN: Tierbau und Tierleben 2.
- HILZHEIMER-HAEMPFL: Handbuch der Biologie der Wirbeltiere. Stuttgart 1913.
- HUOT, ANDRÉ: Recherches sur les poissons lophobranches. Ann. des Sci. natur., VIII. s. Zool. 1902.
- IHERING (1): Zur Kenntnis der Gattung *Girardinus*. Z. wiss. Zool. 38 (1883).
- (2): Über Brutpflege und Entwicklung des Bagre. Biol. Zbl. 8 (1888/89).
- JORDAN, H. J.: Allgemeine vergleichende Physiologie der Tiere. Berlin u. Leipzig 1929.
- KAMMERER, P. (1): Geschlecht, Fortpflanzung und Fruchtbarkeit. München 1927.
- (2): Bastardierung von Flußbarsch und Kaulbarsch. Arch. Entw.mech. 23, 511—551 (1907).
- KÖHLER, W.: Untersuchungen über das Schaumnest und den Schaumnestbau der Osphromeniden. Bl. Aquarien- u. Terrarienkde 19, 382—384 (1908); 20, 21 (1909).
- KOLSTER, RUD.: Über die Embryotrophe speziell bei *Zoarcus viv.* Festschr. f. PALMÉN 1 (1905).
- KYLE u. EHRENBAUM: Pisces. In: GRIMPE u. WAGLER, Die Tierwelt der Nord- und Ostsee 12 c. Allg. Teil. Leipzig 1926.
- LEINER, M. (1): Ökologische Studien an *Gasterosteus aculeatus* L. Z. Morph. u. Ökol. Tiere 14 (1929).
- (2): Fortsetzung der ökologischen Studien an *Gasterosteus aculeatus*. Ebenda 16 (1930).
- LYNGNES, R.: Beiträge zur Kenntnis von *Myxine glutinosa* L. I. Über die Entwicklung der Eihülle bei *Myxine glutinosa*. Ebenda 19 (1930).
- MEHRSDORF, C.: Beiträge zur Kenntnis des anatomischen Baues und der Entwicklungsgeschichte der embryonalen Anhangsgebilde bei den lebendig gebärenden Haifischen. Inaug.-Diss. Rostock 1890.
- MEISENHEIMER, J.: Geschlecht und Geschlechter im Tierreich. Jena 1921.
- MÖBIUS, K.: Über die Eigenschaften und den Ursprung der Schleimfäden des Seestichlingsnestes.

- MÖBIUS u. HEINCKE, FR.: Die Fische der Ostsee. Berlin 1883.
- NEUMANN: Brutpflege und Elternfürsorge im Tierreich. Wege zum Wissen. Berlin 1927.
- OLT, A.: Lebensweise und Entwicklung des Bitterlings. Z. wiss. Zool. **55** (1893).
- PETERSEN, M.: Zur Brutpflege der Lophobranchier. Zool. Jb. **24** (1907).
- PHILIPPI, E. (1): Fortpflanzungsgeschichte der viviparen Teleostier *Glari-dichthys j. n. G. d.* in ihrem Einfluß auf Lebensweise. Makrosk. u. mikrosk. Anat. **27** (1909).
- (2): Kurzer Beitrag zur Kenntnis der Teleostiergenera *Glari-dichthys* und *Cueterodon*. Sitzgsber. Ges. naturforsch. Freunde Berl. **1906**.
- RACHOW, A.: Handbuch der Zierfischkunde. Stuttgart 1928.
- REUTER, F.: Die fremdländischen Zierfische. Stuttgart.
- ROTH, W.: Das Schaumnestproblem. Bl. Aquarien- u. Terrarienkde **20**, 218, 279, 297 (1909).
- SCHEURING, L. (1): Die Wanderungen der Fische. Erg. Biol. Berlin 1930.
- (2): Die Welse. In: Handbuch der Binnenfischerei, herausg. v. DEMOLL u. MAIER. Stuttgart 1928.
- (3): Die Weichflosser. Ebenda.
- (4): Biologische und physiologische Untersuchungen am Forellensperma. Arch. f. Hydrobiol, Suppl. **4** (1925).
- SCHNAKENBECK: Teleostier *Physoclystis, Gadiformes*. In: GRIMPE u. WAGLER, Die Tierwelt der Nord- und Ostsee. Leipzig 1926.
- SCHICHE, O. E.: Zwergwels. Zool. Jb. Allg. Zool. u. Physiol. **1922**.
- SEMON, RICHARD W.: Zoologische Forschungsreisen in Australien 1893. *Ceratodus*. Bl. Aquarien- u. Terrarienkde **1908**.
- v. SIEBOLD, TH.: Die Süßwasserfische von Mitteleuropa. Leipzig 1863.
- ŠOLJAN, TONKO (1): Nestbau eines adriatischen Lippfisches (*Crenilabrus ocellatus* FORSK.). Z. Morph. u. Ökol. Tiere **17** (1930).
- (2): Die Fortpflanzung und das Wachstum von *Crenilabrus ocellatus* FORSK., einem Lippfisch des Mittelmeers. Z. wiss. Zool. **137** (1930).
- (3): Brutpflege und Nestbau bei *Crenilabrus quinque-maculatus* RISSO, einem adriatischen Lippfisch. Z. Morph. u. Ökol. Tiere **20** (1930).
- STEINDACHNER u. KOLOMBATOVIC: Beiträge zur Kenntnis der Fische der Adria. Sitzgsber. Akad. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **1**, 1193/1202 (1883); ab **1**, **2** (1884).
- SURBECK (1): Ein Copulationsorgan bei *Cottus gobio* L. Zool. Anz. **1900**, 229, 553.
- (2): Bl. Aquarien- u. Terrarienkde **1907**.
- TITSCHACK, E.: Die sekundären Geschlechtsmerkmale von *Gasterosteus aculeatus* L. Zool. Jb., Abt. Physiol. **39** (1923).
- v. TRESCHOW, A.: Mikroskopische Untersuchungen und Gedanken über Natur und Entstehung des Schaumnestes der Osphromeniden. Bl. Aquarien- u. Terrarienkde **19**, 645, 666 (1908).
- VOGEL, PAUL: Lehrbuch der Praxis der Teichwirtschaft. Bautzen 1928.
- VOGT u. HOFER: Die Süßwasserfische von Mitteleuropa. Frankfurt 1909.
- WAGLER, E.: Der Blaufelchen des Bodensees. Internat. Rev. d. Hydrobiol. **18** (1927).
- WARINGTON, R. (1): Observations on the Natural History of the Water-Snail and Fish kept in a confined and limited portion of Water. Ann. a. Mag. nat. hist. II. s. **10** (1852).
- (2): Observations on the Habits of Stickleback. (Being a continuation of a previous paper.) Ebenda II. s. **16** (1855).

- WEISSENBERG: Arbeiten über Neuaugen in: Zeitschr. f. mikr.-anat. Forschung 5 u. 8 sowie Zool. Anz. 63 (1925).
- WIEDERSHEIM, R.: Brutpflege bei niederen Wirbeltieren. Biol. Zbl. 20 (1900).
- WIDAKOWICK, V.: Über den Uterus von *Squalus acanthias*. Z. wiss. Zool. 88 (1907).
- WILLER, A.: Untersuchungen über das Wachstum bei Fischen. Z. Fischerei. Neudamm u. Berlin 1928.
- WUNDER, W. (1): Experimentelle Untersuchungen an Stichlingen (Kämpfen, Nestbau, Laichen, Brutpflege). (Kurze Zusammenfassung.) Verh. dtsh. zool. Ges. 32 (1928).
- (2): Gleicher Titel. Ausführliche Arbeit. Z. Morph. u. Ökol. Tiere 16 (1930).
- (3): Experimentelle Erzeugung des Hochzeitskleides beim Bitterling (*Rhodeus amarus*) durch Einspritzung von Hormonen. Zeitschr. vergl. Physiol. 13 (1931).
- ZOLOTNISKY, N.: Les mœurs du *Girardinus decemlineatus* poisson vivipare. Archives de Zool. III. s. 9 (1901).

Das Determinationsproblem¹.

Von O. MANGOLD, Berlin-Dahlem.

Dritter Teil.

Das Wirbeltierauge in der Entwicklung und Regeneration.

Mit 50 Abbildungen.

Inhaltsübersicht.

	Seite
I. Einleitung	196
II. Das normale Wirbeltierauge, seine Entwicklung und Kinematik	198
A. Allgemeines	198
B. Die medullaren Teile des Auges (Tunica nervosa)	200
C. Die Linse	208
D. Der Glaskörper (Corpus vitreum)	212
E. Die Tunica vasculosa (Chorioidea, Corpus ciliare, Iris) und die Tunica fibrosa (Sclera).	213
F. Die Cornea	215
G. Die Gefäße und axialen Gebilde	217
H. Die Hilfsorgane (Augenmuskeln, Orbita, Conjunctiva, Augen- lider und Nickhaut, Tränenapparat).	218
III. Kausale Analyse der Augenentwicklung	219
A. Die Determination des ectodermalen Augenbeckers	219
1. Amphibien	219
a) Zeitpunkt der Determination des ectodermalen Augen- beckers	219
b) Die Lokalisation der determinierenden Ursachen	225
c) Die Verbreitung der Augenpotenz	230
α) in der Gastrula	230
β) in der Neurula	232
d) Die Art und Leistung des Induktionsfaktors	232
e) Die Determination der Bildung des Augenbeckers und der fetalen Augenspalte.	235
f) Die Determination der Augenbezirke.	238
2. Die Determination des ectodermalen Augenbeckers bei Wirbeltieren außer Amphibien	242
a) Fische	242
b) Vögel	245
B. Die Determination der Linse	248
1. Amphibien	248
a) Der Zeitpunkt der Linsendetermination (Determinations- zustand der Linsenanlage im Neurulastadium und im Stadium mit primärer Augenblase).	248
b) Die Lokalisation der die Linsen determinierenden Ur- sachen	256

¹ Fortsetzung der Arbeiten in den Bänden III und V.

	Seite
c) Die Verbreitung der Linsenbildungspotenz	261
d) Die Leistungen der Induktionsfaktoren des Augenbeckers	265
e) Die Art der Faktoren des Augenbeckers bei der embryonalen Linsendetermination	274
f) Die Induktionsfähigkeit der Linsenanlage selbst	279
2. Die Determination der Linse bei den Fischen	279
3. Die Determination der Linse bei den Vögeln	283
4. Die Determination der Linse bei Säugetieren und beim Menschen	285
5. Vergleich der Linsendetermination bei den verschiedenen Wirbeltieren	287
C. Die Determination der Cornea, Chorioidea und Sclera	290
1. Die Determination der Cornea	290
a) Die Determination der Cornea bei den Amphibien	290
α) Der Zeitpunkt der Corneadetermination	291
β) Die Lokalisation der die Corneabildung bestimmenden Ursachen	292
γ) Die Ausdehnung der reaktionsfähigen Epidermis und Haut in verschiedenen Stadien (induzierbarer Corneabereich, fakultatives Reaktionsfeld)	293
δ) Die Leistung und Art der die Cornea induzierenden Faktoren des Auges	294
b) Die Determination der Cornea bei Wirbeltieren außer Amphibien	297
2. Die Determination der Chorioidea und Sclera	298
D. Die Determination der Hilfsorgane des Auges	298
1. Befunde zur Frage nach der Determination der Augenmuskeln	299
2. Befunde zur Frage nach der Determination der Orbita	301
3. Befunde zur Frage nach der Determination des Lidapparates	302
4. Befunde zur Frage nach der Determination des Tränenapparates	303
E. Die Determination von Augencharakteren während der Metamorphose	303
IV. Die Regeneration des Auges	305
A. Die Ausdehnung des regenerationsfähigen Augenbezirks (Augenfeld)	305
1. In embryonalen Stadien	305
2. In differenzierten Stadien	305
B. Der Ablauf der Regeneration am differenzierten Auge und die Potenz der Teile	306
C. Die Lokalisation der determinierenden Faktoren	309
V. Die WOLFFSche Linsenregeneration	309
A. Die Bildung einer Linse aus dem embryonalen Augenbecher. Postgeneration einer Linse	309
B. Die WOLFFSche Linsenregeneration am differenzierten Auge	312
1. Der Vorgang der WOLFFSchen Linsenregeneration	312
2. Die Verbreitung der Linsenregeneration bei den Wirbeltieren	314
3. Die Dauer der Regeneration der Linse	316
4. Der Einfluß äußerer und allgemeiner innerer Faktoren auf die Linsenregeneration	316

	Seite
5. Die Ortsbestimmung der Linsenregeneration und die Verbreitung der Linsenpotenz im Auge.	318
a) Ursachen außerhalb des Auges (Schwerkraft, Faktoren der Orbita)	318
b) Innere Ursachen, Linsenpotenz	319
6. Die Ursachen der Linsenregeneration	324
a) Die Bedeutung des Läsionsreizes	324
b) Die Bedeutung des Raums und des Drucks	326
c) Die Bedeutung des Fehlens der Linse. Das sekretorische Gleichgewicht zwischen Linse und Retina	327
d) Die Leistung, Wirkungsweise und Art des Retinafaktors	328
e) Die Reaktionsfähigkeit des oberen Irisrandes	331
f) Die Art des paralysierenden Linsenfaktors	331
7. Mehrfache und vereinigte Linsen	331
VI. Die Determination des Wachstums des Auges und seiner Teile	333
A. Die Determination des Wachstums ganzer Augen	333
1. Die Determination der Wachstumsgeschwindigkeit durch inhärente Faktoren	334
2. Die Beeinflussung der inhärenten Wachstumsgeschwindigkeit durch Faktoren im Wirt	335
3. Regulationen der Wachstumsgeschwindigkeit und der Augengröße bei abnormer Anfangsquantität	338
B. Wachstumskorrelationen zwischen den verschiedenen Teilen des Auges	339
1. Wachstumskorrelationen zwischen Orbita und Augapfel	339
2. Wachstumskorrelationen zwischen Augenmuskeln und Augapfel.	341
3. Wachstumskorrelationen zwischen dem Lidapparat und dem Augapfel	341
4. Wachstumskorrelationen zwischen Tunica fibrosa und vasculosa (Sclera, Cornea, Chorioidea) einerseits und Tunica nervosa andererseits.	342
5. Wachstumskorrelationen zwischen Linse und Augenbecher	342
a) Der Einfluß der Linse auf das Augenbecherwachstum	344
b) Der Einfluß des Augenbeckers auf das Linsenwachstum	345
6. Die Mittel der Teile bei der gegenseitigen Beeinflussung	350
VII. Der Einfluß der Funktion (Zentralnervensystem und Lichtreiz) auf die Entwicklung und Regeneration des Auges	350
A. Der Einfluß des Zentralnervensystems.	351
1. In der Ontogenie	351
2. In der Regeneration.	351
B. Der Einfluß von Lichtreizen	352
1. In der Ontogenie	352
2. In der Regeneration.	352
3. Naturblinde Tiere.	352
VIII. Der Einfluß des Auges auf die Entwicklung des Zentralnervensystems	353
IX. Die Bedeutung der Formbildung für die Differenzierung	354
X. Einige phylogenetische Betrachtungen zum Linsen- und Augenproblem	355
A. Die Determination und phylogenetische Ableitung der Linse	355
B. Phylogenetische Entstehung des Wirbeltierauges und Ausbreitung der Augenpotenz	357

	Seite
XI. Mißbildungen des Auges mit besonderer Berücksichtigung der Cyclopie	358
A. Beschreibung	358
B. Vorkommen und experimentelle Herstellung	360
C. Der Zeitpunkt der Entstehung	362
1. In der Periode der Keimzellbildung	362
2. In der Periode der labilen Determination	363
3. Im determinierten Keim	363
D. Die Art der Entstehung	364
E. Die Art der Ursachen	367
XII. Tabellarische Zusammenstellung der Experimente, welche für die Analyse der Augendetermination in Betracht gezogen wurden .	370
XIII. Literatur	388

I. Einleitung.

Das Auge bildet das klassische Objekt für die Untersuchung der korrelativen Entwicklung. Seine Zusammensetzung aus Teilen verschiedener Herkunft, seine klare Form schon in frühen Entwicklungsperioden, seine klare histologische Differenzierung von frühen Stadien an, seine hohe Funktion, seine gute Kontrollierbarkeit und seine Zugänglichkeit für experimentelle Eingriffe aller Art in allen Entwicklungsstadien machen es für die experimentelle Untersuchung vor allen anderen Organen besonders geeignet. Die Beziehungen zwischen dem Augenbecher und der Linse haben schon während der Periode der deskriptiven Erforschung der Entwicklung zu kausaler Betrachtung angeregt, und die beiden Fragen: entsteht die Linse in Abhängigkeit vom Augenbecher bzw. bedingt die Linsenbildung die Einstülpung der primären Augenblase zum Augenbecher, wurden lebhaft diskutiert (siehe z. B. HUSCHKE 1835, 279; REMAK 1855, 34; GOETTE 1875, 323, 327; KOELLIKER 1884; RÜDINGER 1889; HESS 1889, 19; KOHL 1892, 52; SCHLAMPP 1892, 549; TRETJAKOFF 1913, 566 und viele andere). RABL (1898, 539) zog erstmalig eine Mißbildung zur Beantwortung der Fragen heran und HERBST (1901) bearbeitete die Mißbildungen systematisch. Entscheidend für die Untersuchung war aber der erste planmäßige experimentelle Eingriff von SPEMANN (1901 a), der eine lebhaft bearbeitete des Linsenproblems von verschiedenen Forschern (besonders LEWIS, MENCL, STOCKARD) nach sich zog und in deren Verlauf alle Fragen der korrelativen Entwicklung angeschnitten wurden. Die Bearbeitung des Linsenproblems führte SPEMANN (1906) zu seiner Methode der embryonalen Transplantation mit Glasinstrumenten, die den Weg für erfolgreichste Untersuchungen frei machte. — Wie in der Ontogenese bildet das Auge aber auch in der Regeneration ein dankbares Objekt der Forschung. Schon seit BONNET (1781) ist die hohe Regenerationsfähigkeit des Auges, besonders bei Urodelen, bekannt. Sie zeigt ein klares Beispiel der metaplastischen Bildung eines Organs von fremdem Material in der Linsenregeneration vom

oberen Irisrand, welche von COLUCCI (1891) in einer ausgezeichneten, aber von der Wissenschaft zuerst übersehenen Arbeit am selbst regenerierenden Irisrand erstmalig beobachtet wurde. Eine spezielle und sehr originelle Fragestellung führte WOLFF (1894) unabhängig von COLUCCI zur Entdeckung der Regeneration der Linse vom heilen Irisrand und weckte das lebhafteste Interesse der Wissenschaft. — Sowohl die kausale Analyse der Ontogenie des Auges als auch die der Regeneration stehen heute noch in vielseitiger Bearbeitung. Neuerdings hat die Erforschung der kausalen Beziehungen zwischen Augenbecher und Linse durch die Arbeiten von HARRISON (1925, 1929) über die gegenseitige Wachstumsbeeinflussung wieder fruchtbare Anregung erfahren.

Als Forschungsmethoden dienten hauptsächlich Defekt-, Isolations- und Transplantationsversuche in den verschiedensten Variationen. Die nähere Beschreibung der Methoden und die Erklärung der Begriffe findet man bei SPEMANN (1921 b) und bei MANGOLD (1928 d, 752).

Meine Darstellung folgt nicht historischen Gesichtspunkten, sondern stellt sich die Analyse der Entwicklung und Regeneration des Auges als Aufgabe. Da dabei trotz des riesigen Tatsachenmaterials noch manche Lücken in Erscheinung treten, ist sie vielleicht geeignet, weiteren und ergänzenden Forschungen die Wege zu weisen. Der Stoff ist gegliedert in eine etwas ausführlicher gehaltene Beschreibung der Normalentwicklung und Kinematik des Auges (Kap. II), in die kausale Analyse der Entwicklung (Kap. III), der Regeneration (Kap. IV), der WOLFFSchen Linsenregeneration (Kap. V), des Wachstums (Kap. VI) und der Bedeutung der Funktion (Kap. VII). Kurz besprochen werden der Einfluß des Auges auf das Zentralnervensystem (Kap. VIII), die Bedeutung der Formbildung für die Differenzierung (Kap. IX), einige phylogenetische Gesichtspunkte, die bei der experimentellen Bearbeitung des Auges aufgetaucht sind (Kap. X), und die Augenmißbildungen, speziell die zyklipischen Defekte (Kap. XI). Für die weitere Bearbeitung des Augenproblems schien es mir vorteilhaft, eine Zusammenfassung der bis jetzt vorliegenden Experimente in tabellarischer Form zu geben; dabei sind nach Möglichkeit auch nur kurz und beiläufig mitgeteilte Versuche erwähnt (Kap. XII).

Das Literaturverzeichnis (Kap. XIII) kann bei der ausgedehnten Bearbeitung, die das Auge erfahren hat, keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Lückenhaft mußte die Literatur über die Normalentwicklung und die Regeneration, bei der die neuerdings häufig ausgeführten Replantationen vernachlässigt wurden, ferner diejenige über die Funktion, die Phylogenese, das Nervensystem und die Zyklopie bleiben. Doch hoffe ich, die das Determinationsproblem direkt berührenden Arbeiten in beträchtlicher Vollständigkeit behandelt zu haben.

II. Das normale Wirbeltierauge, seine Entwicklung und Kinematik.

A. Allgemeines.

Den Betrachtungen wird das für die Entwicklungsmechanik besonders wichtige Amphibienauge zugrunde gelegt und dabei den bisher ausführlich analysierten Elementen (primärer Augenbecher, Linse und Cornea) besondere Beachtung geschenkt. Die anderen Teile sind nur soweit behandelt, wie es für das Verständnis des gesamten Auges und des Umfangs der für den analysierenden Forscher gegebenen Aufgabe notwendig erscheint. In der anatomischen Beschreibung folge ich den ausführlichen Darlegungen von ECKER-GAUPP (1904), in denen sich weitere Einzelheiten finden lassen.

Am ausgebildeten Auge unterscheidet man den Augensbulbus und seine Hilfsorgane (Abb. 1). Der Augensbulbus bildet eine durch mehrere Häute umschlossene Blase, in der die vordere Kammer von der hinteren durch Irisring und Linse abgetrennt ist. Er ist erfüllt in der hinteren Kammer durch den Glaskörper und die Linse, in der vorderen Kammer durch den Humor aqueus. Seine Wandung wird, von außen nach innen betrachtet, gebildet von der Tunica fibrosa (Sklera + innerer Teil der Cornea), der Tunica vasculosa (Chorioidea + Corpus ciliare + distaler Teil der Iris) und der Tunica nervosa (Pigmentepithel, häufig etwas inkorrekt Tapetum nigrum genannt, + Retina, die selbst in Pars optica, Pars ciliaris und Pars iridica zerfällt). Distal legt sich auf die Tunica fibrosa die Haut und bildet mit ihr die Cornea. Der Nervus opticus verbindet das Auge mit dem Gehirn.

An Hilfsorganen unterscheidet man die Augenmuskeln, das Drüsen-system, die Augenlider mit der Bindehaut (Conjunctiva) und die Augenhöhle (Orbita).

Das Auge nimmt aus dreierlei Elementen des frühen Embryo seinen Ursprung: Die Medullarplatte bildet den ektodermalen Augenbecher; die Epidermis entwickelt die Linse, das Drüsen-system und das Epithel der Cornea, der Conjunctiva und der Augenlider; das Mesoderm bzw. das Mesenchym bildet die Tunica fibrosa, die Tunica vasculosa, die Hüllen des Nervus opticus, die Augenmuskeln, die Elemente der Orbita und die inneren Teile der Augenlider und der Conjunctiva.

Zeitlich erfolgt die Entwicklung ungefähr in der gegebenen Reihenfolge, indem zuerst die medullaren Teile des Auges, dann die epidermalen und schließlich die mesodermalen ausgebildet werden. In der Neurula liegt die Anlage der Tunica nervosa rostral in der Medullarplatte, die Anlage der mesodermalen Elemente wahrscheinlich unter ihr im Urdarmdach und die Anlage der epidermalen Elemente vorn etwas lateral von den Medullarwülsten. In der beginnenden Gastrula der Urodelen befindet sich die Anlage der Tunica nervosa ungefähr am animalen Pol,

die der epidermalen Teile etwas ventrolateral davon und die der mesodermalen Teile im Bereich der Urmundlippe.

Nach allem gliedert sich unsere Analyse der Entwicklung in

A. die Determination des medullaren Teils des Auges (Tunica nervosa);

B. die Determination der Linse;

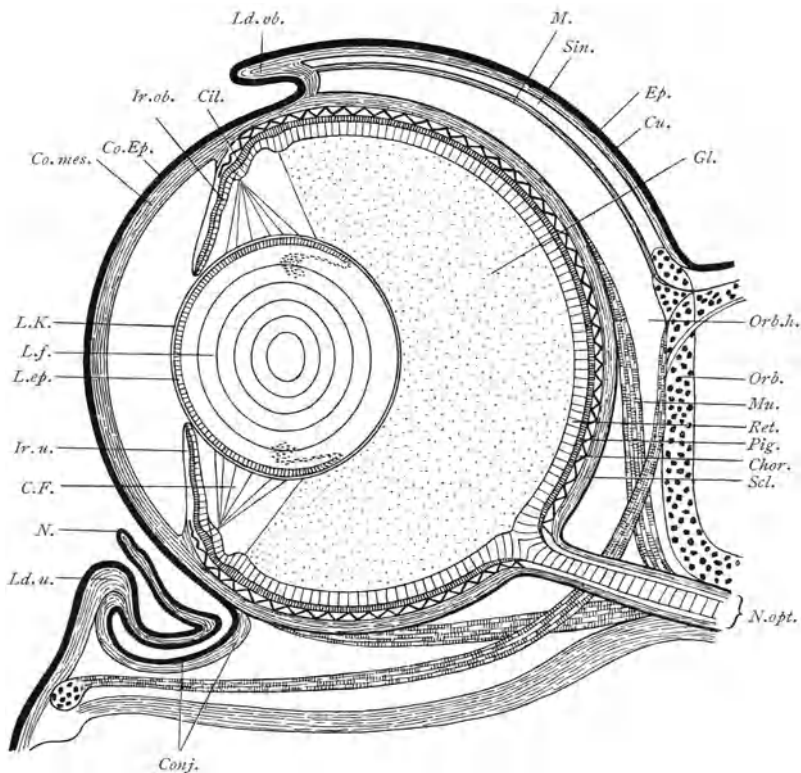


Abb. 1. Schematischer Schnitt durch das Froschauge. *C.F.* Ciliarfasern; *Chor.* Chorioidea; *Cil.* Ciliarkörper; *Co.Ep.* Corneaepithel; *Co.mes.* Cornea mesodermaler Teil; *Conj.* Conjunctiva; *Cu.* Cutis; *Ep.* Epidermis; *Gl.* Glaskörper; *Ir.ob.* obere Iris; *Ir.u.* untere Iris; *L.ep.* Linseneithel; *L.f.* Linsenfasern; *L.K.* Linsenkapsel; *Ld.ob.* und *u.* oberes und unteres Augenlid; *M.* Membran unter der dorsalen Haut; *Mu.* Augenmuskel (Rectus- oder Retraktorsystem); *N.* Nickhaut; *N.opt.* Nervus opticus; *Orb.h.* Orbitahöhle; *Orb.* Orbitawand; *Pig.* Pigmentepithel (Tapetum); *Ret.* Retina; *Scl.* Sclera; *Sin.* Sinus zwischen Haut und Membran. (Nach ECKER-GAUPP zusammengestellt.)

C. die Determination der mesodermalen Teile des Bulbus (Tunica vasculosa, fibrosa und Cornea);

D. die Determination der Hilfsorgane.

Die Analyse der Embryonalentwicklung, ergänzt durch die der Regeneration, gibt uns ein Bild über die Potenzverhältnisse und die Determinationsfaktoren des Auges.

B. Die medullaren Teile des Auges (Tunica nervosa).

An der Tunica nervosa unterscheidet man im ausgebildeten Zustand ein Außenblatt, das Pigmentepithel, Stratum pigmenti (häufig Tapetum nigrum genannt) und ein Innenblatt, die Retina im engeren Sinn.

Das *Pigmentepithel* ist einschichtig, aus sechsseitigen zylindrischen Zellen aufgebaut und reichlich pigmentiert. Seine Zellen sind eng mit den Stäbchen und Zapfen der Retina verflochten. Ihr Pigment sammelt sich in der Dunkelheit peripher und schiebt sich bei Belichtung zwischen die Stäbchen und Zapfen der Retina (ECKER-GAUPP 1904, 3. Abt., 812). Im Bereich der Iris bildet das Stratum pigmenti ein niedriges, dunkles Epithel.

Die *Retina* wird in die Abschnitte pars optica und pars caeca unterteilt. Die pars optica zeigt in voller Ausbildung von außen nach innen betrachtet folgende Schichten: 1. Stäbchen- und Zapfenschicht, 2. Membrana limitans externa, 3. äußere Körnerschicht, 4. äußere retikuläre Schicht, 5. innere Körnerschicht, 6. innere retikuläre Schicht, 7. Ganglienschicht, 8. Nervenfaserschicht, 9. Membrana limitans interna. 1—3 werden als Neuroepithelschicht und 4—9 als Gehirnschicht bezeichnet. Gestützt wird sie durch die beiden Membranen und besondere Stützzellen, die die ganze Retina durchziehen (MÜLLERSche Stütz- oder Radialfasern). Zellulär setzt sie sich aus verschiedenen Stäbchen- und Zapfenzellen, den verschiedensten Ganglienzellen mit ihren Fasern und den erwähnten MÜLLERSchen Stützzellen zusammen. Die Stäbchen und Zapfen sind dank der Kontraktibilität ihres Innenglieds, des Myoids, beweglich; sie sind im allgemeinen bei Belichtung lang und im Dunkeln kurz. Im Bereich des pars ciliaris retinae verjüngt sich die dicke Retina optica und geht in den einschichtigen Zustand über. Diese Region ist für das Wachstum und die Regenerationsvorgänge im Auge von besonderer Wichtigkeit. — Die pars iridica retinae bildet ein flaches pigmentiertes Epithel.

In der Medullarplatte der Amphibien erscheinen die Augenanlagen (*Augenplatten*) als zwei kleine stark pigmentierte Bezirke (Abb. 3 a, *Au*) latero-rostral dicht am queren Medullarwulst. Die Zellen der Deckschicht der Platte sind hier beträchtlich verlängert und ihre Kerne peripher gelagert (*Rana palustris*, EYLESHYMER 1893, 191). Mit dem Schluß der Medullarwülste stülpen sich die beiden Bezirke beiderseits aus und bilden die *primären Augenblasen*. Die primäre Augenblase zeigt (bei Urodelen) im Sagittalschnitt dreieckige Form, ist also bilateralsymmetrisch (JOKL 1918 a, 229). Sie setzt sich vom präsumptiven Gehirn gut ab, bleibt mit diesem ventrorostral durch den Augenblasenstiel in Verbindung und hängt dorsokaudal etwas über (FRORIEP 1906). Ihre distale Wand ist von Anfang an dicker als die proximale und mündet ventrorostral direkt in den Augenblasenstiel ein.

Die Bildung des *Augenbechers* vollzieht sich, indem die distale Wand sich einsenkt und anschließend die Übergangsbezirke der distalen und proximalen Wand wachsend sich distalwärts drängen (FRORIEP 1906, TRETJAKOFF 1913, 562 und andere). Dabei verschwindet allmählich der Raum zwischen dem dicken peripheren und dem dünnen proximalen Blatt (Abb. 2 a—d). Die Einsenkung setzt sich ventrorostral auf den Augenblasenstiel etwas fort, so daß dieser eine doppelwandige Rinne bildet. Indem nun die Augenbecherränder dorsal, rostral und kaudal sich immer mehr distalwärts schieben, bleibt ventral ein Spalt im Rande des Bechers, die *fetale Augenspalte*. An ihr und an den distalen Rändern des Bechers sind das äußere und innere Blatt in einem Umschlagsrand miteinander verbunden. Durch die Ausbildung der fetalen Augenspalte ist eine direkte und kurze Verbindung des inneren Blatts mit dem Augenblasenstiel gegeben, was für die Verbindung des Nervus opticus mit dem Gehirn von Wichtigkeit ist. Diese Verbindung kann durch besondere Einrichtungen beim Verschuß der Becherspalte noch besonders gesichert werden (VON SZILY 1921). Der Augenspalt schließt sich im Laufe der larvalen Entwicklung von proximal nach distal mehr oder weniger vollständig, indem die Blätter seiner Ränder miteinander verschmelzen. Das äußere Blatt des Augenbechers bildet das Pigmentepithel, das innere die Retina und der Augenblasenstiel das Stützgewebe des Nervus opticus.

Über die *Lage und Gestalt der Anlagen des ektodermalen Augenbechers* sind wir durch zwei neue experimentelle Arbeiten von MANCHOT (1929) und WOERDEMAN (1929) an verschiedenen Urodelen gut orientiert. Beide wurden mit der VOGT'schen Methode der lokalen Vitalfärbung ausgeführt. Sie werden durch einige kurze übereinstimmende Angaben von VOGT (1929, 631, 641) an Anuren ergänzt.

Nach Erhebung der Medullarwülste (Abb. 3 b, c) liegen die beiden Augenplatten beiderseits der Mittellinie und sind median durch die Anlage des Chiasma optici verbunden. Rostral berühren sie die innere Grenze des queren Medullarwulstes. Die gesamte Breitenausdehnung der Anlage entspricht ungefähr der Hälfte der größten Breite der Medullarplatte. Median zwischen dem Medullarwulst und der Regio chiasmatica liegt die Anlage der Lamina terminalis, eines Vorderhirnteils, der zwischen dem Recessus opticus und dem Processus neuroporicus liegt. — Zu Beginn der Neurulation, wenn die Medullarplatte gerade abgegrenzt ist, ist die Augenanlage nach MANCHOT (1929) in anteroposteriorer Richtung etwas länger und in lateraler etwas schmaler; sie mißt nur $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ der größten Medullarplattenbreite.

Die Anlage des Augenpaares ist also überraschend klein. Sie zeigt Doppelnatur; denn ihre beiden Augenplatten sind getrennt durch die Regio chiasmatica, die man zweifellos nicht zu den formal so gut abgegrenzten Augen, sondern zum Gehirn rechnen muß. Damit ist — die

Gültigkeit der obigen Befunde für die anderen Wirbeltiere vorausgesetzt — ein alter Streit zwischen zwei einander entgegengesetzten An-

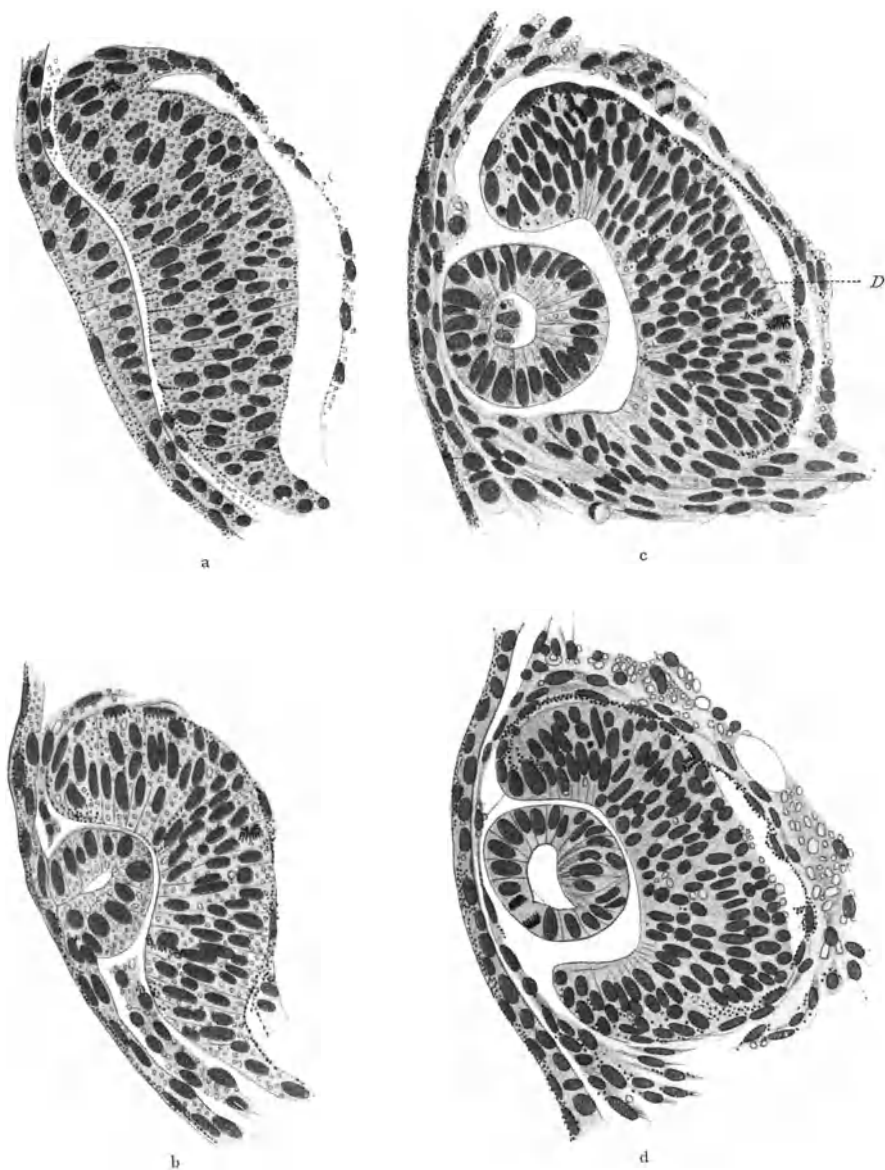
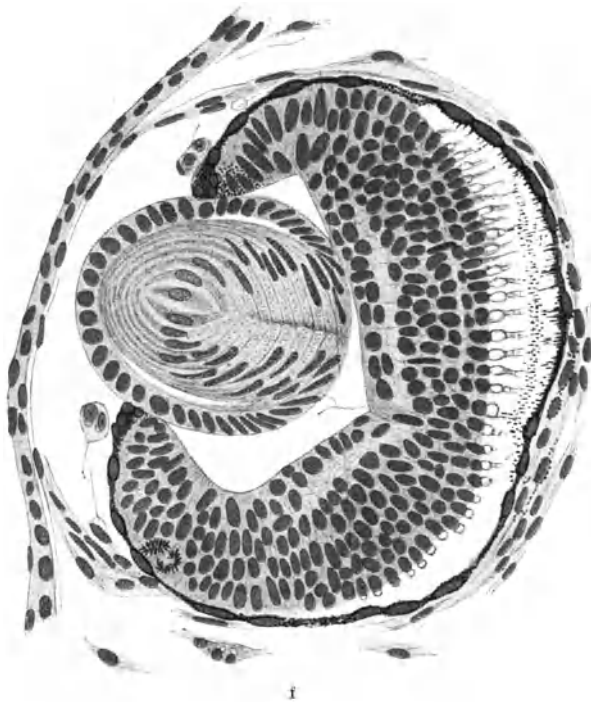
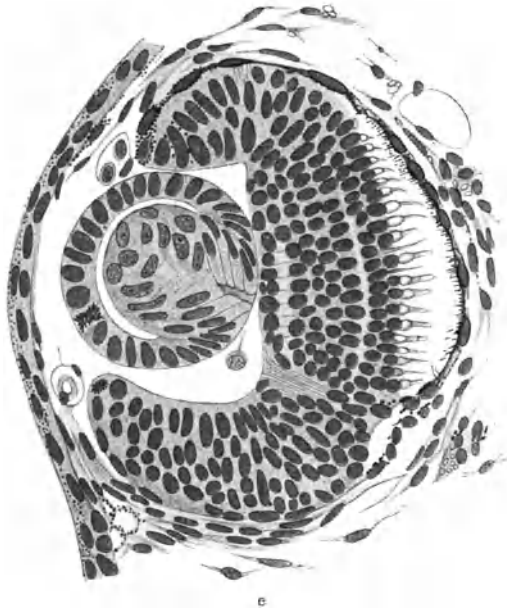


Abb. 2 a—f. 6 Entwicklungsstadien des Auges von *Siredon pisciformis*. D Stelle mit beginnender Sehzellendifferenzierung (RABL 1898.)

schauungen entschieden, von denen die eine die beiden Augen auf eine paarige Anlage zurückführte (MECKEL 1826, 238; GEOFFROY ST. HILAIRE



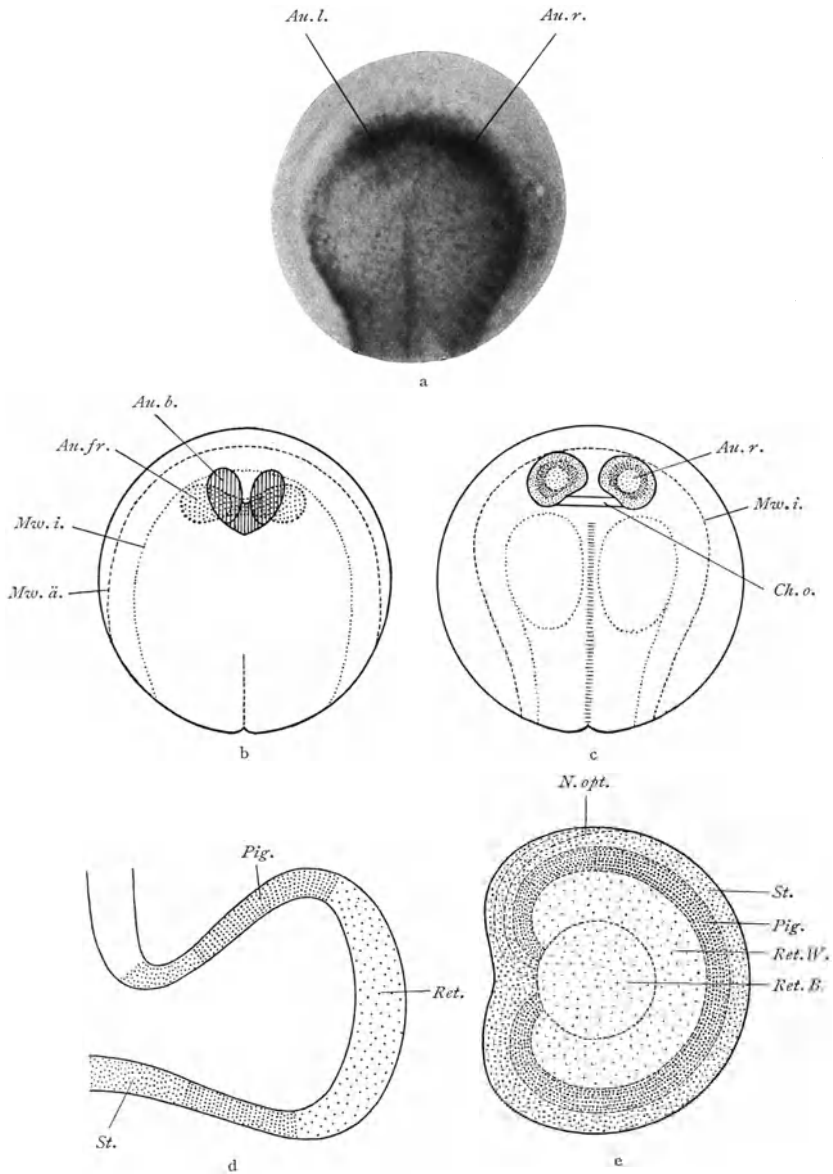


Abb. 3. Lokalisation der Augenanlage und ihrer Bezirke in der Neurula der Urodelen. — a Photo von *Triton alpestris*, Medullarwülste eben in Erhebung; rechts und links am inneren Rand des Wulstes die Augenplatten stark pigmentiert (Original). — b und c Schematisches Bild des Lageplans nach Feststellung mit lokaler Farbmarkierung; b von MANCHOT (1929, beginnende und frühe Neurula berücksichtigend); c von WOERDEMAN (1929, mit Angabe der Augenbezirke). — d und e Schema der Augenbezirke in primärer Augenblase (d) und Augenplatte (e) nach FISCHEL (1921) und PETERSEN (1923, Quantität der Bezirke etwas abgeändert). *Au. r.* und *Au. l.* rechte und linke Augenplatte; *Au. b.* Augenplatte bei beginnender Neurulation (schraffiert); *Au. fr.* Augenplatte in der frühen Neurula (punktiert); *Ch. o.* Chiasma optici; *Mw. i.* und *Mw. ä.* innere und äußere Grenze des Medullarwulstes; *N. opt.* Verlauf des Nervus opticus; *Pig.* Pigmentepithel; *Ret.* Retina; *Ret. W.* und *Ret. B.* Wand und Hintergrund der Retina; *St.* Augenblasenstiel.

1832; v. HIPPEL 1900, 98; SPEMANN 1904 b, 457; MALL 1908; LEWIS 1909, 180; WERBER 1915 a, 555; 1916 b, 527; FISCHEL 1921, 384; KEIBEL 1928, 453 und viele andere), die andere sie von einer ursprünglich einheitlichen Anlage ableitete (HUSCHKE 1832, 22; DARESTE 1891, 374; STOCKARD 1909 b, 170; 1913 b, 269, 274 und andere, und etwas modifiziert LEPLAT 1914, 285, 287; 1919, 278, 300). Die zweite Auffassung stützte sich dabei auf die Befunde beim zyklischen Defekt, bei dem in schönster Ausbildung ein einfaches, genau median liegendes Auge entsteht (S. 358 ff.). Da aber beim zyklischen Defekt wie bei den Mißbildungen höheren Grades sehr wahrscheinlich eine abnorme Verwendung des Anlagenmaterials stattfindet, ist die Auswertung der Zyklopie für die Kinematik nicht möglich. Sie ist auch von WERBER (1916 b, 527) und PETERSEN (1923, 337) abgelehnt worden. Die von MANCHOT (1929) und WOERDEMAN (1929) ermittelte Lage und Ausbreitung der Augenplatten während der Neurulation decken sich bestens mit der Beobachtung am normalen Keim (Abb. 3 a). Sie stimmen auch mit den früheren Angaben von STOCKARD (1913 b, 259—266, *Amblystoma punctatum*, Exzisionsversuch) überein, deren experimentelle Grundlagen aber unsicher sind. Sie entsprechen auch den Erfahrungen bei Exzisionsexperimenten (besonders SPEMANN'S 1901—1912 b), welche aber infolge der starken Regulationsfähigkeit der Augenplatte und der benachbarten Medullarplattenbezirke kein klares Bild liefern konnten (vgl. S. 221). Der auf ihnen beruhende Anlageplan von FISCHEL (1921) ist daher in mancherlei Hinsicht nicht richtig.

Die Verteilung der Augenblasenbezirke (Retina, Pigmentepithel, Stiel) wurde von PETERSEN (1923, 338) durch Zurückprojizieren der primären Augenblase (Abb. 3 d, e) in die Medullarplatte ermittelt. Im Zentrum der kreis- bis nierenförmigen Augenplatte liegt die Retinaanlage mit Boden- und Wandbezirk; sie wird allseitig umfaßt durch den schmalen Streifen der Anlage des Pigmentepithels und schließlich begrenzt durch die ringförmige Anlage des Augenstiels. Am medianen Rand gehen alle Bezirke ineinander über. Die Fasern des Nervus opticus umgreifen später spiralig den Augenstiel. Die Versuche von WOERDEMAN (1929, 236) konnten die Gedankenkonstruktion von PETERSEN bestätigen. Auch ADELMANN (1929 a, 252, 284) hat das Schema PETERSENS angenommen.

Im frühen Gastrulastadium befindet sich die Anlage der Augenplatte median an der vorderen Grenze der präsumptiven Medullarplatte. Diese liegt bei den Urodelen in der Nähe des animalen Pols (VOGT 1925, siehe Detpr. I, S. 154, Abb. 1), bei den Anuren etwa 40—50° über dem Äquator. Die Abb. 4 gibt einen Lageplan für *Bombinator* nach VOGT (1929, 638). Die Form der Augenanlage ist aber noch unsicher (VOGT, 1929, 589); WOERDEMAN (1929, 236) vermutet, daß die Anlage schon in der frühen Gastrula durch die präsumptive Regio chiasmatica in zwei Teile zertrennt

wird. Dies trifft aber wohl nur für die materielle Anlage zu. Die potentielle könnte, wenn sie überhaupt existiert, d. h. das Material überhaupt schon eine Determination zu Auge aufweist (siehe S. 366—67), recht wohl noch einheitlich sein.

Die *Pigmentierung des Pigmentepithels* beginnt proximodorsal und schreitet allmählich gegen den fetalen Augenspalt fort. Wahrscheinlich bildet es sein Pigment selbst, doch ist auch eine Aufnahme des frühzeitig von der Retina abgegebenen Pigments möglich (SPEMANN 1912 a, 54).

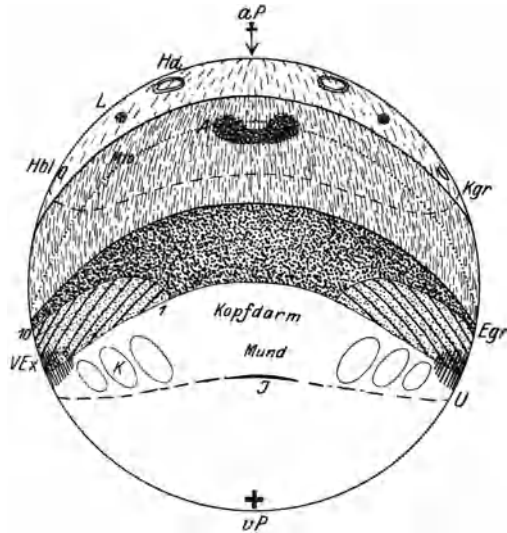


Abb. 4. Anlageplan der frühen Blastula von *Bombinator*. Präsumptive Keimbirke nach Ergebnissen von Versuchen mit lokaler Farbmarmierung; von dorsal gesehen. Hautektoderm hell, Medullarbereich dunkel gestrichelt. Chordamesodermzone ringförmig, Chorda grob, Mesoderm fein punktiert; die schrägen Linien bezeichnen gedachte Segmentgrenzen; die Ziffern 1 und 10 die Lage entsprechenden Ursegmentmaterials. Entoderm weiß; drei Ovale (K) bezeichnen Kiementoderm. J und U präsumptive Invaginationsgrube und Urmundrinne; Egr. Einstülpungsgrenze; Kgr. Grenze des Kopf- und Rumpfektoderms; Mw. Medullarwulst (Grenze gegen Medullarplatte punktiert); A Augenanlage (einschließlich Chiasma); Hd. Haftdrüsen; L. Linse; Hbl. Hörbläschen; V.Ex. (schraffiert) Bereich des Mesoderms der Vorniere und vorderen Extremität (unter der Oberfläche in der inneren Randzone); a. p. animaler Pol; v. p. vegetativer Pol. (Vogt 1929, 638.)

Das *innere Blatt des Augenbeckers* scheidet sich bald durch einen Knick in die pars caeca und die pars optica retinae (Abb. 2 c—f). Im Bereich der pars caeca bleibt weiterhin das innere Blatt einschichtig und bildet das pigmentierte innere Epithel der Iris (pars iridica retinae) und das Epithel der Ciliarregion (pars ciliaris retinae). Die pars caeca iridis bewahrt lange ihre embryonalen Fähigkeiten. Aus den medullaren Schichten der Iris entstehen die beiden Irismuskeln Musculus sphincter pupillae und Musculus dilatator pupillae (bei Amphibien nicht vorhanden?), die also ektodermaler Herkunft sind und aus glatten oder quergestreiften (Vögel) Muskeln bestehen können (HERZOG 1902 und M. NUSSBAUM 1899, siehe ECKER-GAUPP 1904, Abt. 3, 804 und 871, und SEE-

FELDER 1930 b, 505). Proximal bildet das innere Blatt die pars optica retinae, die Retina im engeren Sinne. Ihre Differenzierung beginnt sehr früh (Abb. 2 c, D). Bei Amphibien unterscheidet sich die Retina von dem strukturell ähnlichen Gehirn in frühen Stadien durch die Pigmentansammlung an ihrem gegen das Tapetum gerichteten Rand (SPEMANN 1912 a, 53). Die Scheidung der verschiedenen Elemente fängt am proximalen Pol an, indem sie sich zuerst im Auftreten der Schichtung und in der Bildung von Stäbchen und Zapfen geltend macht; sie schreitet dann distalwärts fort. Dabei sind die nasalen und temporalen Bezirke vor den dorsalen und ventralen bevorzugt (JOKL 1918 a, 234). Mit der histologischen Differenzierung hört die Vermehrung der Zellen auf.

Der *Nervus opticus* nimmt hauptsächlich in den Zellen der Ganglienschicht seinen Ursprung; deren Fasern wachsen an der Innenseite der Retina entlang und bilden die Nervenfaserschicht. Sie treten in den Augenblasenstiel unter Bevorzugung seiner Ventralseite ein, durchsetzen ihn und gelangen durch das Chiasma optici ins Gehirn (FRORIEP 1906; STOCKARD 1913 b, 274; PETERSEN 1923, 339; FUCHS 1924, 131 und 143 und andere). Nach PETERSEN (1923, 339) wachsen sie dabei spiralförmig um den Stiel herum. Umgekehrt führen auch Nervenfasern vom Gehirn zur Retina. Das Material des Stiels bildet keine Nervenzellen, sondern nur Neuroglia.

Das *Wachstum des medullaren Auges* ist in verschiedenen Entwicklungsperioden verschieden. Das Auge wird verhältnismäßig groß angelegt; da seine Wachstumsgeschwindigkeit sich aber im Laufe der Entwicklung immer mehr verlangsamt und mit der des Körpers nicht Schritt hält, wird es relativ betrachtet immer kleiner (HARRISON 1929 a, 9). Pigmentblatt und retinales Blatt wachsen zu Beginn der Entwicklung interstitiell, indem in allen Bezirken die Zellen sich teilen. Mit fortschreitender Differenzierung beschränken sich in der Retina die Zellteilungen mehr und mehr auf den Bereich der fetalen Augenspalte und auf die peripheren Bezirke und schließlich nach Verschluss der fetalen Augenspalte auf die peripheren Bezirke. Das Wachstum erfolgt dann durch Apposition. Ähnlich scheint sich das Tapetum nigrum zu verhalten. Schließlich bildet der Grenzbezirk von pars caeca und pars optica eine dauernde Indifferenzzone (RABL 1898, 536; FISCHER 1898, 380; SCHAPER u. COHEN 1905, 376 ff.; FUJITA 1913, 358 und andere). Ergebnisse an Augenregenerationen bei *Triton* (FUCHS 1924, 144) und Befunde an Mißbildungen (FESSLER 1920, 194) lassen schließen, daß auch an der fetalen Augenspalte und sogar in der Umgebung der Sehnervenpapille (FUCHS 1924, 144) die Fähigkeit zur Gewebsneubildung erhalten bleibt. Offenbar sind es besonders die Umschlagsränder des Augenbeckens, die sich als Indifferenzonen erhalten, worin von SCHAPER u. COHEN (1905, 385) ein allgemeines Wachstumsprinzip gesehen wird.

Von der geschilderten Entwicklungsform des medullaren Teiles (*Tunica nervosa*) des Auges gibt es bei den verschiedenen Tierformen mehr oder weniger beträchtliche *Abweichungen*, von denen einige hier noch erwähnt seien. Die Augenblase wird bei den Teleostiern und Ganoiden (wie das Medullarrohr) nicht gleich als Blase, sondern als kompakte Knospe angelegt und entwickelt ihr Lumen sekundär unter Zellteilungen und Degeneration der zentral gelegenen Zellen durch Ausbildung einer Spalte (FRORIEP 1906, S. 171ff., VON SZILY 1922, S. 28, u. a.). Der Verschuß der Becherspalte ist bei den verschiedenen Wirbeltierklassen recht verschieden (VON SZILY 1922, S. 84—88 hier Näheres). Bei den Knochenfischen erfolgt er nur distal, proximal bleibt die Spalte dauernd offen. Bei den Amphibien verschmelzen die Ränder bis auf eine kleine Öffnung im Ciliarteil, durch welche die Gefäße eintreten, nahezu vollständig; äußeres und inneres Blatt trennen sich am Umschlagsrand. Ein kleiner Rest der fetalen Augenspalte soll sich bei Urodelen zudem noch in der unteren Iris finden (FISCHEL 1903a, S. 97). Die Vögel zeigen wohl eine Verschmelzung der Ränder, aber ohne sekundäre Trennung der Blätter, und ihre *Papilla nervi optici* erfährt eine keilförmige Verlängerung. Die Reptilien weisen eine Verwachsung und Spaltung der Schichten in ganzer Länge auf. Bei den Säugetieren erfolgt die Verschmelzung unter Abschnürung eines röhrenförmigen geschlossenen Schaltstückes am proximalen Ende der Becherspalte. — Bei den Fischen entsteht in der fetalen Augenspalte aus den Umschlagsrändern des primären Augenbeckers der *Musculus retractor lentis* (*Campanula Halleri*, VON SZILY 1922, S. 20), ein Accomodationsmuskel, der sich von dem ventralen Äquatorbereich der Linse zum distalen Ende einer in der fetalen Augenspalte sich erhebenden Leiste (*Processus falciformis*) zieht und durch seine Kontraktion die Linse der *Retina* nähert.

Schon bei der Betrachtung der Normalentwicklung zeigt sich, daß die Leistungen der medullaren Augenanlage hinsichtlich Formbildung und Differenzierung sehr groß sind. Die zytologische Leistung umfaßt verschiedene Pigment- und Nervenzellen, verschiedene Sinneszellen, Stützzellen und Muskelzellen.

C. Die Linse.

Die *ausgebildete Linse* (Abb. 1, S. 199) besteht aus der sehr elastischen glashellen homogenen Linsenkapsel, dem flachen einschichtigen, die Linse auf den distalen zwei Dritteln umfassenden Linsenepithel und der aus langen spindeligen Zellen aufgebauten Fasersubstanz, welche im proximalen Drittel die Linsenkapsel berührt und den Linsenkern bildet.

Die *normale Entwicklung der Linse* erfolgt stets von der Epidermis in dem von der primären Augenblase berührten Bezirk. Ihre Anlage findet sich nach VOGT (1929, 592) in der frühen *Gastrula* weit lateral vor bzw. über dem Vorderrand der präsumptiven Medullarplatte (Abb. 4 L). Im *Neurulastadium* ist sie noch nicht genau lokalisiert. v. UBISCH (1924 a, 4; 1924 b, 91—92, *Bombinator pachypus*) vermutet sie dicht lateral vom Medullarwulst ungefähr am Ende des ersten Keimdrittels, also ziemlich weit kaudal von der Augenanlage. Nach MANCHOT (1929, 706, Urodelen) und VOGT (1929, 593, *Bombinator pachypus*; 631, *Hyla*) soll sie aber lateral vor der Augenplatte liegen. Sicher liegt sie außerhalb

der Medullarplatte, also fern von der Anlage des Augenbechers. In welcher Weise später die Linsenplatte, die ja eine Verdickung der Epidermis bzw. ihrer Sinnesschicht darstellt, sich bildet, ob durch Zusammenrücken der Zellen oder durch Vermehrung derselben, ist noch nicht genau geprüft. SPEMANN (1905, 422) nimmt Vermehrung an, da sich in der Linsenplatte häufig Mitosen finden.

Bei der Betrachtung der Entwicklung der Linse folge ich der Darstellung von RABL (1898) und FRORIEP (1906). In der vom Augenbecher berührten Epidermis nehmen die Zellen der inneren Schicht (Sinnesschicht) hohe Zylinderform an (Abb. 2 a, S. 202). Dabei werden sie pigmentfrei (bei *Triton* ganz, bei Axolotl nahezu ganz), worin meines Erachtens die erste Differenzierung in Richtung Linse zu erblicken ist. Dann heben sie sich von der äußeren Schicht (Deckschicht) ab und schließen sich zum Linsenbläschen zusammen (Abb. 2 b). Dieses löst sich ganz von der Epidermis los und hat ursprünglich allseitig eine gleich starke Wandung. Sein proximaler Bezirk tritt jedoch bald in die Bildung der Linsenfasern ein (Abb. 2 c—f), wobei seine Zellen hochzylindrisch und durchsichtig werden, ihre Kerne verblassen und schließlich absterben. Die so entstandenen Linsenfasern bilden den zentralen Bezirk der Linse, die „Zentralfasern“. Sie sind etwas verschieden gestaltet und ohne regelmäßige Anordnung. Der Faserkern wird umfaßt von dem Linsenepithel, das auf der proximalen Hälfte der Linsenblase kontinuierlich in den Faserkern übergeht. Die weitere Bildung von Fasern und damit das *Wachstum der Linse* erfolgt ausschließlich aus dem Epithel an der Übergangszone in den Faserkegel. Es entstehen hier nacheinander die Übergangsfasern, Hauptfasern und Randfasern. Die Zellen werden dort langzylindrisch, legen sich um und fügen sich der Fläche des Faserkegels an; dabei strecken sie sich solange, bis sie distal und proximal auf die Fasern der Gegenseite stoßen. Ihre Länge nimmt daher mit der Größe des Linsenumfangs stetig zu und ist ungefähr gleich dem jeweiligen halben Linsenumfang. Der quer zu ihrer langen Achse gelegte Schnitt hat die Form eines ganz flachen Rechtecks oder Sechsecks, wobei die breiten Seiten tangential dem Linsenkörper aufliegen. Die Fasern sind in den peripheren Hauptbezirken der Linse (Hauptfasern) sehr regelmäßig geordnet. Indem sie sich entlang den Radien, besser Meridianebenen, der Linse übereinanderschichten, entstehen „Radiärlamellen“, die der Linse ungefähr den Bau einer Apfelsine geben (Abb. 5 c *Rl*). Die ungeordneten Zentralfasern (*Zf*) schließen peripherwärts mittelst der mehr und mehr sich radiär ordnenden Übergangsfasern (*Üf*) an die Radiärlamellen an. Der Zusammenschluß der Linsenfasern in Radiärlamellen ist zurückzuführen auf die Ordnung der Epithelzellen im Bereich der Randzone (Abb. 5 b). Die Zellen des Epithels sind nämlich in der distalen Hälfte der Linse ohne besondere Ordnung; im Bereich der Übergangszone fügen sie sich zu sehr regelmäßigen meridional gestellten Reihen zusammen (Meridionalreihen, Abb. 5 b *M*). In

diesen Reihen differenzieren sich fortlaufend die am weitesten proximal gelegenen zu Linsenfasern, fügen sich dem Faserkern zu, und die nächsten Epithelzellen rücken nach. Dabei bleiben die Zellen einer Reihe naturgemäß in derselben Meridianebene. Mit dem fortschreitenden Wachstum der Linse werden die Meridionalreihen und damit die Radiärlamellen etwas breiter. Sie werden aber auch zahlreicher, indem sich am

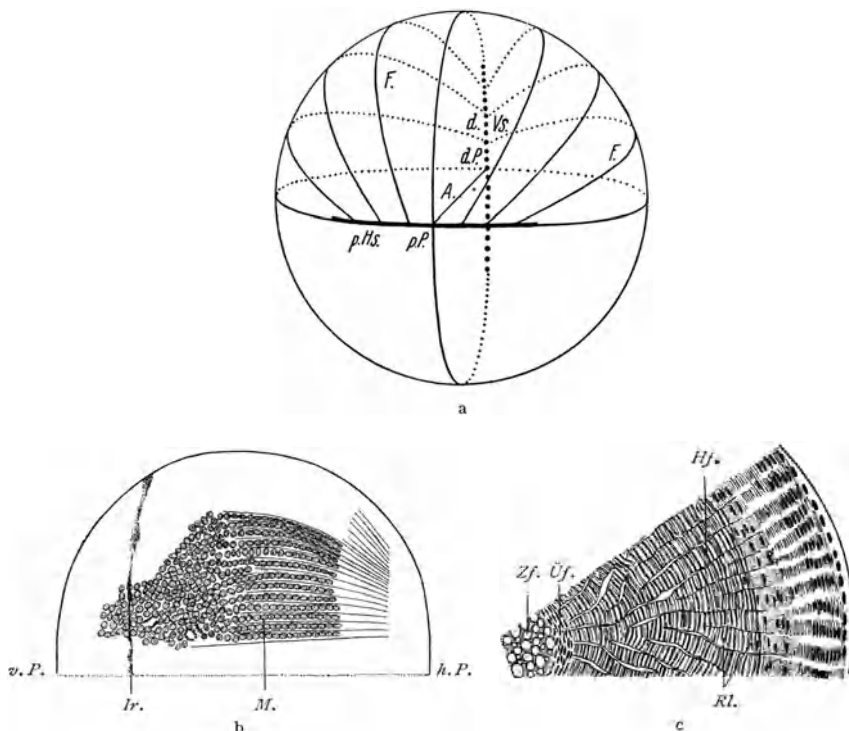


Abb. 5. a Schema des Faserverlaufs in der Linse (speziell der Selachier). Blick von hinten (proximal) schräg. *A.* Achse; *d.P.* distaler Pol; *d.Vs.* distales Vertikalseptum; *F.* Fasern; *p.Hs.* proximales Horizontalseptum; *p.P.* proximaler Pol. Die Fasern ziehen vom proximalen nach dem distalen Septum. (Nach RABL 1898, 526 gezeichnet.) b Linse einer etwa 6 cm langen Larve von *Triton cristatus*. Achse von links nach rechts, doch vorderer Pol (*v.P.*) links etwas unter der Papierebene liegend. Anordnung der Zellen des Linsenepithels vor dem Äquator ungeordnet, hinter demselben meridionale Reihen bildend. *h.P.* hinterer Pol; *Ir.* Irisrand; *M.* Meridionalreihe; *v.P.* vorderer Pol. (RABL 1898, Tafel 31, Abb. 5.) c Äquatorialschnitt durch Linse einer etwa 6 cm langen Larve von *Triton cristatus*. *Hj.* Hauptfasern; *Üf.* Übergangsfasern; *Zf.* Zentralfasern; *Rl.* Radiärlamellen. (RABL 1898, Tafel 31, Abb. 9.)

distalen Ende der Reihe neue anlegen. Bei Äquatorialschnitten durch die Linse springt die Linsen substanz entlang den Grenzen der Radiärlamellen. Die Fasern der Epithelgrenze bilden die Randfasern. Der Zusammenschluß der Faserenden erfolgt nicht, wie bei ganz regelmäßiger Bildung zu erwarten wäre, in der Achse der Linse, sondern an zwei Nähten oder Septen, deren eine in der proximalen, die andere in der distalen

Linsenhälfte sich befindet (Abb. 5 a, *p.Hs.*, *d.Vs.*). Die proximale liegt frontal, die distale vertikal, beide stehen aufeinander senkrecht. Die Fasern verlaufen nun zwischen den beiden Reihen derart, daß jeweils ein polnaher Punkt des einen Septums mit einem polfernen des anderen verbunden wird. Dies ist in der Abb. 5 a schematisch dargestellt. Die Produktion der Zellen, welche für die fortlaufende Neubildung der Fasern notwendig sind, erfolgt durch mitotische Teilung der Linsenepithelzellen etwas vor den Meridianreihen; sie dauert mindestens bis zum ausgewachsenen Zustand an. Die strukturlose dünne Linsenkapsel wird von manchen Forschern als Abscheidungsprodukt des Linsenepithels (z. B. KESSLER 1877, 52; DE WAELE, RABL, FISCHER 1900 a, 34; SEEFELDER 1930 b, 499 und andere), von anderen als strukturlose Membran einer die Linse schon früh umgebenden Mesodermlamelle (SCHOEDEL) aufgefaßt (Lit. siehe ECKER-GAUPP 1904, 870).

Wenn auch die Entwicklung der Linse des Wirbeltierauges im allgemeinen in der geschilderten Weise verläuft, finden sich im einzelnen doch eine große Zahl von *Besonderheiten*, von denen hier noch einige erwähnt seien. Der Zeitpunkt des Erscheinens der Linsenverdickung ist schon bei nahe verwandten Tieren recht verschieden. Beim Axolotl findet sich z. B. die erste Linsenverdickung im Embryo mit 24 Urwirbeln, bei *Triton* im Embryo mit 16. Abgeschnürt wird das Linsenbläschen beim Axolotl im Stadium mit 35 bis 36 Urwirbeln, bei *Triton* im Stadium mit 22 Urwirbeln (RABL 1898, 539 bis 540). Das Linsenbläschen besitzt, wie geschildert, in den meisten Fällen ein klares Lumen, es kann aber auch kompakt sein und das Lumen erst sekundär anlegen (Selachier). Wir treffen hier auf Verhältnisse, wie sie von der Bildung des Neuralrohrs und der Augenblase bekannt sind. Nach dieser Erfahrung wird man das Lumen nicht als notwendige Eigenschaft einer Linsenanlage auffassen dürfen. Die geschilderte Bildungsweise, bei der zum Linsenbläschen nur die untere Epidermisschicht (Sinnesschicht) verwendet wird und ein bedecktes Linsenbläschen entsteht, findet sich bei den Fischen, Ganoiden und Amphibien; bei den übrigen Wirbeltieren (Selachier, Reptilien, Vögel, Säugetiere) und beim Menschen sind Deck- und Sinnesschicht nicht geschieden, und es geht die ganze Epidermis in die Bildung des Linsenbläschens ein, wobei ein offenes Bläschen entsteht. — Die Ausbildung der Linsen naht unterliegt auch beträchtlichen Schwankungen. Strichförmig ist und bleibt sie bei den niederen Wirbeltieren und bei den Leporiden von den Säugetieren (RABL 1900, 30). Sie kann aber dabei in der Größe beträchtlich verschieden sein. Wesentlich kürzer als auf der Abbildung (etwa = $\frac{1}{3}$ Äquatordurchmesser) ist sie bei den Anuren, und bei *Triton* fehlt sie offenbar vollständig (RABL 1898, 550). Bei den übrigen Säugetieren ist sie nur im embryonalen Leben strichförmig und wird später durch Knickung der strichförmigen Erstanlage und durch Ausbildung neuer radiärer Äste komplizierter. Beim ausgewachsenen Menschen ist sie z. B. neunstrahlig sternförmig. — Die Anzahl der Fasern ist bei den Linsen der verschiedenen Tierarten sehr verschieden, bei derselben Tierform jedoch innerhalb einer gewissen Variationsbreite konstant. Zählungen der einzelnen Fasern lassen sich jedoch schwer durchführen. Dagegen ist die Zahl der Radiärlamellen auf äquatorialen Schnitten sicher zu bestimmen. Auch diese sind in ihrer Zahl für jede Tierform charakteristisch. So besitzt z. B. *Triton cristatus* (erwachsen) 98 bis 103, *Siredon pisciformis* (25 cm lang) 154, *Salamandra maculosa* 216—224,

Hyla arborea 529, *Bufo variabilis* 591, *Rana esculenta* 705, *Rana fusca* 916, Eidechse 114—128, Blindschleiche 93—102, Eichhörnchen 1286—1332, Katze 3411—3623 usw. (RABL 1898, 560 und 1900, 129). — Besonders auffällige Verschiedenheiten treten auch bei der Ausbildung der Randfasern auf. Diese können allmählich und ohne Besonderheiten in die Faserkerne übergehen, wie oben für die Amphibien geschildert wurde, oder sie bilden einen besonderen Ringwulst, indem sie sich stark ausbilden und vor dem Umschlagsrand sich senkrecht zur Oberfläche des Faserkernes einstellen (Reptilien ohne Schlangen, Vögel). — Weitere Unterschiede finden sich in der Anordnung der Zentralfasern, der Breite der Radiärlamellen, der Dicke und dem Ansatz des Linsenepithels, der Biegung der Vorder- und Hinterfläche usw. In chemischer Hinsicht sind die Linsen der verschiedenen Tiere sehr ähnlich; sie verlieren mit fortschreitender Differenzierung zu Linsenfasern ihre Art-spezifität (VON SZILY 1911), wofür offenbar auch die positiven Ergebnisse der hetero- und xenoplastischen Transplantation von WIESNER (1923, Fische und Amphibien) sprechen.

Daß alle diese Differenzen in innigem Zusammenhang mit den biologischen Bedürfnissen der Tiere stehen, braucht hier nicht besonders hervorgehoben zu werden. Für den Entwicklungsphysiologen bilden sie wertvolle Kriterien bei der Hetero- und Xenoplastik und bestimmte Anhaltspunkte bei der Ermittlung von Kriterien für die Linse überhaupt. So scheint mir, daß die Einschichtigkeit des Epithels, das Lumen der Linsenbläschen und die Abkunft allein von der Sinnesschicht nicht als notwenige Eigenschaften für Linsenanlagen aufzufassen sind. Untrügliche Kriterien sind für die Linse in ihrer Form und histologischen Differenzierung nach Ausbildung der Linsenfasern gegeben. Früher gestatten ihre Pigmentfreiheit (bei Urodelen), ihre Lagebeziehung zur Epidermis und zum Augenbecher und ihre Form zusammengenommen meist auch ein zuverlässiges Urteil.

Die Linse ist ein klar geformtes, klar differenziertes, polar- und bilateral symmetrisch gebautes Gebilde von einer bestimmten genau meßbaren Größe. Sie läßt drei gut gegeneinander abgesetzte Organisationsstufen erkennen; das Stadium der Ektodermverdickung, das des geschlossenen Bläschens und schließlich das Stadium der Linse mit Epithel und Faserkern. Sie steht in klaren morphologischen und funktionellen Beziehungen zu den umliegenden Geweben. Wie kaum ein zweites Organ eignet sie sich zur experimentellen Analyse der Determinationsvorgänge.

D. Der Glaskörper (Corpus vitreum).

Der Glaskörper füllt die Höhlung der hinteren Augenkammer und umfaßt mit seiner Linsengrube den proximalen Teil der Linse. Er enthält ein sehr feines Faserwerk (Stroma vitreum), eine Flüssigkeit (Humor vitreus) und eine ihn ganz umschließende, der Retina eng anliegende, feine Haut (Membrana hyaloidea). Fixe Zellen und Gefäße (Arteria hyaloidea, Venen, Kapillaren) liegen in der Membrana hyaloidea. Außerdem sind Leukozyten und größere granuläre Zellen vorhanden.

Die *Entwicklung des Glaskörpers* ist umstritten. Für seine Bildung kommen die Retina, die Linse, das an der fetalen Augenspalte einwuchernde Mesenchym und die Blutgefäße mit ihrem Inhalt in Betracht. Alle diese Elemente könnten einzeln oder in verschiedener Kombination beteiligt sein. Zieht man eine kombinierte Entstehung in Erwägung, so ergibt die Annahme, daß die Komponenten hinsichtlich der Zeit, des Maßes und der Art ihrer Mitwirkung verschieden sind, eine große Anzahl von Bildungsvariationen. Die meisten Forscher messen der Retina allein oder der Retina in Kombination mit den anderen Faktoren große Bedeutung für die Entstehung des Glaskörpers bei, wobei der pars caeca wieder besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird (Literatur siehe bei KALLIUS 1903; VON SZILY 1908, 654; BECKWITH 1927; SEEFELDER 1930 b, 493).

Zur Bildung des Glaskörpers bringt BECKWITH (1927, 245—248, *Amblystoma*) einen experimentellen Befund. Sie macht die Beobachtung, daß linsenlose Augen, welche nach Ersatz des Linsenektoderms durch ortsfremdes Ektoderm entstehen, häufig gefaltete Wände aufweisen und stets ohne Glaskörper sind. Dies führt sie zu der Vermutung, daß die Linse bei der Glaskörperbildung von irgend welchem Einfluß sei. Sichere Schlüsse läßt der Befund freilich nicht zu.

E. Die Tunica vasculosa (Chorioidea, Corpus ciliare, Iris) und die Tunica fibrosa (Sclera).

Die *Chorioidea* liegt dem ektodermalen Augenbecher dicht auf. Sie ist von außen betrachtet, tief schwarz und läßt drei Teile: Lamina vasculosa, Lamina chorio-capillaris und Lamina basalis unterscheiden, von denen die beiden ersten die Gefäße und Kapillaren führen, die letzte als dünne glänzende homogene Haut nach innen abschließt.

Das *Corpus ciliare* (Strahlenkörper) bildet die Fortsetzung der Chorioidea an der Basis der Iris. Es ist innen bekleidet durch die beiden Epithelien des medullären Augenbeckers (Retina und Pigmentepithel) und bildet eine kranzförmige verdickte Zone (Corona ciliaris) die proximal durch eine schmale zirkuläre Rinne (Orbicularis ciliaris) begrenzt wird und radiäre nach innen vorspringende Falten aufweist. Diese (Processus ciliares) setzen sich, allmählich auslaufend, auf die Innenseite der Iris fort. Der Ziliarkörper enthält den als Akkomodationsmuskel funktionierenden Musculus ciliaris. Zwischen dem Corpus ciliaris und der Linse ist das Strahlenbändchen (Zonula Zinii, Zonula ciliaris) gespannt, das wohl eine Bildung der pars ciliaris retinae darstellt (RABL 1900, 28; KALLIUS 1903, 357). Bei Urodelen ist das Corpus ciliare nur andeutungsweise entwickelt (FISCHEL, Salamanderlarven, 1900 a, 30; FUJITA, *Triton*, 1913, 358). Die Larven von Anuren haben noch keinen Ziliarkörper und keine Zonulafasern (PETERSEN 1924, 649).

Die stark pigmentierte dünne *Iris* zeigt von proximal nach distal betrachtet erst die beiden schon beschriebenen Epithelien des primären

Augenbeckers, dann das Stroma iridis mit Bindegewebe, Pigment, Gefäßen und dem ectodermalen (HERZOG 1902, nach ECKER-GAUPP 1904, 3. Abt., 804) Musculus sphincter pupillae und schließlich das nach vorn abschließende Endothel. Der Musculus dilatator pupillae ist bei Fröschen noch fraglich. Mit der Cornea ist die Iris durch das Ligamentum pectinatum iridis verbunden.

Die *Sclera* bildet eine dicke bindegewebige Hülle des Bulbus, an der man eine innere, proximal mit Knorpeln versehene, Lage von den äußeren festen fibrillären Schichten unterscheiden kann. Distal geht die Sclera über in die Cornea (siehe Abschnitt F), mit deren mesodermalem Teil zusammen sie die Tunica fibrosa bildet.

Die *Anlage der mesodermalen Teile des Auges* befindet sich in der frühen Gastrula wahrscheinlich dorsal dicht neben der Mediane zwischen dem Urmund und der unteren Grenze der präsumptiven Chorda (Abb. 4, S. 206). Sie gelangt erst während der Gastrulation in die Nachbarschaft der Anlage des Augenbeckers und liegt dann wahrscheinlich im Urdarmdach.

Die *Entwicklung der mesodermalen Elemente* Chorioidea, Sclera, Corpus ciliare und Stroma iridis vollzieht sich durch Anlagerung der benachbarten Mesodermzellen mit Gefäßen an den ectodermalen Augenbecher. Ihre Ausbildung beginnt nach der embryonalen Entwicklung, ihre Hauptmasse entsteht jedoch erst ziemlich spät.

Mit der *Herkunft des mesodermalen Augenpigments* in der Iris und Chorioidea befassen sich einige experimentelle Arbeiten. Eine kurze Notiz von UHLENHUTH (1913 b, 352—353) betrifft die *Entstehung des Irispigments*. Das Auge von *Salamandra maculosa* zeigt im Larvenstadium einen gelben Pigmentring in der Iris, der bei der Metamorphose verschwindet, d. h. durch schwarzes Pigment verdeckt wird. Bei *Triton* bleibt er auch nach der Metamorphose erhalten. Die Frage ist: kommt während der Metamorphose das Pigment von der Umgebung, oder wird es in der Iris neu gebildet? Heterotop transplantierte Salamanderaugen auf *Triton* zeigten bei der Metamorphose auch den Farbwechsel. Später wurde die Frage von KOPPANYI (1923, 76 ff.) aufgegriffen. Er fand, 1. daß larvale Salamanderaugen in die Orbita des wenig pigmentierten erwachsenen *Triton taeniatus* verpflanzt, nach 1 Monat ihr Irispigment wie normal entwickeln, 2. daß die Augen von *Triton taeniatus*, in die metamorphosierte *Salamandra maculosa* transplantiert, den Irisring wie normal nicht melanisieren und 3. daß die Augen von *Triton taeniatus* und die des schwarzen *Siredon pisciformis* auf dem weißen pigmentlosen *Siredon pisciformis* ihr Pigment entwickeln. Das Irispigment entsteht also offenbar in der Iris selbst. — Die Transplantation in den albinotischen *Siredon pisciformis* wirft auch ein Licht auf die *Entstehung des Chorioideapigments*. Das Auge der albinotischen Form hat nämlich in der Chorioidea keine Melanophoren. Implantierte Augen von *Triton taeniatus* und vom schwarzen *Siredon*

werden nun auf dem Albino keine Albinoaugen, sondern bilden bzw. behalten ihr Chorioideapigment. Offenbar entsteht dieses ebenfalls autochton. In gleicher Richtung deutet der Befund, daß die in der Chorioidea unpigmentierten Augen vom albinotischen *Siredon* auf dem schwarzen Axolotl eine pigmentierte Chorioidea entwickeln, obgleich die mitverpflanzte Haut unpigmentiert bleibt. Freilich ist die Pigmentbildung in der Chorioidea recht überraschend. Ob dabei eine Einwanderung von Gefäßen mit Pigment vom Wirt oder eine physiologische Umänderung des verpflanzten Chorioideagewebes stattfindet, ist noch ungewiß. Für die zweite Auffassung spricht vielleicht, daß das Auge vom schwarzen Axolotl auf dem albinotischen sein Chorioideapigment behält.

F. Die Cornea.

Die fertige durchsichtige Cornea des Frosches setzt sich aus fünf verschiedenen Schichten zusammen (ECKER-GAUPP 1904, 3. Abt., 778), die in distal-proximaler Reihenfolge betrachtet werden sollen. 1. Das vordere Hornhautepithel ist die Fortsetzung der Epidermis bzw. des Epithels der Conjunctiva. Seine Zellen sind unpigmentiert. Bei Larven (*Salamandra maculosa*, FISCHEL 1900 a, 251) ist es am Rand bzw. ganz mit feinen Wimpern bedeckt. Zur Zeit der Metamorphose geht die Bewimperung verloren. Es ist mehrschichtig und gewinnt während der larvalen Entwicklung an Mächtigkeit. 2. Die Lamina elastica anterior bildet eine dünne, sehr dichte, der Substantia propria ähnliche, fibrilläre Schicht. 3. Die sehr mächtige Substantia propria ist aus zelligen Elementen, zu Bündeln geordneten Fibrillenlamellen, faseriger Interzellulärsubstanz und Kittsubstanz aufgebaut. 4. Die Lamina elastica posterior (Membrana Descemeti) bildet eine homogene elastische Membran. 5. Das Endothel der vorderen Augenkammer kleidet diese mit flachen, zu einer Schicht geordneten, großen Zellen aus.

Von diesen Elementen stammen das äußere Corneaepithel (1) von der embryonalen Epidermis, die Lamina elastica posterior (4) und das Endothel der vorderen Augenkammer (5) von dem Bindegewebe der Iris bzw. des Winkels der vorderen Augenkammer. Die Herkunft der Lamina elastica anterior (2) und der Substantia propria (3) wird verschieden angegeben. Nach HARMS (1923) und seinem Schüler GIESBRECHT (1925, hier Lit.) leiten sie sich von der Cutis (Tunica propria cutanea), von der Subcutis (Tunica propria subcutanea) und von der Sclera (Tunica propria sclerotica) ab. SEEFELDER (1930 b, 502, Mensch) läßt sie aus sich selbst heraus als cutanea entstehen, eine Beteiligung der Sclera hält er nicht für erwiesen.

Die Anlage der Cornea hat in frühen Entwicklungsstadien dieselbe Lage wie die Linse (s. Abb. 4 L, S. 206). Ihre Entwicklung beginnt nach der Linsenabschnürung; dabei werden ihre Zellen pigmentfrei, und es unter-

bleibt die Einlagerung von Pigmentzellen. Im Larvenleben ist die Cornea nur dünn, gewinnt aber dann, besonders bei der Metamorphose, stark an Mächtigkeit. Bei den Anurenlarven (WACHS 1920 a, 150; HARMS 1923;

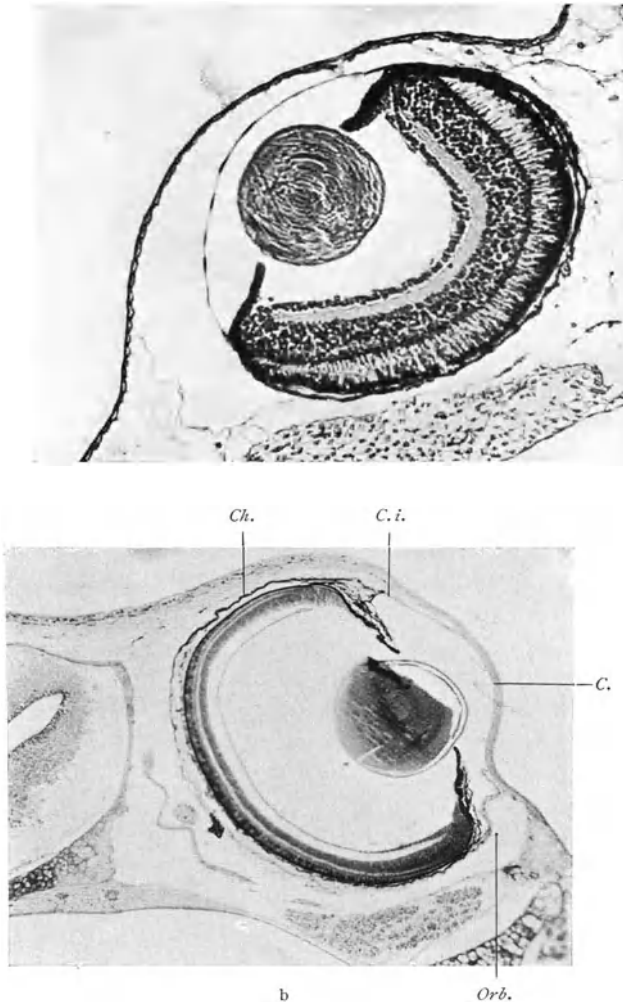


Abb. 6. Querschnitte durch die Augen zweier Froschlarven. a *Rana esculenta* vor der Metamorphose, äußere und innere Cornea noch getrennt. b *Rana fusca* in Metamorphose, I Vorderbein hervorgetreten. Innere Cornea an äußere angelegt. C. Cornea; Ch. Chorioidea; C.i. innere Cornea (*Membr. Descemeti*, PETERSEN); Orb. Orbitahöhle. (PETERSEN 1924, Abb. 5 und 6.)

PETERSEN 1924; GIESBRECHT 1925) und bei auf schlammigem und felsigem Grund lebenden Fischen (HARMS 1923; GIESBRECHT 1925, hier Lit.) ist die Cornea in eine äußere Cornea (Brille) und eine innere Cornea gespalten (Abb. 6 a). Der Spalt setzt sich direkt in die Orbitahöhle fort, so daß der Augenbecher mit seiner inneren Cornea sich unter der fixierten

äußeren bewegt. Die innere Cornea wird von PETERSEN (1924) als Membrana Descemeti aufgefaßt. Nach GIESBRECHT (1925) geht der Spalt durch die Tunica propria subcutanea; die innere Cornea würde demnach die Anlagen der Tunica propria sclerotica, der Lamina elastica posterior und des inneren Endothels umfassen. Bei der Metamorphose verwächst die innere Cornea mit der äußeren gleichzeitig mit der Ausbildung der Conjunctivaltaschen und der Augenlider (Abb. 6 b). Bei Urodelenlarven ist der Spalt nicht vorhanden. Da die Cornea erst mit der Metamorphose die Beweglichkeit erlangt, ist das larvale Auge der Urodelen ziemlich unbeweglich (PETERSEN 1924; GIESBRECHT 1925).

G. Die Gefäße und axialen Gebilde.

Der Bulbus wird von der Arteria ophthalmica mit Blut versorgt; sie gibt proximal der Eintrittsstelle des Nervus opticus in das Auge die beiden Ciliararterien ab, welche zur Chorioidea laufen, zieht dann zum ventralsten Punkt des Corpus ciliare, spaltet die beiden Irisarterien ab und tritt mit ihrem Endast ins Augennere als Arteria hyaloidea. Der Abfluß des Bluts erfolgt aus dem Innern durch die Vena hyaloidea, aus der Bulbuswand, speziell der Chorioidea, durch den ventralen Venenstern, der das Blut der größeren ventralen Hälfte sammelt und der Vena bulbi superior, deren Gebiet die kleinere dorsale Hälfte bildet. Vena hyaloidea und ventraler Venenstern vereinigen sich proximo-ventral zur Vena ophthalmica.

Die Arteria ophthalmica tritt schon frühzeitig auf und zieht als Gefäß vom proximalen Ende der fetalen Augenspalte durch den Augenbecher zum distalen. Dabei gibt sie einen später obliterierenden Zweig ab, der dorsalwärts zieht und den Becher distal zwischen Linse und Augenbecher verläßt. Beim Verschuß der fetalen Augenspalte verschiebt sich die Eintrittsstelle des Gefäßes ventral gegen das Corpus ciliare (Frosch, ECKER-GAUPP 1904, 3. Abt., 793, 870).

Im Bereich des Sehnerveneintritts und der fetalen Augenspalte entwickeln sich bei den verschiedenen Wirbeltieren noch die *axialen Gebilde* in verschiedener Form und von verschiedenem Ursprung. Es sind sekundäre Bildungen, die stark durchblutet den Druckausgleich regeln. Bei den Fischen ist es eine Leiste (Processus falciformis), bei den Selachiern ein Wulst oder Stiel, bei den Reptilien ein Zapfen oder Polster und bei den Vögeln ein Fächer (Kamm, Pecten, Marsupium) (FRORIEP 1906, 249 ff.; VON SZILY 1922, 4 und 16). Sie werden teils vom Ectoderm (Fächer), teils vom Mesoderm (Leiste, Zapfen und Polster) abgeleitet (VON SZILY 1922, 73 und 102). Dazu kommt bei den Fischen der Musculus retractor lentis (Campanula Halleri), welcher eine Bildung des Ectoderms darstellt (NUSBAUM 1901, siehe ECKER-GAUPP 1904, Abt. 3).

H. Die Hilfsorgane (Augenmuskeln, Orbita, Conjunctiva, Augenlider und Nickhaut, Tränenapparat).

Augenmuskeln. Zur Bewegung des Auges dienen (beim Frosch) folgende Muskeln: a) Vier gerade Muskeln: M. rectus superior, inferior, medialis, lateralis. Sie entspringen hinten innen an der Orbita. b) Zwei schiefe Muskeln: M. obliquus superior und inferior, die vorn innen an der Orbita entspringen und dorsal bzw. ventral am Bulbus ansetzen. Die geraden und schiefen Muskeln bewirken die Drehung des Auges. c) Der dreiteilige Musc. retractor bulbi. Wie die vier geraden Muskeln entspringt er hinten innen an der Orbita und strahlt kegelförmig gegen den Bulbus aus, wobei der Retractor innen im Kegel liegt und außen von den vier geraden Muskeln überlagert wird. Dazu kommt noch d) der Musculus levator bulbi. Er liegt größtenteils in der die Ventralseite der Orbita bildenden Membrana orbito-temporalis, inseriert nicht am Bulbus selbst, sondern trägt denselben wie eine Hängematte. Seine Kontraktion bewirkt die Hebung des Bulbus (vgl. Abb. 29a, S. 301),

Orbita. Die Augenhöhle bildet beim Frosch den vorderen Teil der einheitlichen Orbitotemporalhöhle, deren hinterer Teil von den Musc. pterygoideus und temporalis und der Fascia praetemporalis eingenommen wird. Diese bilden also die caudale Wand der Orbita. Die mediale wird von der Schädelseitenwand (Ethmoideum, Frontoparietale) dargestellt, die vordere von der knorpeligen Hinterwand der Nasenkapsel (Planum antorbitale). Im Dach der Orbita liegt nur die Kopfhaut, vom Auge durch zwei übereinander gelegene Sinus, die ihrerseits durch eine Membran getrennt sind, isoliert. Der Boden ist häufig muskulös als Membrana orbitotemporalis mit dem schon erwähnten Musculus levator bulbi; die distale Öffnung wird durch einen fibrösen Ring (Annulus fibrosus periorbitalis) eingeengt.

Conjunctiva, Augenlider und Nickhaut. Die Conjunctiva bildet die Verbindung des Augapfels mit den Lidern. Sie setzt sich an die Sclera in einem eventuell besonders pigmentierten Ring proximal der Iris an, überbrückt die spaltenartige Rinne zwischen Sclera und Orbitawand und kleidet dann die Lider innen aus. Die von ihr begrenzten Taschen nennt man Conjunctivaltaschen. Die Conjunctiva wird im allgemeinen von Haut gebildet. Sie ist dünner, drüsenärmer und pigmentärmer als die normale Haut.

Das obere und untere Augenlid bilden beim metamorphosierten Frosch je eine kurze unbewegliche Falte, die rostral und caudal spitzwinklig aufeinander zulaufen. Unter dem oberen liegt eine einfache schmale Conjunctivaltasche. Hinter dem unteren Lid befindet sich eine ziemlich breit ausgeweitete Rinne, die von Conjunctiva ausgekleidet ist und die zurückgezogene Nickhaut beherbergt.

Die Nickhaut bildet eine zur feinen Lamelle ausgezogene Falte der

hinteren Wand des Augenlids. Im ausgezogenen Zustand bedeckt sie das Auge nahezu vollständig; beim Zurückziehen wird sie zur Doppelfalte zusammengeslagen. Beiderseits wird sie von einem geschichteten Plattenepithel, das eine dünne Bindegewebslamelle einschließt, bedeckt. Die Nickhaut ist durchsichtig und arm an Pigment und Drüsen (Einzelheiten siehe bei ECKER-GAUPP 1904, 3. Abt., 883 ff.).

Bei den Amphibien entwickelt sich der Lidapparat erst bei der Metamorphose. Bei Larven geht die Cornea direkt über in die Kopfhaut. Bei *Salamandra maculosa* fand FISCHEL (1900 c, 243 ff.) die ringförmige Übergangszone bewimpert. Da die Conjunctiva fehlt, ist die Cornea unbeweglich. Bei Anuren wird die Beweglichkeit, wie oben erwähnt, durch die Spaltung der Cornea erreicht. Bei Urodelen wird das Gesichtsfeld der unbeweglichen Augen durch starkes Hervorstehen derselben erweitert (PETERSEN 1924, 635). Die Lidfalte erhebt sich zuerst cephal (bei Anuren mit dem Durchbruch der Vorderbeinchen) und umfaßt allmählich caudalwärts fortschreitend die Cornea. Dabei wächst sie ventral schneller und kräftiger als dorsal (GIESBRECHT 1925). Die Nickhaut legt sich nach LINDEMAN (1929) kurz vor der Metamorphose als eine kleine Gewebemasse in der Haut am vorderen Rand der Orbita an und wächst während der Metamorphose am ventralen Rand der Orbita entlang (vgl. S. 302).

Tränenendrüsensapparat. Beim Frosch wird zum Tränenendrüsensapparat die HARDERSche Drüse und der Tränenansengang gerechnet. — Die HARDERSche Drüse liegt im medialnasalen Winkel der Orbita und mündet einmal im vorderen Winkel des Conjunctivalsacks und weiterhin meist mittelst eines Ausführganges ventral im Conjunctivalsack aus. — Der Tränenansengang führt von der Mitte des unteren Lidrandes subcutan nach vorn zum Cavum medium der Nasenhöhle. An beiden Enden trägt er eine Mündung. Er entsteht, wenn die Verknorpelung in der Nasenkapsel einsetzt, als eine streifenförmige Verdickung der untersten Epidermisschicht und schnürt sich, vorn beginnend, allmählich von der Epidermis ab, wobei jedoch an den Enden die Verbindung bestehen bleibt (BORN 1883, nach ECKER-GAUPP 1904, 3. Abt., 882).

III. Kausale Analyse der Augenentwicklung.

A. Die Determination des ectodermalen Augenbeckers.

1. Amphibien.

a) Zeitpunkt der Determination des ectodermalen Augenbeckers.

Über den Zeitpunkt der Determination geben Defekt-, Transplantations- und Isolationsversuche Auskunft. Eine systematische Untersuchung mittelst der Transplantation liegt von MANGOLD (1928 a, 175, 1929 a, 638, 670) vor. Er transplantierte die präsumptive Gehirnplatte mit der Augenanlage bei *Triton taeniatus*, *alpestris* und *cristatus* aus ver-

schieden alten Gastrulen und Neurulen ohne Urdarmdach in das Blastocöl junger Gastrulen. Das Transplantat gelangte während der Gastrulation ventral zwischen die Wirtsepidermis und das Mesoderm. Augen differenzierten sich aus Transplantaten der mittleren, späten und beendeten Gastrula und der Neurula. Die Transplantate aus der beginnenden Gastrula zeigten keine Augen und kein Neuralrohr. Das jüngste Transplantat, das ein Auge lieferte, stammte aus einer *alpestris*-Gastrula mit mittelgroßem Dotterpfropf. Es war zur Zeit der Operation vollständig vom Urdarmdach unterlagert. Gebildet wurde ein schöner normal geformter Augenbecher mit Pigmentepithel und Retina ohne fetale Augenspalte mit einer harmonisch großen in der überlagernden *taeniatus*-Epidermis induzierten Linse (MANGOLD 1928 a, Detprobl. I, Abb. 11 und 12; 1929 a, 637—641). Die Transplantate der Gastrula lieferten nicht in allen Fällen Augen; größtenteils entwickelten sie sich ortsgemäß zu Epidermis. Die Zuverlässigkeit, mit der Augen gebildet wurden, wuchs mit dem Alter des Transplantats zur Zeit der Operation. Sie ist vollständig mit Beginn der Neurulation, wenn die Medullarplatte sich abgrenzt. Daraus läßt sich schließen, daß vor dem Beginn der Neurulation die Determination der Augenanlage labil ist und während der Gastrulation sich allmählich festigt, um im Neurulastadium endgültig zu werden. Daß in den Gastrulastadien die Determination der Medullarplatte keine endgültige ist, sondern nur labil sein kann, wissen wir schon seit den Schnü- rungsversuchen und besonders den ersten Transplantationen von SPERMANN (1901 c—1903 a, 1918, 1921 a), die zeigten, daß präsumptive Epidermis und Medullarplatte sich gegenseitig vertreten können (vgl. MANGOLD, Detprobl. I, S. 157).

Über den Beginn der labilen Determination läßt sich noch nichts Sicheres aussagen. Möglich ist, daß in dem geschilderten Experiment von MANGOLD determinierende Umgebungseinflüsse die Augenentwicklung verhindert haben. Auch wurde die histologische Leistung der Transplantate nicht so genau untersucht, daß die Bildung kleiner Fragmente von Augengewebe in früheren Stadien völlig ausgeschlossen werden kann. Mehr Aussicht auf Erfolg bietet eine andere Methode, welche einer vollkommenen Isolation sich nähert und neuerdings von HOLT-FRETER (1925, 1929 a, b), DÜRKEN (1925, 1926), KUSCHE (1929) und BAUTZMANN (1929 a) angewandt wird. Sie besteht in der Transplantation des embryonalen Materials in die Lymphräume und Leibeshöhle (HOLT-FRETER), die Orbita (DÜRKEN, KUSCHE) und in Epidermissäckchen (BAUTZMANN) älterer Larven. HOLT-FRETER teilt mir unter Vorbehalt mit, daß ihm unter sehr vielen Fällen ein Transplantat aus dem animalen Feld der beginnenden Gastrula anscheinend Tapetum und Retina (?) geliefert hat. Dies deutet daraufhin, daß auch schon in der frühen Gastrula dem animalen Material die Fähigkeit, Zellen des Auges zu differenzieren, innewohnt; ob sie auf die Augenanlage allein beschränkt ist, werden wei-

tere Versuche zeigen. Jedenfalls ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die labile Determination sich in das Stadium der beginnenden Gastrula und in noch frühere Stadien hinein erstreckt. Die Frage berührt sich hier eng mit der nach Determination der Medullarplatte, über die im Determinationsproblem I, S. 156ff. berichtet wurde.

Einige positive Ergebnisse für unsere Frage erzielte auch BAUTZMANN (1929 a, 12—14) mit seiner Züchtung in Hautsäckchen. Transplantate aus *Bombinator*-Keimen mit mittelgroßem und kleinem ovalem Dotterpfropf, 90—120° über der oberen Urmundlippe entnommen, lieferten ihm deformierte Augen mit Retina und Tapetum. Die Experimente sind aber nicht vollkommen beweiskräftig, da das für die Determination wichtige Urdarmdach mittransplantiert wurde.

Entsprechend den Erfahrungen an anderen Organen (Linse, siehe S. 264; Extremität siehe Determinationsproblem II, 304 ff.) wird man sich die labile Determination in frühen Stadien wahrscheinlich in Form eines „Zerstreuungskreises“ (SPEMANN 1912 a, 90) vorstellen müssen, wobei in der Anlage der Determinationsgrad im Zentrum am höchsten ist und nach der Peripherie allmählich abfällt. Da die materielle Doppelanlage im frühen Neurulastadium ziemlich geschlossen ist (siehe Abb. 3 b, S. 204), werden sich bei dieser Vorstellung die potentiellen Anlagenhälften stark überschneiden müssen; die ganze Anlage wird sich also potentiell einer Einheit nähern oder gar eine Einheit darstellen. Die Möglichkeit, daß aus solchen ein einfaches Auge entsteht, ist dann recht beträchtlich. Bei dem oben geschilderten Auge aus der frühen Gastrula von MANGOLD mußte auch angenommen werden, daß es sich aus einer Doppelanlage gebildet hat (MANGOLD 1929 a, 641). Auch für die Bildung des zyklischen Defekts ist diese Vorstellung von Interesse. (Vgl. S. 366—67.)

Die endgültige Determination erfolgt während der Neurulation. Dafür sprechen die Exzisions- und Transplantationsversuche von SPEMANN (*Rana fusca*, *Rana esculenta*, *Bombinator* 1901—1919, *Triton* 1918, 1927 [in MANGOLD u. SPEMANN 1927]), KING (*Rana palustris* 1905), LEWIS (*Rana palustris* 1907 c, 259), WACHS (*Rana fusca* 1919 a), HARRISON (*Amblystoma punctatum* 1920), VON UBISCH (*Rana fusca*, *Bombinator*, *Rana esculenta* 1923—1927), MANGOLD (*Triton* 1923, 251 ff., 1926, 1927 [in MANGOLD u. SPEMANN 1927], 1929 b, und unveröffentlicht), FILATOW (*Rana esculenta* 1926), ADELMANN (*Triton* 1928, 707) u. a. Durch Exstirpation bzw. Excision des vorderen Bereichs der Medullarplatte läßt sich die Entwicklung der Augen vollständig verhindern und zwar auch halbseitig, wenn nur die eine Hälfte in der Medullarplatte entfernt wird (vgl. Abb. 14 a b, S. 252; 15 a c, S. 253; 16, S. 255; 28, S. 300). Trifft die Excision nicht die ganze Anlage, so entstehen zu kleine Augen (Abb. 19, S. 266) oder im extremen Fall kleine Gewebsfragmente. Bei der Transplantation bilden sich zwei bzw. ein Auge, je nachdem man den vorderen Medullarplattenbezirk in ganzer oder nur halber Breite entfernt hat. Die

bei der Transplantation erhaltenen Augen sind dabei meist in der Form mehr oder weniger gestört, unter starker Faltung der Retina. Zwei Augenanlagen könnten dabei einen gemeinsamen verwirrten Komplex von Augengewebe bilden. Dreht SPEMANN ein rechteckiges Stück der Kopfplatte um 180° unter Vertauschung von vorn und hinten (1906 a, 198; 1907 b, 384; 1912 b, 15, 16, 27), so erhält er, wenn die Augenanlage angeschnitten wurde, ein vorderes und hinteres Augenpaar. Sind die Augen des vorderen Paares an Größe verschieden, so sind es auch die des hinteren. Diese Resultate führen zu der Auffassung, daß die Augenanlage in der Medullarplatte endgültig determiniert und gegen die anderen Bezirke scharf abgegrenzt ist. Bei starker Kritik müssen allerdings zwei Einwände erhoben werden. 1. Bei den meisten aufgeführten Experimenten wurde das Urdarmdach (im Defektversuch) absichtlich oder unabsichtlich entfernt oder (bei der Transplantation) mit der Augenanlage verpflanzt. Da, wie noch ausgeführt wird, das Urdarmdach starke Induktionsfähigkeit besitzt, ist damit zu rechnen, daß im Defektversuch sein Fehlen das Fehlen des Auges, im Transplantationsversuch sein Vorhandensein die Ausbildung des Auges beeinflußt hat. Neuere Versuche von MANGOLD u. SPEMANN (1927) und MANGOLD (1926, 1929 b), die Augenanlagen ohne Urdarmdach aus der Medullarplatte von *Triton* in das Blastocöl der jungen Gastrula von *Triton taeniatus* verpflanzten, hatten jedoch dasselbe Ergebnis. 2. Nachdem wir durch die lokale Vitalfärbung (S. 204) die Ausdehnung und Form der Augenanlage hinlänglich genau kennen, findet man, daß die bis jetzt vorliegenden Excisions- und Transplantationsversuche wohl den Schluß gestatten, daß die Augenanlage in der Medullarplatte auf den vordersten Medullarplattenbezirk (etwa $\frac{1}{3}$ der Kopfplatte) beschränkt ist, nicht aber, daß sie gegen die umgebenden Bezirke schon scharf abgegrenzt ist. Wie ADELMANN (1929 a, 287), gewann ich aus meinen sehr vielfältigen Excisionsexperimenten den Eindruck, daß die Augenpotenz über die präsumptive Augenanlage etwas hinausgreift, und daß noch Regulationen besonders in lateraler Richtung zwischen Gehirn und Augenplatte möglich sind. Entfernt man bei *Triton alpestris* in der frühen Medullarplatte (durch Pigment scharf begrenzt, bis Wülste eben erhoben) einen medio-rostralen Bezirk ohne Urdarmdach in $\frac{1}{3}$ Gehirnplattenlänge und $\frac{1}{2}$ maximaler Gehirnplattenbreite, also einen Bezirk, der nach MANHOT die beiden Augenplatten (siehe Abb. 3, S. 204) reichlich umfaßt, so fehlen die Augen nur sehr selten ganz (4 von 26), häufig sind sie sehr klein (11 von 26) und häufig von beträchtlicher Größe (11 von 26). Auch bei größeren Excisionsbezirken fällt die Augenbildung oftmals nicht ganz aus (siehe Abb. 7). Welche Umstände bedingen, ob die Augen gebildet werden oder nicht, ist vorläufig noch zweifelhaft. Immerhin wird man auch eine individuelle Variation in der Lage der Augenplatten in Rechnung stellen müssen.

Bei der Isolation der Augenanlage mit etwas Epidermis aus der

Medullarplatte in Ringerlösung machte FILATOW (1926, 581) die Erfahrung, daß keine Augenblase gebildet wurde; in späteren Stadien erzielte er positive Ergebnisse. Die nur an wenigen Versuchen gewonnenen Resultate können aber die positiven Ergebnisse der oben erwähnten zahl-

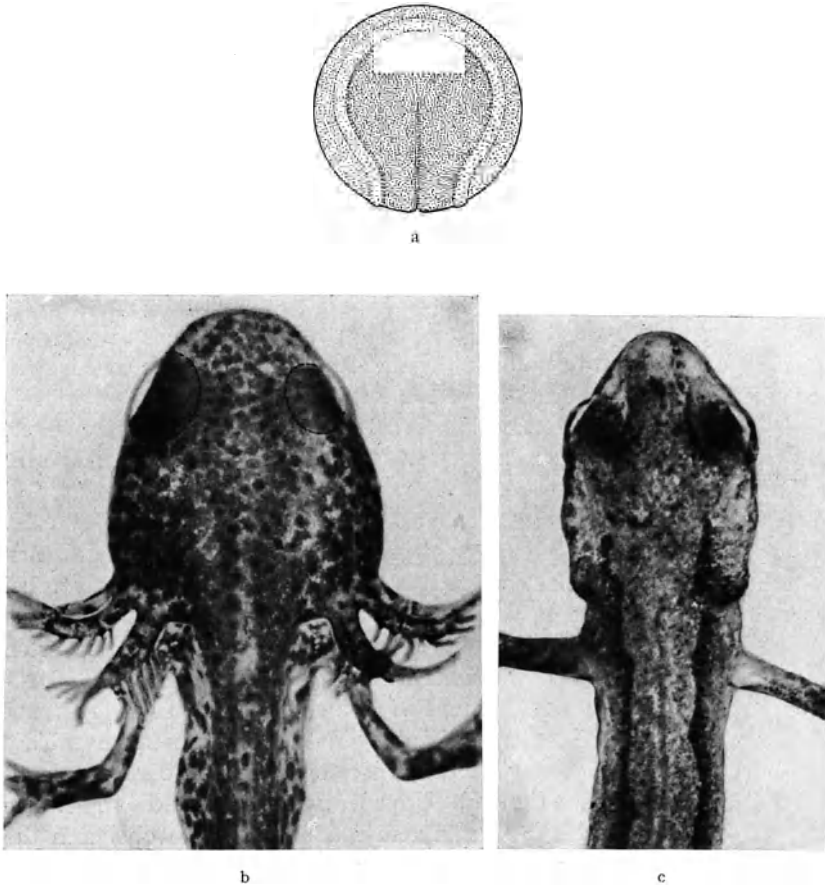


Abb. 7. *Triton taeniatus* 1930, bal. 407 Sp. Determination der Augenanlage und Wachstumsregulation zu kleiner Augen. a Experiment. In der Neurula mit erhobenen Medullarwülsten wird cephalomedian ein Stück von $\frac{1}{3}$ Länge und $\frac{2}{3}$ Breite der Kopfplatte ohne Unterlage entfernt. b Kopf des Embryos 17 Tage nach der Operation. Zwei Augen vorhanden, rechtes etwa $\frac{1}{3}$ so groß wie linkes. Linkes Auge nahezu normal groß. Photo, Kontur der Augen gestrichelt eingezeichnet, etwa $18 \times$. — c Kopf des eben metamorphosierten Tieres. 103 Tage nach der Operation. Beide Augen ungefähr normal, im Schnitt Längsdurchmesser rechts: links = 9:10. Etwa $2 \times$. (MANGOLD, Original.)

reichen Experimente nicht beeinträchtigen, da sie leicht durch die abnormen chemischen oder mechanischen Umgebungsbedingungen erklärt werden; zudem erhält HOLTFRETER (mündliche Mitteilung, Urodelen) auch bei Isolation der Augenanlage aus der Medullarplatte in Salzlösungen gut geformte Augen.

Nach diesen Erfahrungen ist zu erwarten, daß die Experimente an der primären Augenblase entsprechende Ergebnisse erzielen, wie die an der Augenplatte. [LEWIS (*Rana palustris*, *sylvatica*, *Amblystoma punctatum* 1906, 1907 a, 475 ff., 1907 b, 1907 c); BELL (*Rana esculenta* 1906 b); LE CRON (*Amblystoma punctatum* 1907); SPEMANN (*Rana fusca*, *Rana esculenta*, *Bombinator pachypus* 1912 a); LAURENS u. WILLIAMS (*Rana palustris*, *Amblystoma punctatum* 1917); FILATOW (*Rana esculenta* 1926); MANGOLD (*Triton taeniatus*, *alpestris*, *cristatus* 1926, bzw. unveröffentlicht); MAY (*Rana temporaria*, *Bufo vulgaris* 1927 a, b); MAY u. DETWILER (*Amblystoma punctatum* 1927); PASQUINI (*Pleurodeles Walllii*, *Rana*, Axolotl 1927 b, d, 1929 a, 100, 102); TRUNIGER (*Triton cristatus* 1927); COTRONEI e SPIRITO und SPIRITO (*Rana esculenta*, *Bufo vulgaris*, *Triton cristatus* 1928—1930); DETWILER (*Amblystoma punctatum* 1929); DRAGOMIROW (*Pelobates fuscus*, *Bombinator igneus* 1929) u. a.]. Tatsächlich wurde auch stets gefunden, daß die vollständige Entfernung der primären Augenblase den vollständigen Verlust derselben zur Folge hat und die heterotop transplantierte primäre Augenblase sich selbst differenziert. Die Augenblasen differenzieren sich gut aus und entwickeln auch gute Form, besonders, wenn sie mit der Linsenanlage transplantiert werden. Nach LAURENS u. WILLIAMS (1917, 72) weisen jedoch die Kerne der Stäbchen und Zapfen nicht die normale Form auf und sind in ihrer Anordnung gelegentlich gestört; häufig fehlt der Nervus opticus, auch ist die Zahl der Ganglienzellen geringer als normal. Die Augen können jedoch die photomechanischen Bewegungen (siehe S. 200) auch bei vollständiger Isolation vom Zentralnervensystem ausführen (LAURENS und WILLIAMS 1917, 78 ff.), was den Erfahrungen an differenzierten Augen nach Nervendurchschneidung entspricht (ANGELUCCI 1878; DETWILER 1916, 1929; AREY 1916 und viele andere; Lit. bei LAURENS und WILLIAMS 1917, 74.) Die Selbstdifferenzierung der primären Augenblase nach der heterotopen Transplantation ist sogar auch in der xenoplastischen Kombination (Anuren auf Urodelen, COTRONEI und COTRONEI e SPIRITO 1929—1930) in beschränktem Maße möglich, wobei sich die Anurentransplantate in Urodelen im allgemeinen besser entwickeln als umgekehrt die Urodelentransplantate in Anuren. (Näheres siehe COTRONEI e SPIRITO 1930 a, b.)

Zusammenfassend betrachtet findet man also, daß schon in der Periode der labilen Determination, d. h. von der mittleren Gastrula bis zur Neurula, Augen von normaler Form, Differenzierung und Induktionsfähigkeit aus der isolierten Anlage entstehen können. Im Neurulastadium hat die Determination der Anlage so hohe Stabilität erreicht, daß transplantierte und isolierte Anlagen in jedem Fall sich zu Augen von guter histologischer Differenzierung und in manchen Fällen auch von guter Form entwickeln. Die heterotop transplantierte primäre Augenblase erlangt Reizempfindlichkeit gegen Licht. Die Determi-

nation der Anlage zu Auge vollzieht sich während der Gastrulation und Neurulation.

Über Determination der Becherbildung, der fetalen Augenspalte und der Augenabschnitte siehe S. 235 ff.

b) *Die Lokalisation der determinierenden Ursachen.*

Die Untersuchungen über die Ortsbestimmung der determinierenden Ursachen haben drei Möglichkeiten Rechnung zu tragen: Die Determination könnte

- a) durch den Einfluß des ganzen Keims,
- β) durch Faktoren, die in der materiellen Anlage selbst im Laufe der Entwicklung entstehen,
- γ) durch Faktoren in den benachbarten Keimgebieten zustande kommen.

Zu a). Die *Wirkung der Ganzheit des Keims* als primärer Einheit (oder der Anlagen als untergeordneter Einheiten) muß sich naturgemäß hauptsächlich in der harmonischen Aufteilung des gegebenen Materials und damit in der Bestimmung der Proportion der Teile geltend machen. Sie ist zweifellos vorhanden und wird durch den harmonischen Bau ganzer Embryonen aus Eifragmenten und durch die harmonische Gestalt vereinigter Keime bewiesen. Neuerdings hat sie SPEMANN und ELSE BAUTZMANN (1927) durch Zusammensetzung von zwei zu kleinen und zwei zu großen, durch paramediane Spaltung erhaltenen Gastrulahälften wieder erfaßt. Wenn die Ganzheit demnach die Proportion der Anlagen bestimmt, dann bestimmt sie auch den Ort des einzelnen Geschehens und an dem Ort die Art des Geschehens. Sie erreicht freilich nur ein normales Individuum, wenn sie in ihrem Ausgangsmaterial alle zum Ganzen notwendigen Elemente enthält, also nicht nur formal, sondern auch konstitutionell ganz ist. In dem bekannten Schnürexperiment an *Triton taeniatus* von SPEMANN (1901 c—1903 a) liefert die Halbblastomere einen vollkommenen harmonischen Embryo, vorausgesetzt, daß sie sich abrunden, also ihre formale Einheit herstellen kann und vorausgesetzt, daß sie eine dorsale oder laterale Hälfte des Keimes darstellt, also konstitutionell ganz ist. Sie liefert aber nur ein kugeliges Bauchstück ohne Achsenorgane, wenn sie abgekugelt wohl formal ganz ist, aber als ventrale Hälfte des Eies ohne Organisator keine konstitutionelle Ganzheit darstellt. Schließlich entwickelt bei der Verschmelzung zweier Eier zu einem einheitlichen Riesenembryo (MANGOLD 1920; MANGOLD und SEIDEL 1927) eine konstitutionelle Ganzheit nur eine Teilbildung, weil sie keine formale Einheit darstellt. Parallel der Medianebene zur Halbkugel gepreßte ganze Eier würden dies wahrscheinlich noch besser illustrieren. Daß in dem Wirbeltier Augen gebildet werden können, hängt von der Konstitution des Keimmaterials ab; daß aber zwei Augen in bilateraler Ordnung entstehen, hängt nicht nur von der Erbkonstitu-

tion des Eies, sondern auch von Bedingungen ab, unter denen in den frühesten Stadien die Form eine hervorragende Rolle spielt. Der Charakter Bilateralität kann sich nur in einer Form entfalten, welche seiner Entwicklung keine Schwierigkeiten bereitet (Kugel, Ellipsoid) oder selbst bilateral symmetrisch ist (ellipsoide Insekteneier), also im Sinne des bilateralen Endresultats eine formale Ganzheit darstellt. Man wird kaum daran zweifeln, daß auch der Charakter Bilateralität in der Erbmasse festgelegt ist; doch verdienen die Beziehungen, die zwischen der Form und dem Grundplan des Organismus und seiner Teile bestehen, besondere Beachtung. Bei der Fortführung dieser Überlegungen wird man die Gedankengänge von DRIESCH, CHILD u. a. zu Rate ziehen müssen.

Zu β). *Determinative Faktoren in der Anlage selbst* werden wir wohl annehmen müssen, wenn der Isolationsversuch der materiellen Anlage in frühen Stadien, mindestens vor dem Beginn der Gastrulation, zu klaren positiven Resultaten geführt hat (siehe S. 220 und HOLTFRETER 1929 a, b). Bis jetzt sind sie noch unsicher, denn einmal ist die Natur der erhaltenen Augengewebe nicht ganz zweifelsfrei, und weiterhin wissen wir noch nicht, ob die Entwicklungsfähigkeit zu Auge nicht auch anderen Bezirken eigen ist. Sollte die Anlage allein sich selbständig zu Auge differenzieren können, so wäre sie etwa einem ganzen Ei zu vergleichen, das ja auch unabhängig von Umgebungsfaktoren sich entwickelt und im Laufe der Embryonalentwicklung die notwendigen Faktoren in sich selbst ausbildet.

Zu γ). An *determinativen Faktoren der Umgebung* sind solche im umgebenden Ectoderm und im unterlagernden Urdarmdach zu betrachten. Über die *Wirkung des Urdarmdachs* besitzen wir durch die neuesten, erst in kurzer Mitteilung vorliegenden Untersuchungen von SPEMANN (1927) am Organisator ganz sichere Tatsachen. Das Material der Urmundlippe schiebt sich im Laufe der Gastrulation als Urdarmdach unter dem Ectoderm entlang gegen den animalen Pol des Eies, und zwar derart, daß die obere Urmundlippe der beginnenden Gastrula später im Kopf, das Material der mittleren später im vorderen Rumpf und das der späten Gastrula im hinteren Rumpf und Schwanz liegt. Transplantiert man obere Urmundlippe in die präsumptive Bauchepidermis der Gastrula, so veranlaßt sie das benachbarte Zellmaterial, bestimmte Leistungen hervorzubringen, z. B. die präsumptive Bauchepidermis zur Bildung von Medullarplatte und anderem (*Organisator*, SPEMANN und HILDE MANGOLD 1924, siehe Determinationsproblem I, 159). Nimmt man Urmundlippe der frühen Gastrula, also zukünftiges vorderes Urdarmdach, so induziert sie einen Kopf und entsprechend Urmundlippe der mittleren einen Rumpf, solche der späten einen Schwanz. Entsprechend verhalten sich vordere, mittlere und hintere Stücke des Urdarmdaches der beendeten Gastrula (*Kopf-, Rumpff-, Schwanzorganisator* — SPEMANN 1927) (Abb. 8). Die induzierten Köpfe können sehr vollständig sein; in guten

Fällen besitzen sie ein schönes Gehirn mit zwei vollständigen Augen. Damit ist der sichere Nachweis erbracht, daß im vorderen Urdarmdach Faktoren vorhanden sind, die Kopf und Augen induzieren können. Ob die Induktionswirkung komplex ist und Kopf allgemein bewirkt oder eine Summe einzelner Faktoren bzw. Faktorengruppen, unter denen einer bzw. eine speziell Augen determiniert, ist noch fraglich.

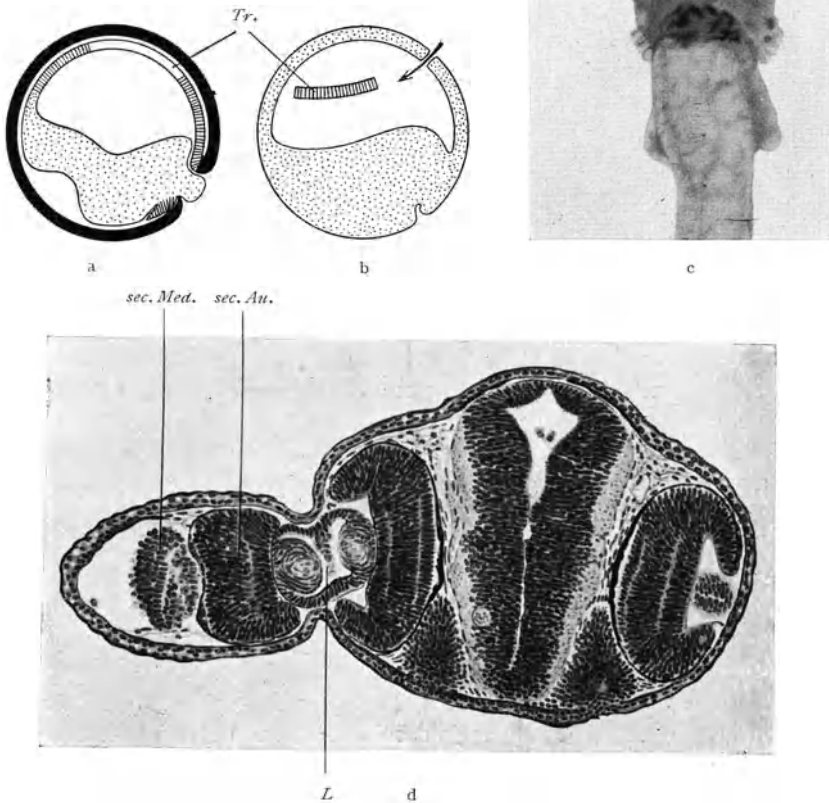


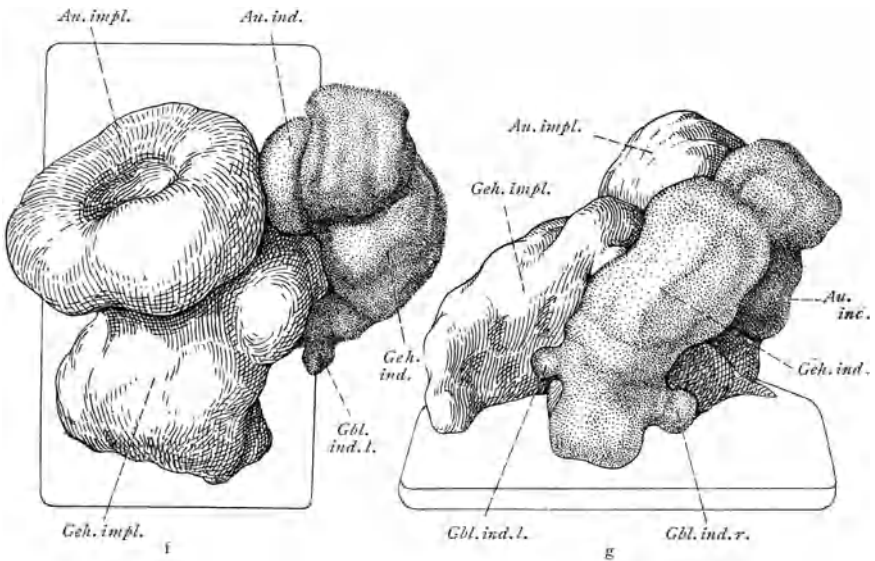
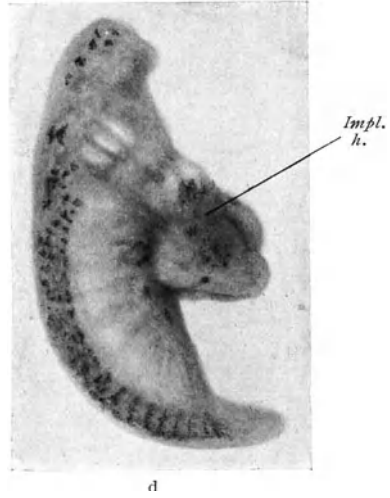
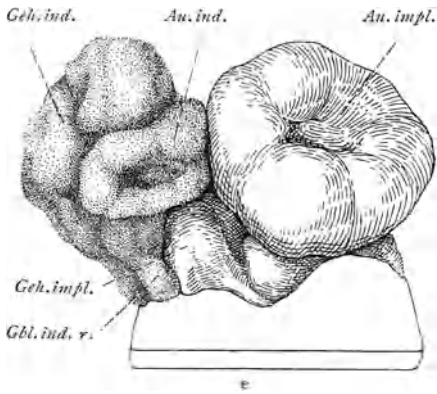
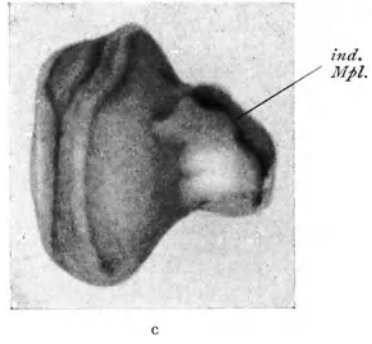
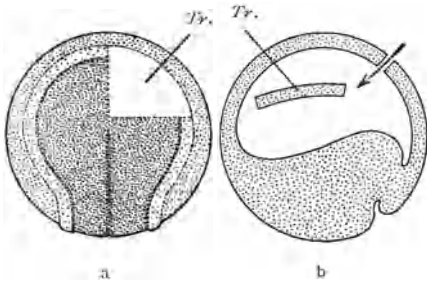
Abb. 8. Kopf- bzw. Augeninduktion durch Organisator (*Triton*). — a und b Operation, schematisch. Aus dem Urdarmdach der Gastrula mit kleinem Dotterpfropf wird ein mittleres linkes Stück entnommen und der frühen Gastrula ins Blastocöl gesteckt. a Spender, Medianschnitt, kleiner Dotterpfropf. b Wirt Medianschnitt, frühe Gastrula. *Tr.* Transplantat. c Wirt als freischwimmende Larve von ventral, seinem rechten Auge sitzt ein großer Implantatzapfen auf. — d Querschnitt durch den Kopf der Larve (Abb. c). Der Zapfen enthält ein kleines Stück Medullarsubstanz (*sec. Med.*) und ein hochdifferenziertes Auge (*sec. Au.*) mit Linse (*L*), welche letztere mit der rechten primären Linse verschmolzen ist. (SPEMANN, Original.)

Meines Wissens ist bis jetzt die Induktion eines Auges allein noch nicht gelungen bzw. versucht worden. Die Induktionsfaktoren sind so stark, daß der Versuch nahezu immer gelingt, wenn die Technik gut beherrscht

wird. Die Versuchung ist groß, die determinierenden Elemente des Urdarmdachs zu den späteren mesodermalen Teilen des Bulbus und seinen mesodermalen Hilfsorganen in Beziehung zu setzen.

Ob auch augendeterminierende Faktoren in dem benachbarten Ectoderm liegen, läßt sich noch nicht sicher sagen. Für die *präsumptive Epidermis* ergaben die bis jetzt ausgeführten Tauschtransplantationen präsumptiver Medullarplatte gegen Epidermis an der Gastrula von *Triton* (SPEMANN 1918, 1921 a) und die Transplantation von präsumptiver Epidermis der Gastrula und Neurula in das Blastocöl der Gastrula bei *Triton* (MANGOLD 1929 a, 656, bzw. unveröffentlicht) keinen Anhaltspunkt. Die Versuche sind aber nicht alle beweisend, da sie nicht alle unter unserer Fragestellung angestellt wurden und daher nicht immer die notwendigen Voraussetzungen erfüllen. Doch läßt sich nach den vorliegenden Erfahrungen mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der der Augenanlage benachbarten präsumptiven Epidermis und ihren Organanlagen wenn überhaupt, so doch keine so starken Induktionsfaktoren zukommen, daß sie experimentell erfaßbar sind. Immerhin scheint eine experimentelle Prüfung erwünscht. — Anders liegen die Verhältnisse in der *Medullarplatte* selbst (Abb. 9). Transplantiert man bei Urodelen ein Stück reine Medullarplatte aus der zukünftigen Augenregion in das Blastocöl der frühen Gastrula, so induziert sie in der bedeckenden präsumptiven Bauchepidermis des Wirtskems ein Gehirn mit Augen, das sehr vollständig sein kann (MANGOLD 1929 b). Ganz entsprechend den Befunden von SPEMANN (1927) ergibt sich auch hier, daß die vorderen Bezirke Gehirn mit Augen, die mittleren Neuralrohr und die hinteren Schwänzchen induzieren (MANGOLD 1929 b). Von Bedeutung ist nun die Frage, ob die Augeninduktion von der Augenanlage oder dem benachbarten Gehirnmaterial oder beiden zusammen induziert wurde. Bis 1929 fanden sich Augeninduktionen nur, wenn auch im Implantat Augen vorhanden waren. Neueste Versuche von MANGOLD zeigen aber, daß Gehirn mit Auge auch durch präsumptive rostrale Kopfepidermis mit ein wenig distalem Medullarwulst aus der frühen Neurula, welche selbst Epidermis, Nase und etwas Gehirn, aber kein Auge liefert, induziert werden kann. Andererseits ist die Induktion von Augen durch primäre Augenblasen und Augenbecher etwas älterer Larven bis jetzt nicht gelungen; dies kann jedoch an der sehr geringen

Abb. 9. 1928, P. 217. Induktionsleistung des rechten vorderen Viertels der Gehirnplatte der Neurula von *Triton cristatus* nach Transplantation ins Blastocöl der frühen Gastrula von *Triton taeniatus*. Das Implantat bildet einen Gehirnkomples mit einem Auge, die Induktion ein Gehirn mit einem rechten Auge und zwei schwachen Gehörblasen. — a Spender bei Operation. Transplantat nicht punktiert, schematisch. — b Wirt bei Operation schematisch. — c Wirt von rechts dorsal als Neurula 45 Stunden nach Operation. — d Wirt von rechts 6 Tage nach Operation. — e—g Plastische Rekonstruktion der Organe des Implantathöckers. — e von caudal. — f von ventral. — g von rechts gesehen. Implantat mit Strichen, Induktion mit Punkten gezeichnet. *Au. impl.* Auge des Implantats; *Au. ind.* Auge induziert; *Gbl. ind. r.* und *Gbl. ind. l.* rechte und linke induzierte Gehörblase; *Geh. impl.* Gehirn des Implantats; *Geh. ind.* Gehirn induziert, *Impl. h.* Implantathöcker; *Ind. Mpl.* induzierte Medullarplatte; *Tr.* Transplantat. (MANGOLD, Original)



Größe des Induktors liegen (MANGOLD 1928b). Wie oben bei der Augeninduktion durch das Urdarmdach ausgeführt wurde, wird man zu erwägen haben, ob die komplexe Induktion durch Zusammenwirken einzelner nebeneinander liegender Faktorengruppen zustande kommt oder durch die Wirkung eines Faktors bzw. einer geschlossenen Faktorengruppe, die nicht eine Summe von Organen, sondern Kopf allgemein induziert.

Zusammengefaßt, wissen wir also bis jetzt sicher, daß das die Augenanlage unterlagernde Urdarmdach sehr stark wirkende Determinationsfaktoren enthält; sicher sind auch solche im vorderen Bereich der Medullarplatte, d. h. in der schon determinierten Augenanlage und im Gehirn. Unsicher bzw. negativ ist die Rolle der benachbarten epidermalen Teile. Ungewiß ist noch, ob die Anlage selbst, auch wenn sie nie der Wirkung des Urdarmdachs ausgesetzt war, die zur Augenentwicklung notwendigen Faktoren enthält. Das Ganze wirkt bei der Determination der Größenharmonie der Teile, wichtig ist dabei, daß es sowohl konstitutionell als auch formal ein Ganzes ist.

c) Die Verbreitung der Augenpotenz.

a) In der Gastrula.

Am Ei von *Triton taeniatus* zeigten schon die Schnürungsversuche von SPEMANN (1901 c—1903 a) und die medianen Spaltungsversuche von G. RUUD und SPEMANN (1922) in der frühen Gastrula, daß die Potenzen des Ectoderms, speziell der präsumptiven Medullarplatte und Epidermis, im Bereich des animalen Pols einander ähnlich sein müssen. Ganz klare Kenntnisse brachten die Tauschtransplantationen kleiner Stücke der präsumptiven Medullarplatte und Epidermis an der Gastrula von *Triton* (SPEMANN 1918, 1921 a; LEHMANN 1928, 1929), bei denen es gelang, aus präsumptiver Epidermis durch Transplantation in die präsumptive Medullarplatte und Augenanlage Gehirn und Auge zu erhalten, und die Organisatortransplantationen (SPEMANN und HILDE MANGOLD 1924; MANGOLD 1925; GEINITZ 1925; BAUTZMANN 1926; HILDE MANGOLD 1929). Auch das präsumptive Mesoderm hat, mindestens in seinen dem Ectoderm zu gerichteten Randgebieten, ectodermale Potenzen (VOGT 1922; MANGOLD 1923). Zweifelhaft ist es noch für die übrigen Bezirke des präsumptiven Mesoderms und für das präsumptive Entoderm (MANGOLD 1923).

Speziell das Auge berücksichtigen besonders die neuesten Versuche von SPEMANN (1927 und MANGOLD 1927 [in MANGOLD und SPEMANN 1927, 411, Anm. 1], 1929 b), in denen SPEMANN obere Urmundlippe der frühen Gastrula bzw. vorderes Urdarmdach der späteren Gastrula, MANGOLD rostrale Bezirke der Medullarplatte als Induktoren in der präsumptiven Epidermis der Gastrula verwendet. Beide

Versuchsserien ergaben übereinstimmend, daß die ganze präsumptive Epidermis der frühen Gastrula Kopf mit Augen bilden kann (vgl. Abb. 9), daß aber die Neigung Kopf zu bilden, vom animalen Pol nach dem vegetativen zu abnimmt. Den letzteren Schluß belegt MANGOLD (1929 b) mit folgenden Zahlen: Lag die Induktion im Embryo vorn (Gesicht und Kiemenregion), so hatten 8 von 13, d. h. 61%, mitten (hintere Kante des Kiemenbezirks bis hintere Kante des Vornierenwulstes) 5 von 31, d. h. 16% und hinten (hintere Kante des Vornierenbezirks bis After) 2 von 21, d. h. 9,5% Augen in der Induktion. Fraglich bleibt, ob man mit diesen Zahlen die Potenz, Auge zu bilden, selbst erfaßt hat, d. h. ob sie vorn, d. h. animal tatsächlich größer ist als in den mehr vegetativ gelegenen Bezirken, oder ob die Potenz, Auge zu bilden, in allen Ectodermbezirken der frühen Gastrula gleich ist, ihre Realisation aber behindert wird durch die verschiedenartige Inanspruchnahme während der Gastrulation, in die uns VOGT (1923—1924, besonders 1929) und sein Schüler GOERTTLER (1925) einen vollständigen Einblick eröffnet haben. Nehmen wir vorläufig eine abgestufte Augenbildungspotenz an, so bleibt ferner ungewiß, ob sie am animalen Pol und seiner Umgebung so hohe Werte aufweisen kann, daß dort auch ohne speziell auf Auge gerichtete Induzierung, etwa durch einen Rumpfforganisator, Augen entstehen können. Dies ist experimentell nur auf Umwegen nachzuweisen, es wird wahrscheinlich, wenn die systematischen Isolationsversuche dieser Bezirke die Fähigkeit zur Selbstdifferenzierung von Augen, also die labile Determination, nicht nur für die Anlage selbst, sondern auch für ihre benachbarten Bezirke (Zerstreuungskreis, SPEMANN) erweisen sollten (s. S. 220). Ist dies der Fall, so kommen wir vorläufig und *hypothetisch* hinsichtlich der Augenbildung im präsumptiven Ectoderm zur *Unterscheidung von drei Bezirken*:

1. Die Augenanlage (*materielle Augenanlage*), die im Normalfall das Auge bildet und zur Selbstdifferenzierung fähig ist.

2. Der selbstdifferenzierungsfähige Augenbereich (*potentielle Augenanlage*), welcher das ganze Material umfaßt, das unter Selbstdifferenzierung ein Auge bzw. Augengewebe bilden kann. Er ist größer als die materielle Augenanlage, und in ihm mag die Augenbildungsfähigkeit vom Zentrum nach der Peripherie allmählich abnehmen (vgl. Extremitätenanlage, HARRISON, siehe Determinationsproblem II, 304 ff.).

3. Der *induzierbare Augenbereich*, welcher alle Bezirke umgreift, die durch einen Augeninduktor zur Bildung eines Auges gebracht werden können. In unserem Fall sind es das ganze präsumptive Ectoderm der Gastrula und wohl mindestens die Randbezirke des präsumptiven Mesoderms gegen das Ectoderm hin. Er umschließt natürlich auch den selbstdifferenzierungsfähigen Augenbereich und auch die materielle Augenanlage. Bei der Analyse der Determination der Extremität der Amphibien wurde dieser Bereich das *Reaktionsfeld* genannt (Determinationsproblem II, 304).

β) In der Neurula.

Die Induktionsfähigkeit der präsumptiven Epidermis zu Medullarplatte und damit wohl zu Auge verringert sich im Laufe der Gastrulation und endet bei Beginn der Neurulation (LEHMANN 1928, 1929; MANGOLD 1929 a, 683). Ob die Medullarplatte länger als die präsumptive Epidermis die Induktionsfähigkeit zu Auge behält, ist noch nicht geprüft. Wahrscheinlich trifft es nur in beschränktem Umfang zu, derart, daß nach der teilweisen oder vollständigen Entfernung der Augenplatte benachbartes präsumptives Gehirn in die Augenbildung eintreten kann (siehe S. 222). In späteren Stadien dürfte wohl die Augenpotenz auf das Auge selbst beschränkt sein.

d) *Die Art und Leistung des Induktionsfaktors.*

Die oben berichtete Feststellung, daß bei Urodelen die obere Urmundlippe der beginnenden Gastrula (Kopfforganisator) und die vordersten Bezirke des Urdarmdachs und der Medullarplatte in der präsumptiven Epidermis der frühen Gastrula einen Kopf mit Augen induzieren können, löst die Frage nach der Art und Leistung dieses Induktionsfaktors aus. Da nun bis jetzt immer nur Köpfe und nie ein Auge allein induziert worden sind, muß bei den folgenden Ausführungen vorläufig hypothetisch angenommen werden, daß nicht „Kopf allgemein“ determiniert wird und in diesem selbst dann die weitere Determination der Teile erfolgt, sondern daß der Kopf schon das gemeinsame Produkt verschiedener nebeneinander liegender Faktoren ist. Es wird also vorausgesetzt, daß im Urdarmdach und der Medullarplatte ein Bereich ist, der nur bzw. hauptsächlich Auge induziert. Diese Voraussetzung ist nach anderweitigen Erfahrungen einigermaßen berechtigt.

Zur Beurteilung der *Art des Induktionsfaktors* geben uns folgende Tatsachen gewisse Anhaltspunkte.

α) **Er ist nicht organspezifisch.** Wie bei der Induktion der Medullarplatte (siehe Determinationsproblem I, 165 ff.) finden wir, daß die Anlagen verschiedener Organe Induktionsfähigkeit besitzen. Bei der Induktion der Augen mit Gehirn ist es der vordere Bereich des Urdarmdaches und der vordere Bereich der Medullarplatte, eventuell die Augenplatte selbst. Von weiteren Keimbezirken liegen bis jetzt keine Angaben vor.

β) **Er ist nicht auf ein bestimmtes Entwicklungsstadium beschränkt.** Die zeitlichen Grenzen der kopf- und augeninduzierenden vorderen Bezirke des Urdarmdaches sind noch nicht genau ermittelt; immerhin wissen wir durch BAUTZMANN, daß die Fähigkeit des Organisators, Medullarplatte zu induzieren, vom Blastulastadium (1926, 316) bis zum Embryo mit kleiner Schwanzknospe (1928, 195) reicht. Bei der Transplantation der vorderen Bezirke der Medullarplatte konnte MANGOLD Gehirn- und Augeninduktionen mit Material aus der frühen Neurula und

Embryonen mit beginnender Schwanzknospe erhalten. Ob sich mit älteren Transplantaten noch Augeninduktionen erzielen lassen, ist unsicher, da mit fortschreitender Entwicklung die medullare Induktionskraft stark nachläßt (MANGOLD 1929 a, 672). Mit Augenbechern wurden, wie schon erwähnt, bis jetzt keine Ergebnisse erzielt, was aber an der Größe des Implantats liegen könnte.

γ) **Er ist nicht artspezifisch.** Zur Unterscheidung des Implantats vom Material des Wirtskeims ist es seit BORN, HARRISON und SPEMANN ein allgemein geübter Brauch, verschiedene Arten zu verwenden. Mit dem vorderen Bereich der Medullarplatte konnte MANGOLD bis jetzt in den Kombinationen: *Triton taeniatus* in *Triton taeniatus*, *Triton alpestris* in *Triton taeniatus*, *Triton cristatus* in *Triton taeniatus* (Abb. 9, S. 229) und Axolotl in *Triton taeniatus* (Abb. 24, S. 278) schon Kopfinduktionen mit Augen erhalten. Mit größter Wahrscheinlichkeit würde man dieselben Resultate erzielen, wenn man nicht *Triton taeniatus*, sondern die anderen Keime als Wirte wählen würde. Nach den Erfahrungen der Medullarplatteninduktion durch Medullarplatte wird man annehmen können, daß die Wirksamkeit der vorderen Medullarplattenstücke in allen Arten gleich oder nahezu gleich groß ist (MANGOLD 1929 a, 678). Auch die Reaktionsfähigkeit des präsumptiven Ectoderms der verschiedenen Arten dürfte eine ähnliche sein (MANGOLD 1929 a, 682). In der Kombination *Rana esculenta* in *Triton taeniatus* hatte MANGOLD bis jetzt keinen Erfolg; nur schwache Medullarplatten ohne Augen wurden induziert, was mit den Feststellungen von GEINITZ (1925) am Organisator und BYTINSKI-SALZ (1929 a, b) in der Xenoplastik übereinstimmt. Wahrscheinlich hat das Implantat den Wirtskeim etwas geschädigt. Mit welchen Kombinationen SPEMANN bei der Kopfinduktion durch Kopforganisator gearbeitet hat, ist noch nicht bekannt. Sicher gehen aber seine Erfahrungen mit den soeben mitgeteilten von MANGOLD parallel.

Die *Leistung des Induktionsfaktors* läßt sich in folgenden sechs Punkten präzisieren:

α) **Er bestimmt den Ort der Augenbildung;** nämlich das von dem induzierenden Implantat berührte Ectoderm bildet das Auge.

β) **Er bestimmt die Art des Geschehens,** in unserem Fall „Auge“. Da in dem Entwicklungsstadium, wo die Induktion erfolgt, die präsumptive Epidermis sehr verschiedene Bildungen hervorbringen kann, je nachdem man sie bestimmten Nachbarschaftseinflüssen aussetzt (Epidermis, Gehirn, Rückenmark, Urwirbel, Vorniere u. a.), so ergibt sich der Schluß, daß der Induktionsfaktor die Reaktion nicht nur auslöst, sondern auch ihre Art bestimmt.

γ) **Er bestimmt sofort alle Vorgänge, die zur Augenentwicklung notwendig sind.** Bei der Entwicklung eines Auges aus dem präsumptiven Ectoderm der Gastrula läßt sich schematisch folgende Reihe von Vorgängen aufzählen: Konzentration des Materials zur Medullar- (bzw.

Augen-)platte — Ausstülpung der Augenblase — Umbildung in den Augenbecher — Induktion einer Linse in der überlagernden Epidermis — Differenzierung des Retina- und Pigmentblattes. Die Frage ist, ob der Induktor und sein Induktionsfaktor alle diese Vorgänge sofort bestimmt oder ob er dieselben erst in einer Reihe von aufeinander folgenden Determinationsschritten veranlaßt. Die frühe Trennung der Augenanlage vom Induktor kann uns hier Auskunft geben. Wie schon S. 220 mitgeteilt, erhielt MANGOLD (Determinationsproblem I, 175 und ausführlicher 1929 a, 637 ff.) aus der Augenanlage der Gastrula mit mittlerem Dotterpfropf nach der Transplantation in das Blastocöl der frühen Gastrula einen vollkommenen Augenbecher mit einer in der überlagernden Wirtsepidermis induzierten Linse. Da die Entwicklung des Auges unter dem hauptsächlichlichen Einfluß des Urdarmdaches erfolgt, dieses aber im vorliegenden Fall nur ganz kurz eingewirkt haben kann, ist zu schließen, daß sein Einfluß das induzierte Material sofort zur Durchführung aller Vorgänge befähigt, die zur Augenentwicklung notwendig sind. Der Induktor gibt dem Material, um eine Ausdrucksweise SPERMANN'S zu gebrauchen, das Stichwort „Auge“. — Gegen die Beweiskraft dieses Versuchs ist aber einzuwenden, daß bei der normalen Anlage mit einer Selbstdifferenzierungsfähigkeit auch ohne Einwirkung des Urdarmdaches gerechnet werden muß (siehe S. 220), die Bildungsfähigkeit des Transplantats sich also von dieser und nicht von dem Urdarmdach ableitet. Sollte sich die Selbstdifferenzierungsfähigkeit der frühen normalen Anlage zu Auge mit Sicherheit nachweisen lassen, so wird das Experiment an Augeninduktionen in der präsumptiven Epidermis durchzuführen sein. Aller Voraussicht nach ist aber kein anderes Ergebnis zu erwarten. — Die Vollkommenheit der Leistung des induzierten Materials nach so kurzer Einwirkung des Induktors läßt aber nicht den Schluß zu, daß die Einwirkung nur eine momentane sei, im Gegenteil, sie erstreckt sich auf einen längeren Zeitabschnitt und summiert sich in quantitativer Hinsicht (MANGOLD 1929 a, 667).

δ) **Er ist beteiligt bei der Bestimmung der Größe der Augenplatte.** Versuche liegen hier noch nicht vor. Doch ist wahrscheinlich, daß die Größe der Augenplatte von der Größe des induzierenden Materials bzw. genauer von der Größe der Berührungsfläche abhängt. Hier ist freilich damit zu rechnen, daß in der induzierten Medullarplatte, während sie sich in ihre Bezirke gliedert, Größenregulationen vor sich gehen, die unabhängig vom Induktor sind. In diesem Fall wäre der Einfluß des Induktors auf die Größe der Augeninduktion nur mittelbar. Zuverlässige Tatsachen zur Frage der Größendetermination finden wir bei der Linseninduktion (siehe S. 265) und bei der Medullarplatteninduktion (MANGOLD 1928 b, 391).

ε) **Er bestimmt nicht das Schicksal der einzelnen Zellen in der Anlage.** Die frühe Determination der Anlage ist nicht gleich endgültig, son-

dern labil, d. h. ihre Zellen können, anderen Induktoren ausgesetzt, noch die verschiedensten Leistungen vollbringen. Dies schließt ein, daß von ihnen auch die verschiedenen Leistungen des Auges noch ausgeführt werden können. Offenbar formt sich die labil determinierte Augenanlage auf Grund inhärenter Fähigkeiten zum harmonischen Auge unter sinn-gemäßer Verwendung ihres Materials, ähnlich wie eine halbe Blastomere einen vollkommenen Embryo halber Größe bilden kann. Ob die Determination der Augenbezirke allein durch Faktoren innerhalb der Anlage erfolgt, ist freilich unsicher (siehe S. 238 ff.).

ξ) **Er bestimmt nicht den Zeitpunkt der Reaktion.** Zum Beweis dieses Satzes muß auf die Erfahrungen bei der Medullarplatteninduktion zurückgegriffen werden, da bei ihr der Zeitpunkt der Entstehung leicht festzustellen ist. Auf das Auge lassen sich die Beobachtungen direkt übertragen, da dieses ja als ein Teil der Medullarplatte angelegt wird. Ein Stück Medullarplatte, ein Stück Gehirn eines Embryo mit Schwanzknospe und ein Stück Gehirn einer jungen schwimmenden Larve können, in das Blastocöl der frühen Gastrula gesteckt, in der berührten präsumptiven Rumpfepidermis eine Medullarplatte induzieren. Wenn die Implantate den Zeitpunkt der Ausbildung der induzierten Platte bestimmen würden, so müßten diese sofort gebildet werden und ungefähr einen halben Tag nach der Operation sichtbar sein; denn die Implantate üben sicher sofort nach der Operation ihre Induktionswirkung aus. Die induzierte Medullarplatte erscheint aber ungefähr zwei Tage nach der Operation, gleichzeitig mit der Wirtsplatte, d. h. der Wirtskeim bestimmt den Zeitpunkt ihrer Entstehung. Das Implantat hat offenbar gar keinen Einfluß auf den Zeitpunkt, da nie eine induzierte Platte vor der normalen auftritt. Öfters entsteht sie etwas später, was wohl durch die ungünstigen mechanischen Verhältnisse ihrer Umgebung bedingt wird (MANGOLD 1926, 1929 a). Ähnliche Erfahrungen machte BAUTZMANN (1928) bei Verwendung von Urdarmdach und Chorda als Induktoren.

Um Wirkungen solcher Art auszuüben, stehen dem Organismus offenbar chemische und physikalische (elektrische Potentiale, Strahlungen) Mittel zur Verfügung. Wahrscheinlich ist, daß der Induktionsfaktor chemischer Natur ist und ein Enzym darstellt (SPEMANN 1927, MANGOLD 1928 c).

e) *Die Determination der Bildung des Augenbeckers und der fetalen Augenspalte.*

Die *Bildung des Augenbeckers* aus der primären Augenblase erfolgt durch Einstülpungsvorgänge am distalen Bereich und durch besondere Wachstumsverhältnisse der verschiedenen Bezirke. Bei ihrer Analyse ist die Bedeutung von inhärenten und Umgebungsfaktoren zu untersuchen. Wenn man von der Möglichkeit absieht, daß das vom Urdarmdach stammende, nur spärlich vorhandene Mesoderm die primäre Augen-

blase bei der Becherbildung beeinflußt, so kommen als determinierende Organe nur das Gehirn und die Linse in Frage. Mit der Isolation von diesen beiden erfaßt man die Leistung der in der Augenanlage selbst liegenden Entwicklungsfähigkeiten.

Der Einfluß der Linse wurde schon von vielen deskriptiv arbeitenden Forschern in Erwägung gezogen und auch teilweise befürwortet (HUSCHKE 1835, 279; REMAK 1855, 34; KESSLER 1877, 25; KÖLLIKER 1884, 273 u. a.). Augen, die ohne Linse zufällig bei naturfreien Tieren gefunden wurden (RABL, Axolotl, 1898, 539; WOLFF, *Triton*, 1901, 327, Anm. 1, u. a.) und Augen, welche im Experiment (siehe S. 221, 224, 262) vielfach ohne Linse erhalten wurden (Abb. 18 b, S. 260), zeigten, daß die Augenplatte und die primäre Augenblase auch ohne Linse einen Becher bilden können (z. B. SPEMANN 1901—1912, 1912 a, 53; KING, *Rana palustris* 1905, 86, 90, 92; LEWIS, *Rana palustris*, *Rana sylvatica* 1904, 1907 a, 490, 1907 c, 260; WACHS, *Rana fusca* 1919 a, 326; MANGOLD, *Triton taeniatus*, *alpestris*, *cristatus*, unveröffentlicht, und viele andere). Dies schließt natürlich nicht aus, daß die Linse bei der Becherbildung von mehr oder weniger großem direktem oder indirektem Einfluß ist; er ist sogar sehr wahrscheinlich, da die Becherbildung ohne Linse oft nicht ganz normal verläuft. Für die Entwicklung der Becherspalte (siehe unten) und für das Wachstum (siehe S. 344) ist der Einfluß der Linse sichergestellt. Auch könnte sie von Einfluß auf die Ausbildung der Iris und der pars ciliaris sein, über die wir bis jetzt nur sehr wenige Angaben besitzen. Nur ADELMANN (1928, 707) teilt mit, daß bei Augenbechern, welche bei *Triton taeniatus* durch heterotope Transplantation im Neurulastadium erhalten wurden, die Iris nur schwach entwickelt war oder ganz fehlte. Auch Befunde an Mißbildungen deuten auf einen Linseneinfluß hin (siehe SEEFELDER 1930 a, 563 ff., 574).

Der Einfluß des Zentralnervensystems ist für die Ausbildung des Augenbeckers nicht notwendig. Dies beweisen wiederum die Isolations- und Transplantationsversuche der Augenplatte bzw. primären Augenblase. H. D. KING (1905, 90) und LEWIS (1907 c, 261) u. a. haben auf diesen Punkt besonders aufmerksam gemacht.

Die *fetale Augenspalte* entsteht mit der Bildung des Augenbeckers. Sie setzt an dem Augenblasenstiel an und durchzieht im frühen larvalen Stadium ventrocephal die ganze Wand des Auges. Im Laufe der larvalen Entwicklung schließt sie sich (siehe S. 201). Der Analyse ihrer Bildung ist bis vor kurzem nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden. Das heterotop transplantierte, vom Gehirn völlig getrennte Auge hat im allgemeinen keinen fetalen Augenspalt. ADELMANN (1928, 707) schenkt dem Umstand besondere Beachtung und stellt ihr Fehlen bei heterotop transplantierten Augenplatten bei *Triton taeniatus* fest. Dagegen findet LEWIS (1907 c, 264) bei heterotopen Augen von *Rana palustris* und *sylvatica*, die durch Transplantation im Stadium der primären Augenblase

erhalten wurden, gelegentlich fetale Augenspalten. Der Unterschied der Resultate kann durch verschiedenes Alter der Operationsstadien oder eventuell durch mitverpflanzte Gehirnstücke in den positiven Fällen verursacht worden sein. Offenbar ist die Fähigkeit der Augenplatte und primären Augenblase, ihre fetale Augenspalte selbst zu bilden, unsicher; die fetale Augenspalte also in diesen Stadien noch nicht stabil determiniert.

Dies beweisen in eleganter Weise auch die orthotopen Drehungen der primären Augenblase um 180° um die proximo-distale Achse nach Durchtrennung des Augenblasenstiels (BECKWITH 1927, *Amblystoma punctatum*; SATO, *Triton taeniatus*, unveröffentlicht), bei denen im allgemeinen die Augen ihre fetalen Augenspalten ortsgemäß entwickelten. SATO hat dabei in verschieden alten Stadien operiert. Bei früher Operation (Medullarrinne eben sich schließend bis mittlere Schwanzknospe) bildete sich wie bei *Amblystoma punctatum* die fetale Augenspalte nahezu stets ortsgemäß; bei späterer herrschten mehr und mehr die herkunftsgemäßen Bildungen vor. Daneben traten stets Störungen bzw. Zwischenfälle auf, die bei der weiteren Untersuchung von besonderem Wert sein werden. Die ortsgemäße Entwicklung konnte bis zu Stadien mit lebhafter Kontraktion, in denen das Auge einen kleinen Becher mit einer Linseplatte bildet, erzielt werden.

Bei der Ortsbestimmung der Ursachen, welche die fetale Augenspalte bedingen, sind die präsumptive Epidermis und Linse und das Zentralnervensystem in Betracht zu ziehen. Die Wirkung des Ectoderms etwa durch eine Verdickungsleiste, wie sie früher von SCHOELER (siehe von SZILY 1921, 198) angenommen wurde, kommt nicht in Frage, denn einmal fehlt diese Verdickung, und des weiteren ist es für das Resultat gleichgültig, ob das Ectoderm mit gedreht wird oder nicht (BECKWITH 1927). Auch der Linse wird man bei ihrer im wesentlichen zentralen Lage keine entscheidende Bedeutung beimessen. Anders verhält es sich mit dem Zentralnervensystem, das mittels des Augenstiels am fetalen Augenspalt mit allen Schichten des Augenbeckers in Verbindung steht. Man wird kaum fehl gehen, wenn man annimmt, daß die Stelle der Augenblase, welche mit dem Gehirn in Verbindung bleibt bzw. im Experiment in Verbindung tritt, die fetale Augenspalte ausbildet. Hier wird offenbar das Wachstum des Beckers, speziell seines Randes, so gehemmt, daß die Spalte entsteht. Wahrscheinlich kann der ganze Becherrand die Spalte bilden.

Wenn wir auch bei der Lokalisation der fetalen Augenspalte mit dem Einfluß der Linse nicht zu rechnen brauchen, so besteht dieser offenbar doch beim Verschuß der Spalte. Linsenlose Augen, bei *Amblystoma punctatum* mittels Ersatz des Linsenectoderms durch Kiemenectoderm beim Schluß der Medullarfalten hergestellt, bildeten einen mehr oder weniger normalen Becher, dessen Augenspalte meist offen gefunden

wurde. Der Verschuß, wenn er überhaupt zustande kam, vollzog sich erst verspätet. Wie die normale Linse begünstigte auch das Linsenregenerat, das am Augenbecher gebildet wurde, den Verschuß der Spalte. Der Einfluß wird schon von kleinen Linsen ausgeübt (BECKWITH 1927, 242). In derselben Richtung deuten vielleicht Befunde von SPEMANN (1912 a, 53) an linsenlosen Augen von *Rana esculenta*.

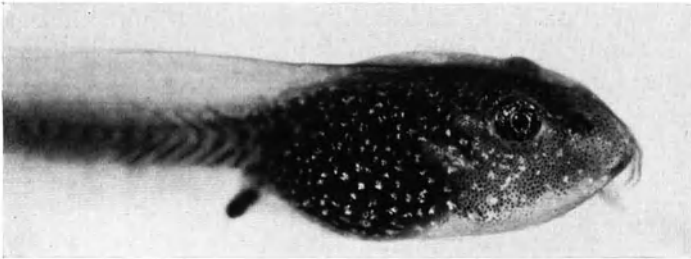
f) *Die Determination der Augenbezirke.*

Mit der Determination der Augenplatte im Neurulastadium sind auch die Bezirke für die drei Hauptelemente des Auges: Retina, Pigmentepithel, Augenstiel bestimmt. Schon die Schnürungsexperimente an der Neurula von *Triton* legten SPEMANN (1904 b, 455) diese Auffassung nahe. Dazu kamen die Exstirpations- und Excisionsversuche in der Neurula bei *Rana fusca*, *esculenta* und *Bombinator pachypus* (1901—1912a) und die Vornhindrehung eines Stücks der Gehirnplatte um 180° an Anuren und Urodelen (1906 a, 1912 b). Es fanden sich Retina ohne Tapetum (1903 b, 463), Tapetumfragmente ohne Retina (1912 b, 33), Augenstiele ohne Augen (1912 a, 65—66), Augen mit wenig Retina und zu viel Tapetum (1903 b, 462; 1906 a, 198), Augen mit zu viel Retina und zu wenig Tapetum (1912 b, 28). Ähnliche Erfahrungen machte H. D. KING (1905, 90) bei den Exstirpationsversuchen an der Neurula von *Rana sylvatica* und *palustris*, EKMAN (1914 a, 347 ff) an *Rana esculenta* und *Bombinator* und ADELMANN (1928, 707) bei Excisionsversuchen und heterotopen Transplantationen an der Augenplatte von *Triton*. Wie an der Augenplatte sind naturgemäß an der primären Augenblase Augenstiel, Retina und Tapetum determiniert, wofür LEWIS (1907 c, 262 ff.) an *Rana sylvatica* und *palustris* dieselben Beweise erbracht hat, wie sie oben von SPEMANN angeführt wurden. Nach ihm sollen sogar die verschiedenen Schichten der Retina bestimmt sein (1907 c, 263).

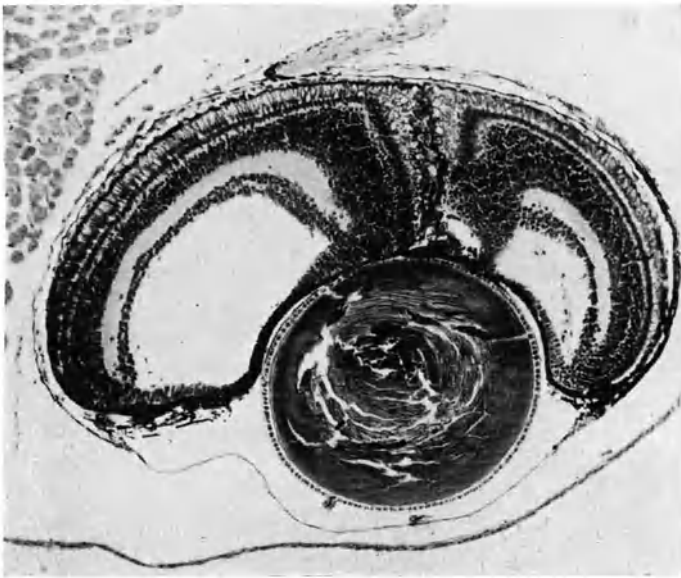
Zeigen demnach die Isolations- und Defektversuche am Auge die Selbstdifferenzierungsfähigkeit der Augenbezirke, so fragt sich, ob die Determination der Abschnitte endgültig ist, d. h. ob eine Umwandlung von präsumptivem Tapetum in Retina und umgekehrt unmöglich ist. SPEMANN (1912 a, 65—66) trat einst für diese endgültige Determination auf Grund der soeben mitgeteilten Tatsachen ein. Dagegen sprechen:

1. die hohe Regulationsfähigkeit der Augenanlage. In allen Experimenten und bei allen untersuchten Amphibienarten zeigte es sich, daß Fragmente einer bestimmten Größenordnung der Augenplatte (SPEMANN 1901 bis 1912 b, 34; KING 1905, 91; ADELMANN 1929 a, b und viele andere) und der primären Augenblase (BORN 1897, 406; BELL 1906 a, 203; LEWIS 1907 c, 267; LEVY 1906, 337; PASQUINI 1928, 1929 a, 103 u. a.) fähig sind, ein harmonisches Auge zu bilden (Abb. 19, S. 266), und außerdem, daß zwei primäre Augenblasen zusammen sowohl in der homoplastischen Kombination (BORN 1897, 534, 537 ff.; ANASTASI 1913, besonders PASQUINI

1927 c, 74, 1927 d, 1929 a, 100, 1929 c, 264; TRUNIGER 1927) als auch in der xenoplastischen Kombination (COTRONEI e SPIRITO 1930 a, 427; COTRONEI 1930, 3) zum einheitlichen Auge verschmelzen können (Abb. 10). DETWILER (1929, 558) macht allerdings geltend, daß die Ver-



a



b

Abb. 10. Determination der Bezirke der primären Augenblase. Verschmelzung von zwei primären Augenblasen zum großen einheitlichen Auge. — a Totalansicht, *Rana fusca*. $6\times$. — b einheitlich zusammengesetztes Auge im Schnitt. Die beiden Bulbi nicht vollständig verschmolzen; eine einheitliche Linse. (DETWILER 1929.)

schmelzung zweier primärer Augenblasen nie vollkommen sei, da stets Störungen im Bulbus und zwei Opticusnerven vorhanden seien. Doch betont PASQUINI (1929 c, 269) erneut die Möglichkeit vollkommener Verschmelzung, und der Befund, daß in der primären Augenblase die fetale Augenspalte nicht endgültig determiniert ist, dürfte zudem den Einwand DETWILERS entkräften. Jedenfalls ist die Regulation bei allen

Experimenten außerordentlich und legt die Annahme einer abnormen Verwendung des Anlagematerials nahe. Für die Bildung harmonischer Augen aus Teilen der Augenplatte und Augenblase geben jedoch SPEMANN und LEWIS zwei sehr einleuchtende Erklärungen, die diese Annahme umgehen. Nach SPEMANN (1912 b, 34) faltet sich die Retinanlage zum Retinabecher, und das Pigmentepithel paßt sich demselben durch Streckung, Kontraktion und Regulation seines Wachstums an. Etwas komplizierter ist die Erklärung von LEWIS (1907 c, 269), der jede Zellart ihr Wachstum so regulieren läßt, daß ein harmonisches Auge entsteht. ADELMANN (1929 a, b) hat neuerdings die Frage mit Defekt- und Transplantationsversuchen geprüft und glaubt, daß bei *Triton taeniatus*

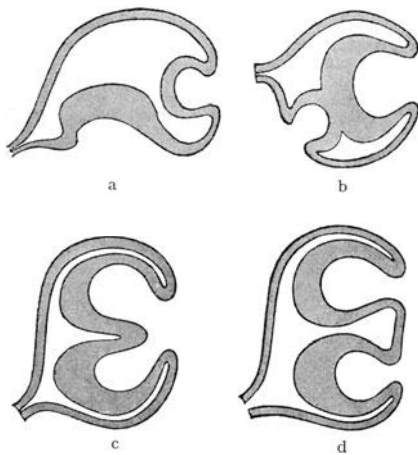


Abb. 11. Determination der Augenblasenabschnitte. Mißbildungen von *Salamandra maculosa*. Ausbildung zweier Retinabecher in einem Pigmentbecher. (FESSLER 1920.)

und *Amblystoma punctatum* die Anlagenbezirke nur labil determiniert sind und ihre Potenzen durch das Urdarmdach verstärkt und geordnet werden (1929 a, 287). Die gelegentlichen Teilbildungen beim Defektversuch (siehe oben) kommen nach ihm (1929 b, 292) durch ungenügenden Materialausgleich und die normale Entwicklung des belassenen Materials unter dem Einfluß des Urdarmdachs zustande. Auch meine eigenen Exzisionsversuche an der Medullarplatte und besonders die Herstellung von Cyclopie durch Entfernung des Urdarmdachs

unter dem cephalen Viertel der Medullarplatte in der frühen Neurula bei *Triton* (siehe S. 366) sprechen für die Auffassung von ADELMANN.

2. Einige Tatsachen, die von EKMAN (1914 a) und FESSLER (1920) beigebracht wurden. FESSLER untersucht Mißbildungen von *Salamandra maculosa* und findet Augen, bei denen in einem Becher des Pigmentepithels zwei Retinabecher eingeschlossen sind (Abb. 11). Diese können dicht nebeneinander liegen (c) oder auch durch mehr oder weniger große pigmentepithelartige Brücken getrennt sein (a, b, d). Entsprechende Beobachtungen machte EKMAN an Larven von *Rana esculenta* und *Bombinator pachypus*, deren Kopfctoderm (speziell Kiemenectoderm) nach Schluß des Medullarrohrs um 180° gedreht worden war. Die Bilder legen den Schluß nahe, daß hier präsumptives Pigmentepithel zu Retina geworden ist. EKMAN (1914 b, 128—129) zieht auch diesen Schluß und nimmt nur eine labile Determination der Augenbezirke an, wogegen

FESSLER (1920, 199) an der endgültigen Determination von Retina und Pigmentepithel festhält. Seine Doppelbildungen sollen durch Faltungen der Retinaanlage entstanden sein, wobei die peripheren Retinabezirke infolge abnormer Pigmentierung und Unterdrückung ihrer Schichtung pigmentblattähnlich geworden seien. Beide Erklärungen scheinen durchaus möglich. Für FESSLERS Annahme spricht, daß man bei der Implantation von Augenplatten in abnorm gefalteten Retinen nicht selten ungeschichtete Retinen mit abnormer Pigmentierung trifft; für EKMANS Auffassung läßt sich aber die Beobachtung geltend machen, daß im differenzierten Auge das Pigmentepithel noch Retina regenerieren kann (siehe S. 308). Freilich lassen sich die Verhältnisse bei der Regeneration nicht ohne Vorbehalt auf die in der Embryogenese übertragen.

3. Die schon berichtete Tatsache, daß die fetale Augenspalte in der primären Augenblase nicht endgültig determiniert ist.

4. Schließlich sind die älteren Versuche für unsere Frage nicht absolut beweisend, da das für die Determination der Medullarplatte so wichtige Urdarmdach nicht berücksichtigt wird.

Nach allem haben offenbar die Bezirke der Augenanlage einerseits die Fähigkeit zur Selbstdifferenzierung, zeigen also einen gewissen Grad von Determination; doch besitzen die Augen und Augenabschnitte ein so hohes Maß von Regulationsvermögen, daß die Determination der Augenbezirke nur labil sein kann. Mit der Annahme auch nur eines geringen Grades von Determination der Augenabschnitte sind diese nicht mehr äquipotentiell im strengsten Sinne des Wortes; es ist also nicht mehr möglich, die Augenanlage bzw. primäre Augenblase als harmonisch-äquipotentiell zu betrachten wie PASQUINI (1929 a, 101, 1929 c, 264) will.

Überlegungen zu der Frage nach der *Lokalisation der determinierenden Faktoren* werden die drei Möglichkeiten ins Auge fassen müssen: *a*) Die Faktoren entwickeln sich in dem Material selbst; — *β*) die Umgebung bestimmt; — *γ*) der ganze Keim bzw. seine elementaren Einheiten (Elementarorgane) Medullarplatte oder Augenanlage determinieren auf der Basis harmonischer Gliederung. — Zu *a*) Für die Ausbildung der Faktoren in der Anlage selbst besitzen wir außer den S. 220 schon mitgeteilten schwachen Anhaltspunkten bis jetzt keine Stütze. — Zu *β*) An Umgebungsfaktoren kommen solche in der Gehirnanlage, in der Epidermisanlage, im Urdarmdach und in den verschiedenen Augenabschnitten in Betracht. Hinsichtlich Gehirn und Epidermis verweise ich auf die Betrachtungen S. 228. Daß das Urdarmdach bei längerer Einwirkung auch die Augenabschnitte determinierend beeinflusst, ist recht wahrscheinlich. ADELMANN (1929 b, 313, *Triton taeniatus*, *Amblystoma punctatum*) hat dafür neuestens eine stützende Tatsache beigebracht. Median rostrale Stücke der Medullarplatte entwickeln nämlich, in die Bauchwand transplantiert, meist herkunftsgemäß zwei Augen,

wenn das Urdarmdach mittransplantiert wird, eines, wenn es fehlt. Die Entwicklung des Implantats wird offenbar von dem Urdarmdach unterstützt. Auch die schon erwähnten Cyclopien von MANGOLD (s. S. 366) deuten in dieser Richtung. Die Möglichkeit, daß Retina Pigmentepithel determiniert, wurde von LEVY (1906, 346) und BELL (1905, 57, 1906 a 288, 1906 b, 192) erwogen bzw. vertreten; ihre Beweise sind aber, soweit ich sehe, nicht stichhaltig. Daß die Umgebung auf die Entwicklung des Pigmentepithels von Einfluß ist, scheint eine Beobachtung von LEWIS (1907 c, 261) zu zeigen, nach der in das Cölom hineinragende Augen in diesem kein Tapetum anlegen. — Zu γ) Im Hinblick auf die eben erwähnten Befunde von ADELMANN und MANGOLD ist überraschend, daß, wenn die medianen Bezirke des Ectoderms und des Urdarmdachs durch laterales Material ersetzt oder überschüssig vorhanden sind, normale Augen auftreten können. SPEMANN und ELSE BAUTZMANN (1927) schnitten dazu zwei Gastrulen von *Triton taeniatus* paramedian durch und setzten jeweils die großen und kleinen Hälften zusammen. In diesem Experiment sind weder die ectodermalen Augenanlagen noch ihre Urdarmdachunterlagerung normal vorhanden. Die weitgehende Regulation, welche zur normalen Entwicklung führte, hat offenbar ihre Basis in der Ganzheit des Keimes bei der Operation an der jungen Gastrula oder in der Ganzheit der Medullarplatte, als einem harmonisch äquipotentiellen Partialsystem, bei Operationen an der späten Gastrula. Wahrscheinlich werden median-rostrale Defekte auch in der frühen Neurula noch harmonisch reguliert (siehe S. 222).

2. Die Determination des ectodermalen Augenbeckers bei Wirbeltieren außer Amphibien.

Hier sind unsere Kenntnisse im allgemeinen recht lückenhaft. Doch gestattet die Tatsache, daß alle Wirbeltiere vordere Verdoppelungen mit 2, 3 und 4 Augen und cyclopische Defekte mit 2 getrennten, 2 mehr oder weniger vereinigten, 1 einheitlichen, 1 zu kleinen und schließlich 0 Auge ausbilden können, den Schluß, daß die Augenanlage nicht von allem Anfang an endgültig determiniert sein kann. Das präsumptive Auge ist also anfangs entweder indifferent oder nur labil determiniert, und seine Determination erfolgt erst im Laufe der Entwicklung durch innere Faktoren oder solche der Umgebung. — Über diese Grundkenntnisse hinaus besitzen wir einige weitere durch Experimente an Fischen und Vögeln.

a) Fische.

Der Zeitpunkt der Determination der Augenanlage läßt sich aus folgenden Experimenten erschließen. Zur Herstellung cyclopischer Defekte bringt STOCKARD (siehe S. 363) die Keime von *Fundulus heteroclitus* in verschiedenen Stadien in Meerwasserlösungen von Magnesiumsalzen, Alkohol, Äther u. a. und findet, daß diese nur innerhalb der ersten 15 Stunden

nach der Befruchtung cyclopische Defekte hervorrufen, später bleiben sie unwirksam (STOCKARD 1913 b, 281). Entsprechende Ergebnisse an *Fundulus heteroclitus* hat WERBER (1915 a, 531) mit Lösungen von Buttersäure und Aceton in Seewasser erzielt. — Setzt man im vorderen Bereich des Embryonalschildes Defekte, so werden sie in frühen Stadien reguliert, und es treten keine Augendefekte auf; erst nach der Operation im Stadium des engen Embryonalschildes zeigen auch die Larven entsprechende Defekte (HOADLEY 1928, 29). Aus beiden Experimenten wird man schließen können, daß die Determination während der Bildung des Embryonalschildes sich vollzieht und im engen Embryonalschild endgültig ist. Letzteres entspricht auch der Anschauung von WERBER (1916 b, 570), die er sich bei der gleich zu schildernden experimentellen Herstellung von Defektbildungen an *Fundulus* gebildet hat.

Wie sich die Determination im einzelnen vollzieht und welche Rolle dabei *Faktoren in der Anlage und der Umgebung* spielen, ist noch recht ungeklärt. Einen gewissen Einblick scheinen mir Befunde von WERBER (1915 a, 530 ff., 1916 b, 549 ff.) zu geben. WERBER behandelt die Keime von *Fundulus heteroclitus* nach der künstlichen Befruchtung mit Lösungen von Urinsubstanzen (besonders Buttersäure und Aceton) in Seewasser etwa 15—72 Stunden lang. Das Ergebnis sind mehr oder weniger abnorme Embryonen, von denen uns speziell solche interessieren, die isolierte (solitäre) Augen aufweisen. Die Abb. 12 zeigt zwei Fälle. Der Keim der Abb. 12 d besitzt einen gut ausgebildeten, über die Dotterkugel hinweggebogenen, asymmetrisch monophthalmen Embryo (*Emb.*) dem das linke Auge fehlt. Ziemlich weit entfernt von ihm liegen zwei isolierte Augen (*is.Au₁* und *is.Au₂*). Das eine (*is.Au₁*) ist von etwas Gehirnschubstanz (*Geh.*) begleitet und hat zwei Linsen. Die Abb. 12 a, b, c geben einen extremen Fall, bei dem nur geringe Fragmente entwickelt sind. In der Totalansicht (a) sind ein solitäres Auge (*sol.Au₁*) und drei Gewebefragmente (*G.f.*) zu sehen; auf der Gegenseite liegt noch ein zweites solitäres Auge (*sol.Au₂*). Die beiden Schnitte führen durch die obere Hälfte des Keimes (b) im Bereich des solitären Auges 1 und durch die untere Hälfte (c) im Bereich des solitären Auges 2. Sie zeigen den Aufbau des Keimes. Seine Hauptmasse besteht aus dem Dotter (*D.*), in dem weiße Ölkugeln (*Ölk.*) liegen. An der Peripherie sind Blutinseln (*Bl.*) mit Erythrocyten und wahrscheinlich Leukocyten und die beiden solitären Augen angeschnitten. *Sol.Au₁* besitzt eine Retina, Pigmentepithel, eine große Linse, vielleicht etwas Cornea, aber keine Iris; *sol.Au₂* zeigt Retina und Linse, aber kein Pigmentepithel und keine Iris. Beiden Augen ist ein Gehirnfragment (*Geh.*) angelagert, das auf dem gegebenen Schnitt aber nur bei *sol.Au₂* getroffen ist. Über die Natur der als Gewebefragmente bezeichneten Gebilde (*G.f.*) werden keine Angaben gemacht. Im Bereich des *sol.Au₁* liegt vielleicht etwas Chorda (?) (WERBER 1916 b, 542).

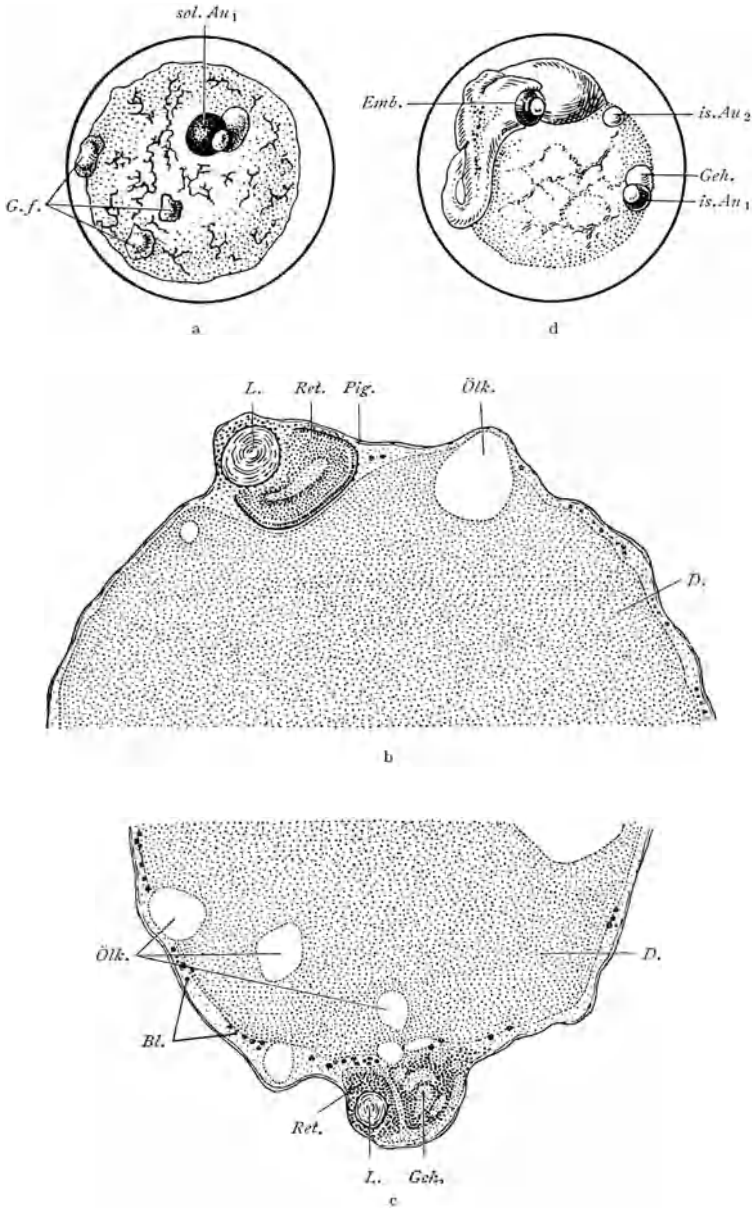


Abb. 12. Determination des Auges bei Fischen: Keime von *Fundulus* mit solitären bzw. isolierten Augen erhalten durch etwa 48stündige Behandlung mit Aceton-Seewasser (35—40 ccm/gmol Aceton in Seewasser : 50 ccm Seewasser). — a b c Embryo 12 Tage alt mit zwei solitären Augen und Gewebefragmenten. — a Totalansicht. — b und c zwei halbe Schnitte in beträchtlichem Abstand voneinander. — d Totalansicht von Embryo, 12 Tage alt, mit einem ziemlich gut ausgebildeten asymmetrischen monophthalmen Embryo und zwei völlig isolierten Augen. *Bl.* Blutinseln; *D.* Dotter; *Emb.* asymmetrisch monophthalmen Embryo; *Geh.* Gehirn; *G.f.* Gewebefragmente; *is.Au.* isoliertes Auge; *L.* Linse; *Ölk.* Ölkugeln; *Pig.* Tapetum; *Ret.* Retina; *sol. Au.* solitäre Augen.

(WERBER 1916 b, 496, 498, 544, 545.)

Solche defekten Embryonen entstehen nach WERBER (1915 a, 559) durch die blastolytische Fragmentation der Keimsubstanz infolge der Einwirkung des Mediums (Präcipitinwirkung, lösende Wirkung, Erhöhung der Osmose im Keim). Stimmt dies, so ist für uns die Hauptfrage, in welchem Entwicklungsstadium die Fragmentation erfolgt, d. h. ob sie sich vor der Determination der Augen, also innerhalb der ersten 20 Stunden der Entwicklung, oder nach derselben vollzieht. In unseren Fällen kann keine sichere Antwort gegeben werden, da die Keime 46 Stunden dem störenden Medium ausgesetzt wurden. Für eine frühzeitige Wirkung des Mediums spricht jedoch die Angabe von WERBER (1915 a, 531), daß die mehr als 24 Stunden dauernde Behandlung das Ergebnis nicht mehr wesentlich beeinflußt. Es scheint daher der Schluß berechtigt, daß die Fragmentation und die so starke Zerstreuung der Anlagen vor der endgültigen Determination erfolgt ist. Die Frage ist nun, sind die Augen von anderem Material (etwa wie bei den Amphibien von Kopfmesoderm) induziert worden oder haben sie sich selbst differenziert. Soweit ich sehe, reichen die Angaben WERBERS über das Mesoderm zur Antwort nicht aus. Läge eine Induktion vor, was nicht ganz unwahrscheinlich ist, so müssen die Augen nicht einmal von ihren normalen Anlagen abstammen, können vielmehr von jedem beliebigen Ectodermbezirk gebildet sein. Fehlt aber ein induzierendes Material, so lassen die solitären Augen schließen, daß die Augenanlagen oder sogar anderes Ectoderm (?) die Fähigkeit zur unabhängigen Bildung von Augen besitzen. Weitere Versuche an Fischen scheinen mir Erfolg zu versprechen. Eine auffallende Ähnlichkeit zwischen den Augeninduktionen bei Amphibien und den solitären Augen besteht darin, daß sie stets von einem Gehirnsfragment begleitet sind. Schließlich läßt sich daran denken, daß die blastolytische Fragmentation WERBERS zum Teil auf einer Hemmung der normalen Materialbewegungen in den frühen Stadien beruht.

Für die *Selbstdifferenzierungsfähigkeit der Augenbezirke* geben schließlich einige Einzelangaben von MENCL unsichere Anhaltspunkte. Er fand bei vorderen Verdoppelungen der Forelle reine Tapetumbläschen (1908, 448) und in intracerebralen Augen anscheinend nur Retina (1908, Abb. 3). Auch das solitäre Auge ohne Pigmentepithel der Abb. 12c könnte vielleicht für die gegenseitige Unabhängigkeit der Augenbezirke ausgewertet werden.

b) Vögel.

Zeitpunkt und Ablauf der Determination wird einigermaßen beleuchtet durch die Experimente von HOADLEY (1926 a). Er entnahm aus 0, 4, 6, 8, 10, 12 Stunden und länger bebrüteten Keimen des Hühnchens vordere Teile des noch nicht sichtbaren (0 Stunden), eben sichtbaren breiten (4 Stunden), schmal elliptischen (6 Stunden), schmal bandförmigen (8 Stunden) Primitivstreifens und vordere Teile der präsumptiven Medullarplatte von Keimen mit Primitivrinne (10 Stunden) und mit Kopffort-

satz (14 Stunden und später, siehe Determinationsproblem I, 179, Abb. 13 a—d) und verpflanzte sie in die Chorioallantois des etwa 10 Tage bebrüteten Hühnchens. Sie entwickelten sich dort weiter und wurden nach etwa 8 Tagen fixiert. Bei ungefähr gleicher Entwicklungsdauer (etwa 8 Tage) bildeten die Transplantate aus Keimen ohne Spuren eines Primitivstreifens nie Augen. Die ersten Augen fanden sich bei Transplantaten aus Keimscheiben mit breitem Primitivstreif, also bei den 4 Stunden bebrüteten Keimen. Sie bildeten eine Blase mit hohem Zylinderepithel und pigmentierten Zellen. 6 Stunden bebrütete Keime lieferten Augen mit Retina und Pigmentepithel, 8 Stunden bebrütete solche mit Retina, Tapetum und Linse; in 10 Stunden bebrüteten Transplantaten fanden sich Augen mit geschichteter Retina, Pigmentepithel und Linse, in Transplantaten aus dem Kopffortsatz Augen mit geschichteter Retina, Pigmentepithel, Iris und Linse und in Transplantaten aus 33 Stunden bebrüteten Keimen vollständig differenzierte Augen (1926 a, 173). Im Einklang mit diesen Ergebnissen stehen solche bei Defektversuchen an der Keimscheibe von HOADLEY (1926 b, 231), Resultate bei Transplantation in die Allantois von DANCHAKOFF (1924, 1926), Züchtungsversuche von Augen aus dem 64—72 Stunden bebrüteten Embryo in vitro durch STRANGEWAYS und FELL (1926) und Beobachtungen an abgeschchnittenen primären Augenblasen und jungen Augenbechern von REVERBERI (1929 a, b).

Gegen die Auswertung des HOADLEYSchen Experiments besteht das Bedenken, daß die Augenanlage nicht allein isoliert wurde, also Nachbarschaftseinflüsse in Rechnung zu stellen sind. Doch wird es abgeschwächt durch den Umstand, daß das Transplantat am Implantationsort durch die einwachsenden Gefäße zerteilt und dadurch die gegenseitige Beeinflussung der Gewebe vermindert oder aufgehoben wird. Auch spricht die Regelmäßigkeit des Ergebnisses gegen den Einwand. Sehen wir von ihm ab, so lassen sich folgende Schlüsse ziehen. Die Determination des Auges erfolgt im Laufe der Primitivstreifbildung. Sie ist vielleicht bis zum Kopffortsatzstadium labil, da bis dahin viele negative Fälle gefunden werden. Diese werden allerdings von HOADLEY (1926 a, 174) auf die Schwierigkeit der Operation zurückgeführt, da sich bei guten Transplantaten stets ein Auge findet. Sicher ist sie im Kopffortsatzstadium endgültig. Die Qualität der Leistung bzw. die Höhe der Differenzierung der Augen steigt mit dem Alter des Transplantats zur Zeit der Operation. Diese letztere Tatsache gibt offenbar einen Einblick in die Art des Determinationsablaufes.

Da die Ergebnisse sehr regelmäßig sind und die Implantate durch die abnorme Umgebung in ihrer Lebensfähigkeit offenbar nicht beeinträchtigt werden, bleibt nur der Schluß, daß das verschiedene Resultat bei den verschieden alten Transplantaten auf Unterschieden im Grad ihrer physiologischen Organisation beruht. In der Auswertung der Ergebnisse

für den Determinationsablauf lassen sich meines Erachtens drei Möglichkeiten geltend machen: — a) Die verschiedenen Entwicklungsgrade, welche die verschieden alten Transplantate erreichen, beruhen auf qualitativ verschiedenen Determinationsstufen des Transplantats im Moment der Operation. Die erste Determinationsstufe für die Augenanlage heißt Augenblase mit allgemein pigmentiertem Zylinderepithel, die nächste spaltet das Material in Retina und Tapetum, die übernächste in Retina, Tapetum und pars caeca usw. Nach der Isolation geht die Differenzierung wohl weiter, aber nicht die Determination; es kann daher von den Transplantaten nur das Gewebe bzw. Organ geleistet werden, das der Determinationsstufe im Moment der Isolation entspricht. Die Determination der Anlage erfolgt schrittweise durch Umgebungsfaktoren, welche bei der Isolation ausgeschaltet werden. — b) Die zweite Möglichkeit ist der ersten gleich, nur sollen die determinativen Faktoren in der Augenanlage selbst liegen, in dieser nacheinander zur Entwicklung kommen und die verschiedenen Determinationsstufen bewirken, aber bei der Isolation infolge der Abnormität der Umgebung und auch des Implantats selbst nicht zur Entfaltung gelangen. — c) Nach der dritten Möglichkeit ist die Anlage bei der Operation voll und ganz zu Auge determiniert und ist fähig, unabhängig von der Umgebung alle Entwicklungsprozesse durchzuführen, die zur Ausbildung des endgültigen Organs notwendig sind. Verschieden in den verschieden alten Transplantaten ist jedoch die Stabilität der Determination. Isoliert werden die Explantate in ihrer Lebensfähigkeit wohl nicht merkbar geschädigt, aber das Maß der Entwicklungsleistung wird durch die abnormen Verhältnisse desto mehr beschränkt, je jünger sie sind, d. h. je labiler ihre Determination ist. — Welche von den drei Möglichkeiten für das Vogelauge und, da die anderen Organe des Vogels sich ähnlich verhalten wie das Auge (siehe Determinationsproblem I, 180), für die Vögel allgemein gilt, läßt sich nicht entscheiden. Befunde bei den Amphibien sprechen bis jetzt in hohem Maß für die Möglichkeit b und c, doch lassen sich die Verhältnisse bei Urodelen natürlich nicht ohne ernste Bedenken auf Vögel übertragen. Die Tatsache, daß bei Vögeln Augenblasen mit einheitlichem pigmentiertem Zylinderepithel vorkommen, hat bis jetzt keine Parallele bei den Amphibien. Sie scheint für die Möglichkeit b zu sprechen. Die Möglichkeit a kommt nur in Frage, wenn man auf einen Vergleich mit den Amphibien ganz verzichtet. HOADLEY erwog, soweit ich sehe, nur die Möglichkeit a, da er an eine Schädigung der Umgebung nicht glaubt (1926 a, 174). Er macht für den Fortschritt der Determination das Ganze verantwortlich (1926 b, 301); denn er schließt, daß durch das Zerschneiden des Blastoderms das physiologische Ganze derart unterbrochen wird, daß die weitere Differenzierung der zukünftigen Anlagen verhindert wird. Die Möglichkeiten b und c setzen also nur eine Hemmung der Determinationsvorgänge, nicht eine ernste Schädigung voraus. Wesentlich für die Ent-

scheidung wäre, wenn ältere, nach HOADLEY auf einer hohen Determinationsstufe stehende Augenanlagen nach der Operation gelegentlich nur die erste Entwicklungsstufe erreichen würden. Dies scheint mir in Versuchen von DANCHAKOFF (1926, 72) der Fall zu sein, in denen die Augenanlage von Embryonen mit 5—8 Somiten stark deformierte Augenblasen lieferten, deren Wandung nur aus pigmentierten Zellen aufgebaut war. Gegen HOADLEYS Auffassung spricht wohl auch eine Angabe von SEEFELDER (1930 a, 555), der in einem 2¹/₂ Tage alten Hühnerembryo ein ganz aus zylindrischem Pigmentepithel bestehendes Auge fand. In diesem hatten sich aber Nervenfasern entwickelt, was die Fähigkeit der Pigmentzellen zur weiteren Differenzierung erweist. Schließlich scheint es mir nach den bisherigen Erfahrungen sehr fraglich, und eine Frage von fundamentaler Bedeutung, ob ungehemmte und ungeschädigte Zellen überhaupt auf einem embryonalen Differenzierungsstadium stehen bleiben können, also z. B. eine präsumptive Gehirnzelle auf dem Stadium, das sie in der Medullarplatte eingenommen hat. Wahrscheinlich entwickeln sie sich herkunftsgemäß oder herkunftsfremd immer weiter, bis zu einem stabilen, einer Funktion entsprechenden Endstadium. Dies gilt wohl auch für die Geschlechtszellen.

Die Gewebe des differenzierten Auges sind recht stabil determiniert. In vitro gezüchtet behält Pigment- und Irisepithel und die Cornea stets ihren Charakter bei (FISCHER, EBELING, KIRBY 1927 b; Lit. siehe bei KIRBY).

Zur Frage nach der *Verbreitung der Augenpotenz* wissen wir nur, daß das Abschneiden der primären Augenblase im Embryo mit 7 Somitenpaaren (REVERBERI 1929 a, 118) und die Zerstörung des Augenbeckers mit dem Augestiel in 2—3 Tage bebrüteten Hühnchen (BARFURTH und DRAGENDORFF 1902, 186; DRAGENDORFF 1903, 14) den endgültigen Defekt des Auges bedingt. Wie bei den Amphibien findet also eine Regeneration des Auges vom Gehirn aus nicht statt.

Die *Determination der verschiedenen Bezirke* ist offenbar wie bei den Amphibien (siehe S. 238 ff.) in der primären Augenblase noch nicht endgültig vollzogen; denn Defektversuche von REVERBERI (1929 a, 1929 b, 42) an Embryonen mit 7 Somiten (und später) zeigen, daß auch kleine Augenblasenfragmente einen normalen Becher bilden können. Auch scheint die fetale Augenspalte nicht endgültig determiniert zu sein, da isolierte Fragmente im allgemeinen keine Spalte aufweisen (1929 b, 44).

B. Die Determination der Linse.

1. Amphibien.

a) *Der Zeitpunkt der Linsendetermination (Determinationszustand der Linsenanlage im Neurulastadium und im Stadium mit primärer Augenblase).*

Zur genauen Ermittlung des Zeitpunktes der Linsendetermination wäre es notwendig, die Linsenanlage planmäßig aus verschiedenen alten

Stadien, etwa beginnend mit der frühen Gastrula, zu entnehmen und sie durch heterotope Transplantation (unter der Epidermis älterer Embryonen oder im Cölom oder in Lymphräumen von Larven) bzw. durch Züchtung *in vitro* zu isolieren. Solche Experimente sind nur sehr wenige ausgeführt, da die Analyse der Linsenentwicklung bis jetzt unter der Fragestellung „abhängig oder unabhängig vom Augenbecher“ erfolgte. Die zur Zeit vorliegenden Experimente gestatten uns daher nur einen Einblick in den „Determinationszustand der Linsenanlage im Neurulastadium und im Stadium mit primärer Augenblase.“ In diesen Stadien läßt sich die Anlage noch nicht von der benachbarten Epidermis unterscheiden (s. Abb. 13c, S. 250).

Transplantationen der Linsenanlage heterotop in die Kopfepidermis sind von HARRISON (1920, 200) an *Amblystoma punctatum* in der frühen und beendeten Neurula durchgeführt worden. Sie lieferten, besonders die späten Stadien, schön ausgebildete Linsen. In Ringer isolierte Anlagen der abgeschlossenen Neurula von *Bombinator pachypus* bildeten nach 2 Tagen ein zweischichtiges Bläschen mit Nasenanlage, aber ohne Linse (von UBISCH 1927, 249). Negative Resultate zeitigte auch die Drehung der Kopfhaut mit Linsenanlage um 180° bei *Rana esculenta* (SPEMANN 1912 a, 64, zweifelhaft), *Bombinator pachypus* (SPEMANN 1912 a, 68 ff.; EKMAN 1914a, 348) und *Hyla* (EKMAN 1914a, 339) (Abb. 17a, S. 258). Auch bei der Transplantation der Linsenanlage mit dem benachbarten Kopfectoderm aus der frühen bis späten Neurula von *Triton cristatus* und *taeniatus* in das Blastocoel der Gastrula von *Triton taeniatus* konnte nie eine klare Linse gefunden werden (20 Fälle, davon 15 klar negativ, 5 etwas unsicher). Dabei ist freilich zweifelhaft, ob das Blastocoel als geeigneter Isolationsort betrachtet werden kann (MANGOLD, unveröffentlicht). Im Hinblick auf die positiven Resultate von HARRISON sind die vielfältigen negativen Resultate überraschend; möglich ist, daß die oben vorgeschlagene Versuchsanordnung zu wesentlich anderen Resultaten führt. Sicher ist der Schluß, daß die Linsenanlage von *Rana esculenta*, *Bombinator pachypus* und *Hyla arborea* in der abgeschlossenen Neurula noch keine nachweisbare Fähigkeit zur Selbstdifferenzierung besitze, vorerst noch nicht berechtigt.

Die nunmehr zu betrachtenden Versuche entfernen die Augenanlage und stellen dann fest, was die Linsenanlage ohne den Augenbecher leistet. Da sie weder das Mesoderm noch die ectodermale Umgebung ausschalten, sind sie für die Beurteilung des Determinationszustandes der Linsenanlage nur unter Vorbehalt brauchbar und geben hauptsächlich einen Einblick in die induktive Leistung des Augenbeckers. — Die Entfernung des Auges wurde im frühen Neurulastadium und im Stadium mit primärer Augenblase ausgeführt. Im Neurulastadium läßt sich die Augenplatte relativ leicht mit der Rouxschen heißen Nadel (Abb. 14a, S. 252) oder mit feinen Instrumenten (Abb. 15a, S. 253; 16a S. 255) entfernen, ohne daß

die fern liegende Linsenanlage gestört wird. Das Experiment ist nach SPEMANN (1901a) sehr häufig ausgeführt worden; nämlich an *Rana fusca* von SPEMANN (1901 a—1912a), von UBISCH (1923a, 1924a) und WACHS

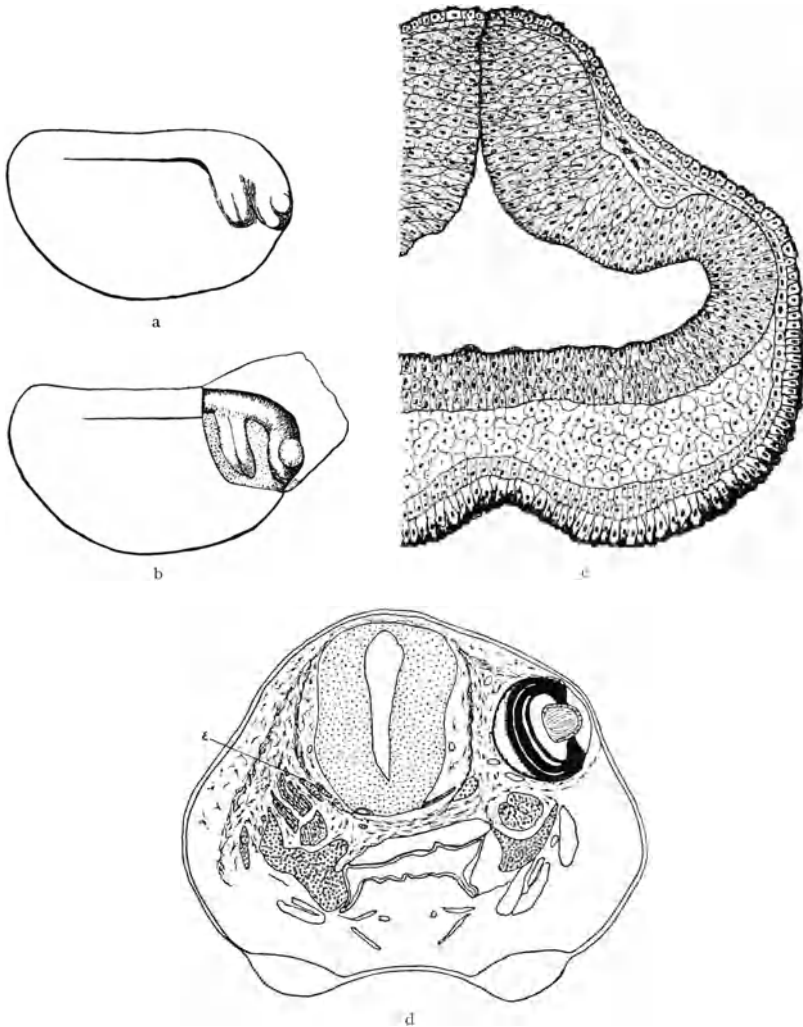


Abb. 13. Abhängigkeit der Linsenbildung vom Augenbecher bei *Rana palustris* und *Rana sylvatica*. a b c Operationsstadien. a rechte Seite der Larve. — b rechte Seite der Larve nach Abheben des rechten Kopf ectoderms. — c Querschnitt durch Kopf in Augenregion. — d Querschnitt durch Larve von *Rana sylvatica*, 5 Tage nach der Exstirpation der rechten Augenblase; rechts (im Bild links) Auge und Linse ganz fehlend (e). (W. H. LEWIS 1907 a, S. 493.)

(1919a, 324), an *Rana esculenta* von SPEMANN (1907b—1912a) und von UBISCH (1924a, b, 1927), an *Rana palustris* von KING (1905), an *Bombinator pachypus* von SPEMANN (1907 b—1912 a) und von UBISCH (1924 a, b, 1927), an *Amblystoma punctatum* von HARRISON (1920) und an *Triton*

taeniatus und *alpestris* von MANGOLD (siehe S. 253, Anm. 1 und Abb. 16). Zur Entfernung der primären Augenblase nach Schluß des Neuralrohres wird die Kopfepidermis im Bereich des Auges an drei Seiten eingeschnitten, hochgeklappt, die Augenblase herausgeschnitten und die Epidermis wieder zurückgelegt (Abb. 13 b, 15 b). Sie heilt sehr schnell an; mit einer Schädigung durch die Operation ist kaum zu rechnen; nur besteht die Gefahr, daß die Linsenanlage teilweise an der Augenblase hängen bleibt. Nach LEWIS (1904) ist auch dieser Versuch sehr häufig gemacht worden, nämlich an *Rana esculenta* von SPEMANN (1912 a), an *Rana palustris* von LEWIS (1905, 1907 c), an *Rana sylvatica* von LEWIS (1905), an *Bombinator pachypus* von SPEMANN (1912 a), an *Bufo* von SCHAPOSCHNIKOWA (1925), an *Amblystoma punctatum* von LEWIS (1905), LE CRON (1906, 1907) und HARRISON (1920) und an *Pleurodeles waltlii* von PASQUINI (1927 c, 75). Bei den beiden Versuchsarten gelingt es nicht immer, das ganze Auge zu entfernen; oft bleibt ein mehr oder weniger großer Rest stehen, der dann ein verkleinertes Auge bildet. Gelangt dieses nicht zur Berührung mit der Epidermis, so ist das Ergebnis dasselbe wie beim völligen Fehlen des Auges. — Die Berührung des Ectoderms durch den Augenbecher kann man auch verhindern, indem man die Ausstülpung der primären Augenblase hemmt. VON UBISCH (1925 b, 34) bringt dazu die Keime von *Rana fusca* vom Beginn der Gastrulation ab für 2 Tage in 0,6—1 %ige Kochsalzlösungen und COTRONEI (1921, 26) erreicht dasselbe durch Behandlung von *Bufo*-Keimen mit Lösungen von Lithiumsalzen.

Die Ergebnisse der drei Versuchsarten sind ziemlich gleich, so daß sie gemeinsam mitgeteilt werden können. Bei den verschiedenen Arten wurden folgende Resultate erzielt: Bei *Rana fusca* waren sie nach SPEMANN (1901 a—1907 b, 381, 1912 a, 32—33) und WACHS (1919 a, 324) negativ. Nur ein Fall war bei SPEMANN'S Versuchen zweifelhaft. VON UBISCH (1923 a, 35; 1924 a, 5; 1924 b, 67; 1925 b, 29, 36; 1927, 215 ff.) findet dagegen relativ häufig Ectodermverdickungen und Zapfen und im günstigsten Experiment ein undifferenziertes Bläschen. *Rana esculenta* bildet in den SPEMANN'Schen Versuchen gelegentlich schön geformte, vollständig differenzierte Linsen (1907 b, 380; 1908, 102; 1912 a, 23, 41 ff.) (Abb. 14, S. 252), bei VON UBISCH wie *Rana fusca* nur Linsenverdickungen mäßiger Ausbildung (1924 a, 5; 1924 b, 73; 1927, 218). *Rana palustris* und *sylvatica* (Abb. 13) ist in den Experimenten von LEWIS negativ (1904, 509; 1907 a, 477), in denen von KING (*Rana palustris*, 1905, 99) dagegen schwach positiv. Bei *Bombinator pachypus* (Abb. 15, S. 253) findet SPEMANN bei meist negativem Ergebnis selten Andeutungen von Linsenentwicklung (1907 b, 383; 1912 a, 38 und 44 ff.), während VON UBISCH (1924 a, 5; 1924 b, 67; 1927, 225) wiederum Ectodermverdickungen und Linsenplakoden relativ häufig nachweisen kann. *Bufo* ist nach COTRONEI (1921, 26) negativ; die Angaben von SCHAPOSCHNIKOWA sind unklar.

Amblystoma punctatum wurde von LEWIS (1905, 434) und HARRISON (1920, 199) negativ und von LE CRON (1907, 247) negativ bzw. schwach positiv gefunden. Bei *Pleurodeles Waltlii* erhielt PASQUINI (1927b, 1927d,

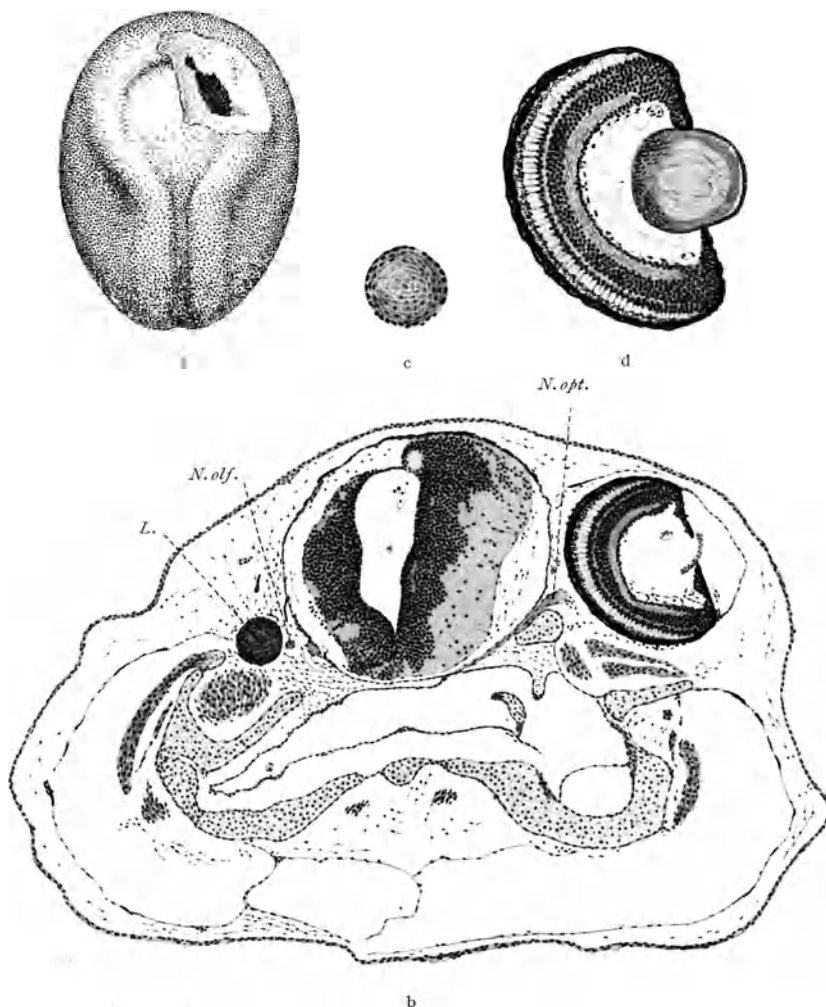


Abb. 14. Entwicklungskorrelation im Auge von *Rana esculenta*. — a Operation: Excision des präsumptiven Auges im Neurulastadium, Keim kurz nach Operation. — b Querschnitt durch Larve in Augenregion 14 Tage nach Operation. Im Bild rechts normales Auge, links Operationsseite, ganz ohne Augenbecher, aber schöne Linse (L.) vorhanden. — c Frei entwickelte Linse allein, in gleicher Vergrößerung wie Abb. d. — d das normale Auge mit Linse. L. freie Linse; N. olf. Nervus olfactorius; N. opt. Nervus opticus. (SPEMANN 1912 a.)

519) keine Linsen. Auch *Triton taeniatus* und *alpestris* zeigen keine positiven Resultate (MANGOLD, siehe Anm. I, S. 253 und Abb. 16, S. 255). Beim *Axolotl* findet RABL (1898) in einem augenlosen Embryo eine schwache Ectodermverdickung zweifelhaften Charakters. — Zusammen-

gefaßt betrachtet wurden also nach der Entfernung der Augenplatte bzw. -blase bis jetzt schöne, wohldifferenzierte Linsen nur bei *Rana esculenta* nachgewiesen. Die meisten Arten bilden günstigenfalls mehr oder weniger schwache Ectodermverdickungen und Ectodermzapfen zweifelhafter

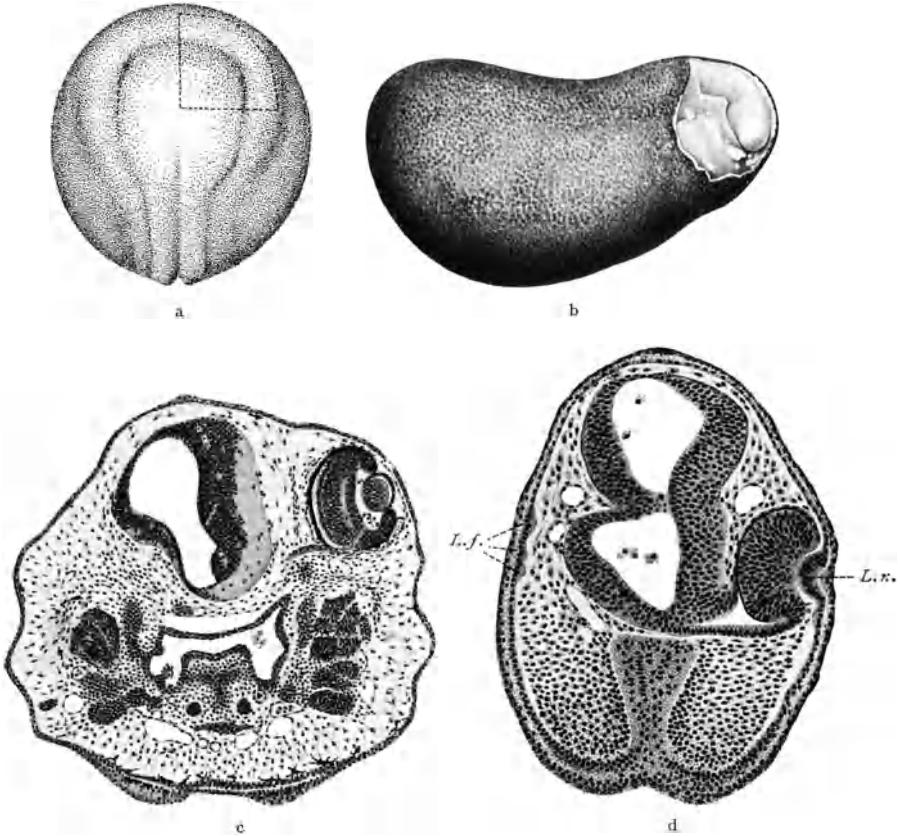


Abb. 15. Determination der Linse. *Bombinator pachypus*. Operation: Entfernung der Augenanlage aus der Medullarplatte der Neurula (a) bzw. der primären Augenblase nach Schluß des Medullarrohrs (b). Resultat: Mit Regelmäßigkeit keine Linse, nur ganz selten geringe Spuren einer Linse. — c Querschnitt durch (nach a) operierte Larve, ohne Augenbecher und Linse auf operierter Seite. — d Querschnitt durch Larve (operiert nach b), Augenbecher fehlt, präsumptive Linse als schwache Ectodermverdickung entwickelt. *L.f.* freie, *L.n.* normale Linsenplatte. (SPEMANN 1912 a.)

Differenzierungsleistung. Manche Arten sind ganz negativ. Bei allen sind die negativen Fälle sehr viel häufiger, bei VON UBISCH (1925 b, 1927) etwa 5mal häufiger als die positiven.

Anm. 1. Da eine ausführliche Veröffentlichung nicht beabsichtigt ist, seien hier die Ergebnisse von MANGOLD an *Triton* kurz zusammengestellt (Tabelle 1). Die Versuche bestanden in der ein- oder doppelseitigen Exzision der Augenanlage in der offenen Medullarplatte bei *Triton taeniatus* und *alpestris* (Abb. 16). Die Keime dienten als Spender bei den noch in Gang befindlichen Unter-

Bei *Salamandra maculosa*, die lebend gebärend dem Experiment nicht zugänglich ist, sind die Verhältnisse wohl ähnlich. Denn Mißbildungen zeigen keine Linsen, wenn der Augenbecher fehlt bzw. zu klein entwickelt ist und die Epidermis nicht berührt hat (SCHULTZE 1905, 486; FISCHER 1918, 1921, 442; FESSLER 1920, 175, 180). Doch sind die Mißbildungen nicht voll beweiskräftig, da man mit einer herabgesetzten Entwicklungsfähigkeit der Linsenanlage und mit der sekundären Rückbildung der Linse rechnen muß. SCHULTZE (1905, 489) erklärte seine Befunde durch Rückbildung.

Die Versuche, in denen das Auge entfernt wurde, zeigen uns, was die Linsenanlage ohne Auge leistet. Nicht berücksichtigt werden dabei die Einflüsse anderer Nachbarschaftsfaktoren, die fördernd aber auch hemmend sein können. Für Hemmung spricht, daß die Linsenanlage von

Tabelle 1. Einfluß der Exzision der Augenanlage in der Medullarplatte bei *Triton alpestris* und *taeniatus* auf die Linsenentwicklung unter Berücksichtigung der verschiedenen Entwicklungsstadien bei der Fixierung. Anzahl der Fälle ohne Augenbecher bzw. mit sehr kleinem Augenbecher (bei 1) je ein Fall. Alle Fälle ohne Linsen bzw. ihre Vorstufen.

	Normale Linse bei Fixierung im Stadium				Zusammen	Linsen bzw. ihre Vorstufen	
	Platte	Kegel	Blase	mit differenzierten Linsenfäsern		fehlen	vorhanden
<i>Triton alpestris</i>	4	9	3	4	20	20	0
<i>Triton taeniatus</i>	1	2	2	11	16	16	0
Zusammen:	5	11 ⁽¹⁾	5 ⁽¹⁾	15 ⁽¹⁾	36	36	0

suchungen über die Induktionsfähigkeit der Medullarplatte. 36 Fälle wurden bei der Schnittuntersuchung ohne Augenbecher bzw. (3 Fälle) mit winzigem Augenbecher auf der Operationsseite gefunden. 20 waren von *Triton alpestris* und 16 von *Triton taeniatus*. Kein einziger hatte eine Linse. Da normalerweise der Augenbecher einen Dauereinfluß ausübt, dessen Wegfall die Degeneration schon angelegter Linsen zur Folge hat (siehe S. 269), ist das Fixierungsalter der Embryonen zur Beurteilung des Ergebnisses wesentlich. Gruppiert man sie nach vier Differenzierungsstufen der normalen Linsen, so findet man, daß 5 im Stadium der Linsenplatte, 11 im Stadium des Linsenkegels (Abb. 16b), 5 im Stadium der Linsenblase (Abb. 16c) und 15 im Stadium der Linse mit differenzierten Linsenfäsern (Abb. 16d) zur Schnittuntersuchung gelangten. Besondere Beachtung verdienen dabei die drei ersten Stufen, die Anzeichen der Linsenbildung mit Sicherheit erwarten lassen, wenn die Linsenanlage die Fähigkeit zu unabhängiger Entwicklung besitzt. Abgesehen von einer allgemeinen Verdickung zeigt die Epidermis auf der Operationsseite aber nichts Besonderes, und die Verdickung kann nicht als Linsendifferenzierung aufgefaßt werden, da ihr die Depigmentierung fehlt, welche bei *Triton* ein erstes Kriterium der Linsenplatte ist. Die Versuche zeigen also, daß die Linsenanlage bei *Triton taeniatus* und *alpestris* im Neurulastadium entweder kein Selbstdifferenzierungsvermögen besitzt oder daß ihr Determinationsgrad so gering ist, daß ihre Entwicklung durch die mit dem Ausfall des Augenbeckers verbundene Änderung der Umgebungsfaktoren unterdrückt wird.

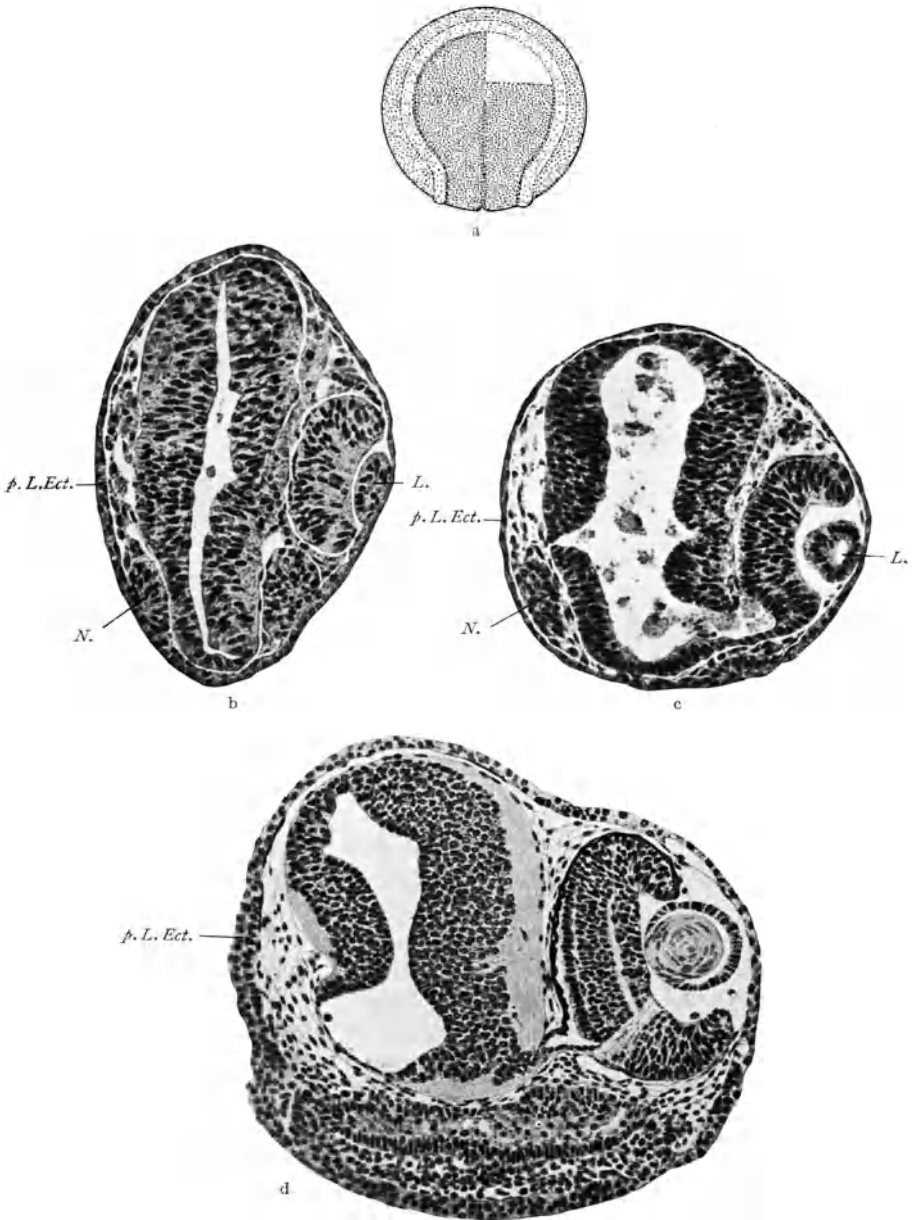


Abb. 16. Abhängige Linsenentwicklung bei *Triton*. Nach Entfernung des rechten rostralen Viertels der Gehirnplatte der Neurula fehlt der Augenbecher und die Linse in jedem Entwicklungsstadium. — a Operation schematisch, entfernter Bezirk nicht punktiert. — b—d 3 Querschnitte von verschiedenen alten Embryonen durch Augenregion. Vergr. 93. — b 1926. Ret. 204. *Trit. alp.* 4 Tage nach der Operation. Normale Linse als Kegel entwickelt. — c 1927. Qu. 377. *Trit. iaen.* 4 Tage nach Operation. Normale Linse als Bläschen eben sich abschnürend. — d 1926. Ret. 190. *Trit. alp.* 9 Tage nach Operation. Normale Linse hochdifferenziert. — L. normale Linse; N. Nase; p.L.Ect. präsumptives Linsenektoderm der Operationsseite. (Mangold, Original.)

Amblystoma punctatum nach Transplantation in die Kopfregion gute Linsen bildet (HARRISON 1920), nach Entfernung der Augenanlage dagegen negativ oder höchstens schwach positiv ist (LE CRON 1907, 247). Eine genaue Angabe des Determinationszustandes der Linsenanlage zwischen der beginnenden Neurula und dem Stadium mit primären Augenblasen läßt sich nach allem noch nicht machen. Sicher ist nur, daß sie in diesen Stadien nicht endgültig, sondern nur labil determiniert ist; denn in den negativen Fällen hat sie sich wohl zu Epidermis und vielleicht auch zu Plakoden entwickelt.

Läßt sich nun auch das Maß des Determinationsgrades nach den vorliegenden Versuchen nicht genau bestimmen, so erlauben die bisherigen Experimente doch einen Vergleich der Determination der Linsenanlage bei den verschiedenen Arten, da ja bei allen Arten im wesentlichen die gleichen Experimente in den gleichen Stadien vorliegen. Nach der Qualität der erhaltenen Linsen lassen sich die Arten in folgender Reihe ordnen: Arten mit gut geformten und differenzierten Linsen: *Rana esculenta*, mit Ectodermverdickungen und Lentoiden: *Bombinator pachyphus*, *Rana palustris*, *Amblystoma punctatum* und *Rana fusca*; solche ohne Linsenspuren: *Rana sylvatica*, *Pleurodeles Waltlii*, *Bufo*, *Triton taeniatus* und *alpestris*. Diese Reihe ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten; denn die negativen Resultate haben natürlich nicht dieselbe Beweiskraft wie die positiven, und es ist nicht ausgeschlossen, daß auch bei den negativen Arten schwache Linsenbildungen auftreten, wenn sie recht häufig bearbeitet werden. Auch stehen die wichtigen Isolationsexperimente noch aus. Unter Vorbehalt ziehen wir den weiteren Schluß, daß die Determination der Linsenanlage in der Neurula und dem Embryo mit primärer Augenblase bei den verschiedenen Arten graduell verschieden ist. Gegen diese Auffassung SPEMANN'S sind durch VON UBISCH und WERBER Bedenken erhoben worden, welche S. 287 ff., wenn auch die Experimente an den anderen Wirbeltieren besprochen sind, diskutiert werden.

b) Die Lokalisation der die Linsen determinierenden Ursachen.

Bei der Lokalisation der determinierenden Faktoren hat man wie stets drei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: α) Das Ganze, d. h. der ganze Keim oder eine sekundäre Einheit bestimmt; β) die Faktoren entwickeln sich in der Anlage selbst; γ) sie liegen in der Umgebung.

Zu α). Für die Determination des Ganzen haben wir bis jetzt keine Anhaltspunkte. Die Linse dürfte auch kaum geeignet sein, diese Frage zu lösen. LEWIS (1907 b, 151) und SPEMANN (1912 a, 23) glauben nicht an seine Wirkung. (S. dazu S. 225.)

Zu β). Das Auftreten der notwendigen Entwicklungsfaktoren in der Anlage selbst ist durchaus möglich, doch fehlen dazu noch die Isolationsexperimente an Stadien, wo Nachbarschaftseinflüsse noch nicht wirksam sein konnten, also mindestens an der beginnenden Gastrula. Bei den sehr

zahlreichen Isolationen kleiner Stücke der Gastrula von Axolotl und *Triton alpestris*, welche in den letzten Jahren von HOLTFRETER (1929 a, b, und mündliche Mitteilung) angestellt wurden, konnte aber nie eine Linse ohne Augenbecher nachgewiesen werden.

Zu γ). Bei der Untersuchung der determinativen Wirkung der Umgebung ist eine Hauptschwierigkeit, daß wir den Zeitpunkt bzw. die Entwicklungsperiode nicht genau kennen, in der die Determination erfolgt. Es müssen deshalb die Verhältnisse der Gastrula, Neurula und des Augenblasenstadiums in Erwägung gezogen werden. — In der Gastrula und Neurula ist es das umgebende Ectoderm und besonders das Urdarmdach. Da das Urdarmdach Augen induziert, die selbst wieder Linsen induzieren können, ist es sicher indirekt für die Bildung der Linse mit verantwortlich. Nicht unwahrscheinlich ist ferner, daß es auch direkt mit den unter der Linsenanlage selbst liegenden Bezirken an der Linseninduktion teilnimmt. Ist dies der Fall, so wird Augen- und Linsenanlage gleichzeitig und unabhängig determiniert. Von den ectodermalen Nachbarbezirken der Neurula wird ein Einfluß der Gehirn- und besonders Augenplatte mehr Beachtung verdienen als etwa die Epidermis. Positive Anhaltspunkte über Linsendetermination durch Nachbarschaftswirkung in der Neurula haben wir keine; erwogen wurden sie schon von SPEMANN (1908, 102 und SPEMANN und GEINITZ (1927, 173). Bei den schon oben erwähnten Transplantationen von rostraler Epidermis aus der frühen bis späten Neurula von *Triton cristatus* und *alpestris* in das Blastocoel der Gastrula von *Triton taeniatus* wurden nie Linseninduktionen festgestellt (15 Fälle, davon 14 klar negativ, 1 zweifelhaft). Doch ist hier in Betracht zu ziehen, daß das Implantat selbst keine klare herkunftsgemäße Entwicklung (Linsen, Nasen usw.) aufwies, die Induktionsfähigkeit also wohl mindestens geschwächt war, und daß das Ectoderm des Wirts lange vor dem Stadium der Linsenentwicklung der Wirkung des Implantats ausgesetzt wurde und damit die Reaktionszeit nicht optimal getroffen wurde (MANGOLD, unveröffentlicht). — Im Augenblasenstadium kommen als determinierende Nachbarorgane die Epidermis mit ihren Plakoden (Ophthalmicusplakode, Nasenplakode) und vor allem die Augenblase in Betracht. Für die Wirkung der Epidermis und speziell ihrer Plakoden spricht die verdächtige Tatsache, daß die nach der Augenentfernung (siehe oben S. 249 ff) entstandenen Linsen häufig in nächster Nähe der Nase gefunden werden (SPEMANN 1912 a, 17—18, 23, 48; FILATOW 1925 a, 61). VON UBISCH stellt aber fest, daß es bei diesen Experimenten auch Linsen gibt, die nicht an der Nase liegen, so daß nicht alle Linsen ihre Entwicklung der Induktion durch die Nase verdanken. Die hauptsächlichsten Faktoren bei der Linsenbildung befinden sich aber in dem Augenbecher. Drei Experimentserien sind hier beweisend.

$\alpha\alpha$) Die Entfernung der Augenplatte und der primären Augenblase, über die S. 249 berichtet wurde, zeigt, daß beim Fehlen des Augenbeckers

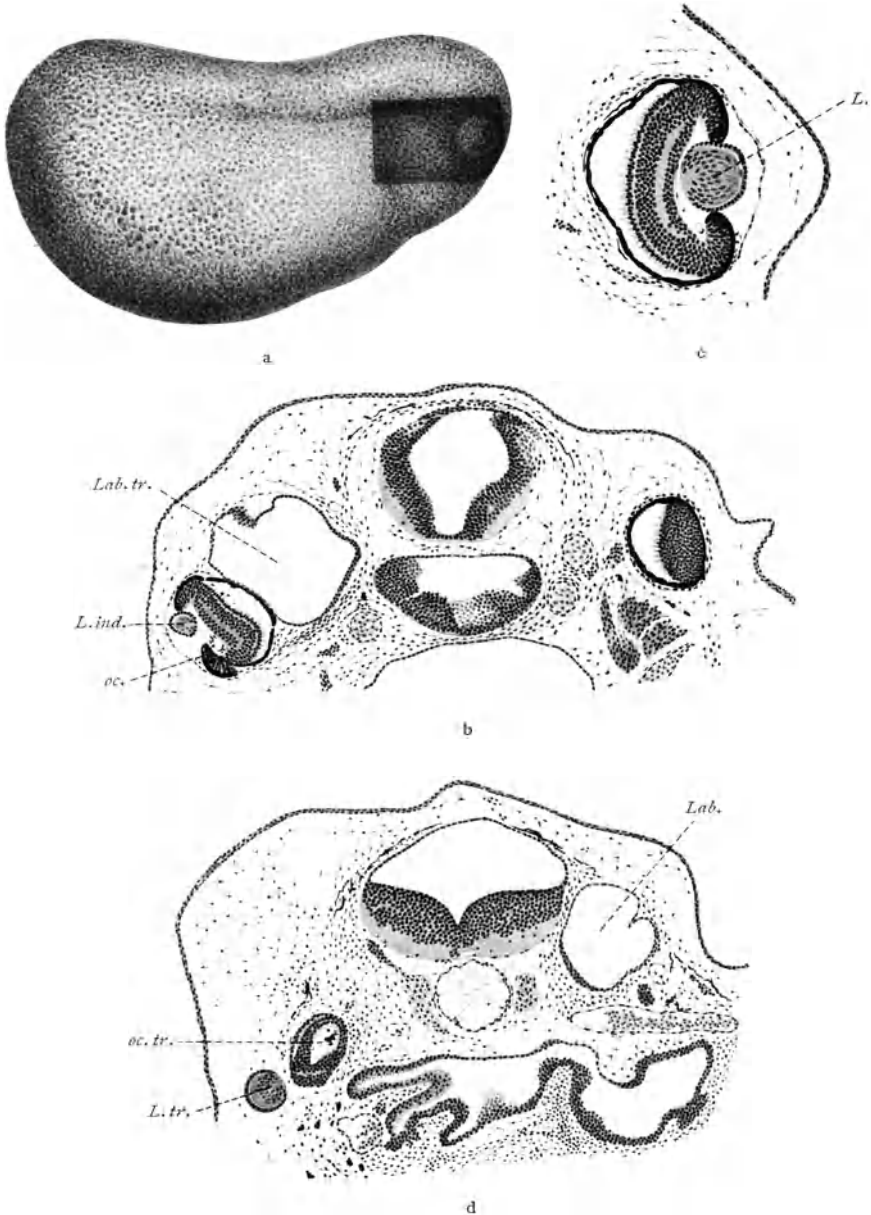


Abb. 17. Entwicklungskorrelation im Auge von *Bombinator pachypus*. — a Operation. Nach Schluß des Neuralrohrs ein rechteckiges Stück Ectoderm mit den peripheren Bezirken der primären Augenblase gedreht, so daß Gehörregion mit Augenregion vertauscht (schematisch). — b, c, d Querschnitte durch den Kopf einer 6 Tage nach der Operation fixierten Larve. — b Normaler Augenbezirk, links im Bild der am Ort belassene Augenbecher (*oc.*) mit einer Linse, induziert im labyrinthnahen Ectoderm (*L. ind.*). Daneben das infolge der Drehung nach vorn gelangte Labyrinth (*Lab. tr.*), rechts das normale Auge angeschnitten. — c Das normale Auge im medianen Querschnitt mit normaler Linse (*L.*). — d Querschnitt durch die Labyrinthregion; rechts normales (linkes) Labyrinth (*Lab.*); links fehlt Labyrinth, dafür findet sich der verpflanzte distale Teil des Auges (*oc. tr.*) und die transplantierte Linse (*L. tr.*). (SPEMANN 1912 a.)

die Linsenbildung meist ausfällt und nur sehr selten über die Ectodermverdickung hinauskommt. Wenn man von der Möglichkeit absieht, daß beim Fehlen des Auges die labil determinierte Linsenanlage umgestimmt wird, so können nur diese geringen Leistungen auf Rechnung noch unbekannter Faktoren (Ganzes, inhärente Faktoren, Urdarmdach, benachbarte Epidermis, benachbarte Medullarplatte ohne Augenplatte bzw. benachbartes Gehirn) geschrieben werden. Dagegen verdanken wir dem Augenbecher, daß regelmäßig eine Linse in guter Ausbildung und Differenzierung entsteht.

ββ) Die Transplantation ortsfremder Epidermis über die primäre Augenblase umgeht die Wirksamkeit vieler dieser Nachbarschaftsorgane (inhärente Faktoren, Urdarmdach und [teilweise] Epidermis). Sie wurde in drei Arten ausgeführt: 1. durch Umdrehung eines seitlichen, großen, rechteckigen Stückes Kopfepidermis, an dessen vorderem Rand die Linsenanlage sich befand, nach Schluß der Medullarplatte (Abb. 17 a), 2. durch Transplantation von Bauchepidermis an die Stelle der entfernten Linsenanlage und der benachbarten Epidermis (Abb. 18 a), und 3. durch einfaches Entfernen des Linsenectoderms mit dem distalen Bezirk der primären Augenblase. — Die Umdrehung der Kopfhaut führte bei *Bombinator pachypus* (SPEMANN 1908, 1912 a, 67 ff.; EKMAN 1914 a, 348) bei *Hyla arborea* (EKMAN 1914 a, 339) zum positiven Ergebnis. Die Rumpfepidermis, an Stelle des entfernten Linsenectoderms transplantiert, bildete bei *Rana palustris* und *sylvatica* (LEWIS 1904, 531), *Rana temporaria* (FILATOW 1925 a, 54; VON UBISCH 1927, 223), *Hyla arborea* (EKMAN 1914 a, 334) Linsen. Auch konnte FILATOW (1925 b, 480) in Rumpfhaut von *Bufo vulgaris* und *Rana arvalis* (Art unsicher) Linsen erhalten, wenn er sie über die primäre Augenblase von *Rana esculenta* pflanzte. Schließlich kann der nach der Entfernung des Linsenectoderms von der Nachbarschaft gelieferte Ectodermverschluß zur Linse werden (*Triton taeniatus*, SPEMANN 1904 c, 1905; *Bombinator pachypus*, VON UBISCH 1927, 226; *Hyla arborea*, EKMAN 1914 a, 332; *Rana temporaria*, FILATOW 1925 b, 478; *Bufo vulgaris*, FILATOW 1925 b, 478; *Pleurodeles Waltlii*, PASQUINI 1927 d, 519; *Rana nigromaculata*, KOBAYASHI 1926 c; Axolotl, TÖRÖ unveröffentlicht).

γγ) Die Transplantation der Augenplatte bzw. der primären Augenblase unter ortsfremde Epidermis liefert den sichersten Beweis, da hierbei keinerlei andere Faktoren wirken können. Positive Ergebnisse erzielten bis jetzt an *Rana palustris* und *sylvatica* LEWIS (1904, 522), an *Pleurodeles Waltlii* PASQUINI (1927 a) und an *Triton taeniatus* in Kombination mit anderen Urodelenarten MANGOLD (1926 und unveröffentlicht, s. Abb. 24, S. 278). Bei *Triton* vermutet auch ADELMANN (1928, 717), positive Ergebnisse erhalten zu haben.

Schließlich sprechen für die Induktionsfähigkeit des Augenbeckers noch die Fälle mit cyclopischen Augendefekten, bei denen die die Epider-

mis berührenden Augen mit Regelmäßigkeit auch eine Linse besitzen, während die Linse stets fehlt, wenn kein Augenbecher vorhanden ist bzw. der zu kleine Augenbecher die Epidermis nicht berührt. HERBST (1901, 59—69, 1913) hat die Cyclopie im Hinblick auf das Linsenproblem untersucht und FISCHEL (1921) und FESSLER (1920, 180) behandelten speziell *Salamandra maculosa*. Absolute Beweiskraft haben die Cyclopien für die Induktionsfähigkeit des Auges freilich nicht.

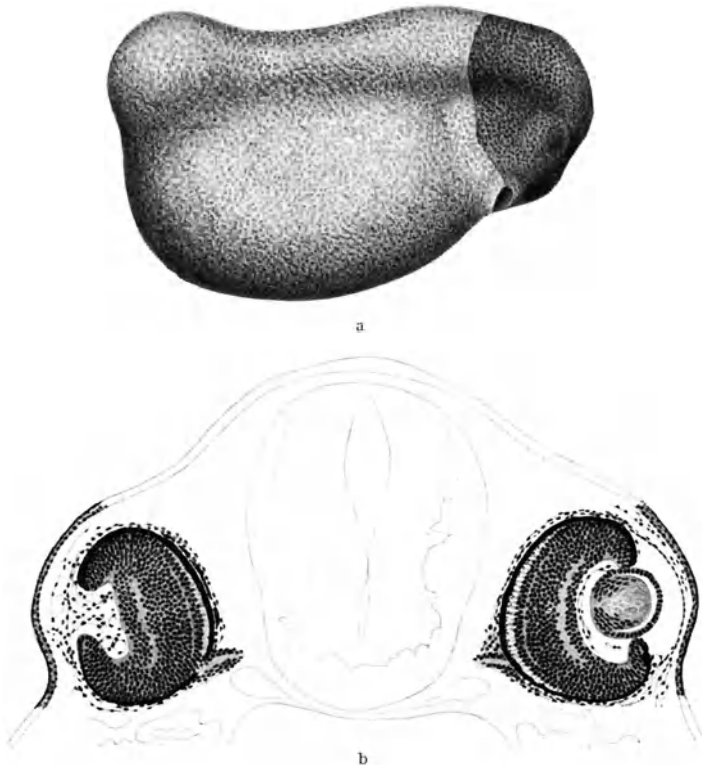


Abb. 18. Entwicklungskorrelation im Auge von *Rana esculenta*. Transplantation von Bauchhaut über die präsumptive Augenblase nach Schluß der Medullarplatte. — a Keim 16 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Operation von rechts. Dunkler Bezirk Implantat. — b Querschnitt durch Augenregion einer Larve 8 Tage nach Operation. Rechts (im Bild links) Augenbecher ohne Linse. Bauchhaut bildet keine Linse. (SPEMANN 1912 a.)

Die Induktionsfähigkeit des Augenbeckers ist also durch eine große Zahl von positiven Daten gesichert. Es steht außer Zweifel, daß der Augenbecher die Hauptfaktoren für die Linsenentwicklung enthält. Der Augenbecher wirkt auch in denjenigen Arten, deren Linsen ein hohes Selbstdifferenzierungsvermögen besitzen, z. B. bei *Rana esculenta*; denn auch dort fehlt ja nach der Entfernung der Augenblase häufig die Linse (SPEMANN 1912 a, II, 26, 28) und die Rumpfepidermis von *Bufo vulgaris* liefert über dem *esculenta*-Augenbecher auch eine Linse (FILATOW

1925 b, 480). Ob der Augenbecher in allen Arten gleich stark induziert, dürfte bei der Schwierigkeit der Experimente schwer zu ermitteln sein; möglich ist, daß mit der steigenden Höhe der Selbstdifferenzierungsfähigkeit der Linse die Induktionsfähigkeit des Augenbeckers nachläßt.

Innerhalb der Augenblase bzw. des Augenbeckers ist es nach den Erfahrungen verschiedener Forscher (z. B. HERBST 1901, 68; LEWIS 1907 a, 479; FESSLER 1920, 176, 180; FISCHER 1921, 442, BALINSKI 1930, 17 u. a.) die präsumptive Retina, welche die Induktionsfähigkeit besitzt; dem präsumptiven Pigmentepithel steht sie dagegen nicht zu. WERBER (1918, 237—238) ist allerdings anderer Ansicht; nach ihm sollen auch das Pigmentepithel und der Umschlagsrand (Iris) induzieren können. Seine Beweise sind wohl kaum stichhaltig; doch spricht dafür, daß in der primären Augenblase die verschiedenen Bezirke sich wahrscheinlich noch vertreten können (siehe S. 238).

c) Die Verbreitung der Linsenbildungspotenz.

Durch die Transplantation ortsfremder Keimbezirke über die primäre Augenblase und umgekehrt die Transplantation der Augenanlage in fremde Keimbezirke können die verschiedenen Keimbezirke verschiedener Stadien auf ihre Fähigkeit, Linse zu bilden, geprüft werden. Streng genommen müßte eine solche Prüfung alle Keimbezirke aller Entwicklungs- bzw. Altersstadien umfassen. Wenn der Augenbecher, was noch näher besprochen werden soll, dauernd seine Induktionsfähigkeit bewahren sollte, so könnte man durch Überpflanzung und Einpflanzung in die hintere Augenkammer eine umfassende Prüfung der Linsenpotenz aller Gewebe aller Stadien anstellen und damit einen guten Einblick in die Entwicklungspotenz der Gewebe überhaupt bekommen. Die Induktion von Linsen würde sich dazu besonders gut eignen, da die Linse in ihrer histologischen Differenzierung ein sehr markantes Kriterium besitzt. Bis jetzt liegen nur Experimente an der *Gastrula*, an Stadien mit primärer Augenblase und (einige wenige) an differenziertem Material vor.

In der *Gastrula* von *Triton* ist nach den Schnürungsversuchen von SPEMANN (1901 c—1903 a) und den Transplantationsversuchen von SPEMANN (1918) und seinen Schülern die Determination des präsumptiven Ectoderms so labil, daß sicher alle seine Bereiche bis zum Ende der Gastrulation auf den Induktionsreiz des Augenbeckers positiv reagieren können. Speziell auf die Linseninduktion gerichtete Versuche liegen von MANGOLD (1926, 1929 b bzw. unveröffentlicht) vor, der durch Transplantation von Augenplatten und primären Augenblasen in das Blastocöl der *Gastrula* in allen Bezirken der präsumptiven Epidermis direkte Linseninduktionen erhalten konnte (siehe Determinationsproblem I, S. 175 und 176, Abb. 11—12, und Abb. 24 e, S. 278 in diesem Aufsatz). Auch gehören hierher die schon S. 226 ff. berichteten Versuche über Augeninduktionen (SPEMANN 1927; MANGOLD 1929 b), in denen die aus der

präsumptiven Epidermis entstandenen Augen mit großer Regelmäßigkeit auch Linsen besitzen (Abb. 24 e, *Ind. sec. L.*, S. 278). Für die präsumptive Medullarplatte der beginnenden Gastrula konnte MANGOLD (1929 a, 647) die Linsenbildungsfähigkeit zeigen. In das Blastocöl der frühen Gastrula gesteckt, gelangte sie in die Kopfepidermis und bildete unter dem Einfluß des normalen Wirtsaugenbeckers zusammen mit dem Wirtsectoderm eine Linse. Wahrscheinlich haben auch die animalen Randgebilde des Mesoderms der frühen Gastrula, da sie noch Ectoderm bilden können (VOGT 1922, MANGOLD 1923), Linsenbildungsfähigkeit; recht zweifelhaft ist dies bei den übrigen Bezirken des präsumptiven Mesoderms und beim präsumptiven Entoderm. Der induzierbare Linsenbereich (Reaktionsfeld) umfaßt also in der frühen Gastrula mindestens das präsumptive Ectoderm und die benachbarten Bezirke des präsumptiven Mesoderms. Die induzierten Linsen entstehen in diesen Fällen synchron mit den normalen Linsen des Wirts.

Eingehende Untersuchungen besitzen wir auch über die Epidermis der *beendeten Neurula bzw. der Embryonen mit primärer Augenblase*. Die in diesen Stadien durchgeführten Experimente untersuchen die Epidermis in dem Alter, wo sie an normaler Stelle in die Linsenbildung eintritt. Wenn der Determinationszustand nur eine Funktion des Alters wäre, so wäre zu erwarten, daß in diesem Stadium alle Ectodermbezirke gleiche Linsenbildungsfähigkeit besitzen. Da jedoch auch die Lage und Vergangenheit und die inhärente Disposition eine Rolle spielen, ist damit kaum zu rechnen. Die vergleichende Erforschung des Determinationszustandes der Epidermisbezirke der beendeten Neurula und ihrer Organanlagen (Nasenplakoden, Plakoden der Kopfganglien und der Sinnesorgane der Seitenlinie, Kiemen, Stützer, Linsen, Gehörorgan, Schwanzknospe) dürfte eine dankbare Aufgabe sein. Eine Reihe von hier nicht zu betrachtenden Arbeiten liegt schon vor. Bei der Untersuchung der Linsenbildungsfähigkeit wurden bis jetzt vier Bezirke unterschieden: α) die Linsenanlage selbst, β) die Epidermis in der engen Nachbarschaft der Linsenanlage, γ) die Epidermis des Kopfes, δ) die Rumpfepidermis. Kaum berücksichtigt wurden dabei die normalen Leistungen dieser Bezirke. — Die Linsenanlage selbst hat naturgemäß sehr hohe Linsenbildungsfähigkeit. — Zur Prüfung der engen Nachbarschaft der Linsenanlage wurde entsprechend dem Vorgehen von SPEMANN (1904 c, 1905) die normale Linsenanlage entfernt; dann schob sich die benachbarte Epidermis über die Augenblase und war hier deren Induktionswirkung ausgesetzt. — Kopf- und Rumpfepidermis wurden durch Transplantation der Epidermis oder des Auges untersucht. Die Ergebnisse der Versuche an den drei Epidermisbezirken sind in der Tabelle 2 zusammengestellt. Die Resultate der verschiedenen Forscher sind am gleichen Objekt nicht immer ganz einheitlich. Die Schwierigkeit der Operation und verschiedene gefährliche Fehlerquellen machen es leider notwendig, mit mehr

Tabelle 2. Zusammenstellung der Versuchsergebnisse zur Ermittlung der Linsenbildungsfähigkeit der Epidermis des Embryo mit primärer Augenblase. + Linsenbildung positiv, - negativ.

	Der Augenanlage benachbarte Epidermis bzw. ihr Regenerat	Kopfepidermis	Rumpfepidermis
<i>Rana esculenta</i>	- FILATOW 1925a, 55; 1925b, 478 + EKMAN 1914a, 345—346 + FILATOW 1925b, 478	+ (?) BELL 1906b, 191 - SPEMANN 1912a, 67 - EKMAN 1914a, 345 + FILATOW 1925a, 54	- SPEMANN 1912a, 58 + v. ÜBISCH 1927, 234 - PASQUINI 1927a + v. ÜBISCH 1927, 223
<i>Rana fusca</i> bzw. <i>temporaria</i>	—	+ LEWIS 1904, 522	—
<i>Rana palustris</i>	—	+ KING 1905, 95 + LEWIS 1904, 522 " 1907b	+ LEWIS 1904, 531
<i>Rana sylvatica</i>	—	+ SPEMANN 1912a, 77	- SPEMANN 1912a, 61, 77
<i>Bombinator</i> <i>pachypus</i>	+ v. ÜBISCH 1927, 226	+ EKMAN 1914a, 333	- v. ÜBISCH 1927, 227
<i>Bufo vulgaris</i>	+ FILATOW 1925b, 478	+ FILATOW 1925a, 54	+ FILATOW 1925b, 480
<i>Hyla arborea</i>	+ EKMAN 1914a, 332	+ EKMAN 1914a, 334, 339	+ EKMAN 1914a, 344
<i>Rana arvalis</i> (?)	- FILATOW 1925b, 478	—	- FILATOW 1925b, 480
<i>Triton taeniatus</i>	+ SPEMANN 1904c, 234; 1905, 423	—	+ ADELMANN 1928, 717
<i>Amblystoma</i> <i>punctatum</i>	+ HARRISON 1920, 200	- HARRISON 1920, 200 - BECKWITH 1927, 219	- BECKWITH 1927, 219
<i>Pleurodeles Waltlii</i>	+ PASQUINI 1927d, 519	—	+ PASQUINI 1927a
<i>Rana nigromaculata</i>	+ KOBAYASHI 1926c	—	—
<i>Amblystoma mexi-</i> <i>canum</i> (Axolott)	+ Törö unveröffentlicht	—	—

epidermis (z. B. *Bombinator pachypus*), und wieder bei anderen ist offenbar die Reaktionsfähigkeit auf die Linsenanlage und ihre nächste Nachbarschaft beschränkt (z. B. *Amblystoma punctatum* und, umstritten, *Rana esculenta*). Die positiven Fälle scheinen in der Mehrzahl. Wir können also mit SPEMANN (1912 a, 78) schließen, daß der Determinationsgrad der

Epidermis der verschiedenen Arten graduell verschieden ist und der induzierbare Linsenbereich daher bei den verschiedenen Arten verschiedene Ausdehnung besitzt. Dieser Schluß ist bis jetzt von allen Forschern angenommen worden. Nur VON UBISCH erhebt Bedenken, die S. 289 näher besprochen werden. Über die Verteilung der Linsenpotenz in der Epidermis entwickelt SPEMANN (1912 a, 90) die allgemein wichtige Vorstellung, daß die Fähigkeit Linse zu bilden im Zentrum der Linsenanlage am höchsten ist und von hier mit mehr oder weniger Gefälle allmählich absinkt („Zerstreuungskreis“). Auch VON UBISCH (1924 b, 70 und 89; 1927, 242) teilt diese Auffassung. Ein ähnliches Bild wurde S. 231 bei der Augenpotenz und von HARRISON bei der Potenz Vorderextremität entwickelt (siehe Determinationsproblem II, 304). Wir stellten dem „Organisationsfeld“ (SPEMANN 1921 a, 568) oder „Determinationsfeld“ (WEISS 1926, 42) das „Reaktionsfeld“ gegenüber. Dabei kann man den Bereich, der im Normalen tatsächlich reagiert d. h. die eigentliche Anlage, das „obligatorische (oder normale) Reaktionsfeld“ nennen, und den Bereich, der wohl reagieren kann, aber keineswegs in seiner ganzen Ausdehnung immer muß, als das „fakultative Reaktionsfeld“ bezeichnen. Sollte sich ergeben, daß in und außerhalb der Linsenanlage die Linsenpotenz so hoch ist, daß sie auch in der Isolation oder auf einen spezifischen Reiz hin realisiert wird, so wird man, wie S. 231 bei der Augenpotenz, die Unterscheidung von „materieller Anlage“, „selbstdifferenzierungsfähigem Linsenbereich“ (*potuctieller Linsenanlage*) und „induzierbarem Linsenbereich“ in Erwägung ziehen müssen.

Über die Induzierbarkeit anderer Organe im Stadium mit primärer Augenblase bzw. ihre Fähigkeit Linse zu bilden, liegen nur vereinzelte Angaben vor. — Wie S. 309 im Abschnitt über Linsenregeneration noch eingehend ausgeführt wird, ist die Linsenpotenz sicher in der Augenblase selbst in hohem Maße vorhanden. — Vom Gehirn wird die Induzierbarkeit von BELL (1906 b, 191) für *Rana esculenta* angegeben. Seine Versuche sind aber nicht einwandfrei (siehe SPEMANN 1912 a, 84—87). Immerhin wird man die Möglichkeit, daß das Neuralrohr in bestimmten Stadien Linse bilden kann, ehe genaue Prüfungen vorliegen, nicht ganz ablehnen können, da die Linsen der Paraphysealagen von *Hatteria* und der Epiphysealagen von *Petromyzon marinus* Bildungen der Medullarplatten darstellen (SCHIMKEWITSCH 1902 b, 49; FISCHEL 1900 a, 193 u. a.). — Auch die Nasenanlage soll nach BELL (1906 b, 191) zu Linse induzierbar sein. Der Beweis ist aber wie die für die anderen Keimbezirke abgelehnt worden. — Pharynx (BELL 1906 b, 197; LEWIS 1907 b, 151) und Peritoneum (LEWIS 1907 b, 151), an die der Augenbecher im Experiment manchmal grenzte, reagierten nicht mit Linse.

Von *späteren Stadien* wissen wir, daß sich die Linsenpotenz bei den Urodelen in dem medullaren Augenbecher erhält (siehe S. 319). Andere Organe sind kaum geprüft. In der der normalen Linsenanlage benach-

barten Epidermis bleibt sie mindestens bis zum Linsenplattenstadium erhalten (SPEMANN 1904 c, 1905, *Triton taeniatus*; KOBAYASHI 1926 c, *Rana nigromaculata*); denn die Exstirpation führt auch in diesen Stadien noch zur Regeneration durch die Epidermis. Über die differenzierte Epidermis gibt nur WACHS (1914, 430; 1920 a, 141) eine unsichere Angabe. In das Labyrinth einer Larve von *Triton taeniatus* war ein Stück Iris mit Retina implantiert worden, die sich zu einem kleinen Auge rekonstruierte. Beim Wundverschluß bildete die Epidermis einen langen, nach innen gerichteten Zapfen, der mit seinem proximalen Ende das kleine Auge berührte und hier anscheinend zur Linse wurde. PETERSEN (1924, 628) hält aber das Gebilde für keine Linse. Betrachtet man den Fall als positiv, so ist besonders zu beachten, daß die Linse von dem Wundgewebe der Epidermis gebildet wird, dem wohl eher eine positive Reaktion zuzutrauen ist, als der normalen Epidermis.

Bei *Salamandra maculosa* schließt FISCHER (1921, 444—446) aus cyclopischen Defekten, daß die Linsenpotenz, wie oben für die Mehrzahl der Amphibien erwiesen, ursprünglich allen Zellen des Ectoderms eigen ist, über die normale Anlage hinausgeht und in vielen Zellen sehr lange bzw. zeitlebens erhalten bleibt. Sichere Schlüsse lassen sich jedoch aus Mißbildungen nicht ableiten.

d) Die Leistungen der Induktionsfaktoren des Augenbechers.

Über die Leistungen des Augenbechers bei der Linsenbildung haben wir ein ziemlich abgerundetes Bild. Sie entsprechen in hohem Maße denen der Induktionsfaktoren im Urdarmdach bei der Augeninduktion, welche S. 233 geschildert wurden, ergänzen sie aber in verschiedenen Punkten.

aa) Der Augenbecher bestimmt den Ort der Linsenbildung. Die von ihm berührte Stelle der Epidermis entwickelt die Linse. In den Fällen, wo die Linsenanlage schon vor der Berührung die Fähigkeit zur Selbstdifferenzierung besitzt, wird man annehmen können, daß der Augenbecher im potentiellen Linsenbereich die Zellen genau bestimmt, die in die Linsenbildung eintreten, während die benachbarten andere Potenzen realisieren. Im Experiment, wo Epidermis zur Linsenbildung schreitet, die normalerweise keine entwickelt, ist die ortsbestimmende Wirkung offensichtlich.

bb) Der Augenbecher bestimmt die Größe der Linsenanlage. Da die Linseninduktion mittels der Berührung der Epidermis durch den Augenbecher erfolgt, ist zu erwarten, daß im allgemeinen kleine Augenbecher kleine Linsen und große, große Linsen induzieren. Dies ist auch bei den Excisions- und Transplantationsexperimenten (siehe S. 257 ff.), welche häufig zu kleine Augen liefern, wenn nur ein Teil der Augenplatte oder -blase entfernt bzw. transplantiert wird, oft festgestellt worden und trifft auch beim natürlichen Microphthalmus und der Cyclopie zu (z. B. FISCHER,

Salamandra maculosa 1921, 441). Entsprechende Angaben finden wir für *Rana fusca* von WACHS (1919 a, 325) und von UBISCH (1924 b, 67), für *Bombinator pachypus* von SPEMANN (1912 a, 37 und 38) und von von UBISCH

(1924 b, 68), für *Rana palustris* und *sylvatica* von LEWIS (1907 a, 498), für *Bufo vulgaris* von FILATOW (1925 a, 62); für *Salamandra maculosa* von FESSLER (1920, 177, 179). Auch *Triton taeniatus* und *alpestris* verhalten sich nach meinen Erfahrungen wie die erwähnten Formen. Von SPEMANN (1912 a) ist die Größenharmonie zu kleiner Augen bei *Bombinator pachypus* durch eine Serie von Abbildungen besonders unterstrichen worden, der unsere Abbild. 19 entnommen ist. Ja selbst wenn Augenbecher und Linse von verschiedenen Arten stammen, kann die Größenharmonie gewahrt bleiben. So beschreibt SPEMANN (1907 b, 383) ein experimentell hergestelltes harmonisches Auge, dessen Augenbecher von *Bombinator pachypus* und dessen Linse von *Rana esculenta* stammt, und MANGOLD (1929 a) 641 ein harmonisches Auge mit einem Becher von *Triton alpestris* und einer Linse von *Triton taeniatus*. Harmonische Augen entstehen auch, wenn bei der Kombination zweier primärer Augenblasen ein (nahezu) normales einheitliches Auge sich bildet (siehe S. 239). Da für die Größenharmonie des jungen Auges die Berührungsfläche und Induktion durch den Augenbecher maß-

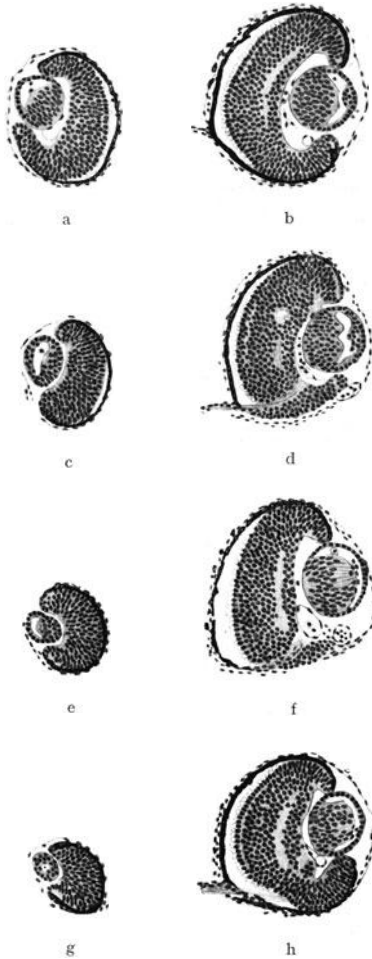


Abb. 19. Größenharmonie: Augenbecher : Linse bei *Bombinator pachypus*. 4 Augenpaare jeweils desselben Tieres, dem aus der Medullarplatte die Augenanlage unvollständig herausgeschnitten worden war. Der Rest entwickelt sich zu verkleinertem Augenbecher und induziert eine entsprechend verkleinerte Linse (links im Bild); rechts die zugehörigen normalen Augen. (SPEMANN 1912a.)

gebend ist, so kann sie natürlich nur dann zustande kommen, wenn der Augenbecher sich normal an die Epidermis anlegt und genügend lange und genügend stark einwirkt, worauf LEWIS (1907 a, 480—481) besonders hingewiesen hat. In denjenigen Fällen, wo die Linsenanlage einen

hohen Grad von Selbstdifferenzierung aufweist, ist andererseits zu erwarten, daß die Größenharmonie im jungen Auge nicht gefunden wird, wenn ein zu kleiner Augenbecher sich mit der normalen Linsenanlage kombiniert. Dies ist von SPEMANN (1907 b, 383; 1912 a, 17 und 25) bei *Rana esculenta* festgestellt und der Gegensatz zu *Bombinator pachyphus* besonders hervorgehoben worden. EKMAN (1914 a, 346) und FILATOW (1925 a, 62; 1926, 580) konnten die Befunde SPEMANNs bestätigen. Da aber bei *Rana esculenta* Linsen, die bei völlig mangelndem Augenbecher unabhängig sich bilden, kleiner als normale sind (SPEMANN 1907 b, 383; FILATOW 1925 a, 62, 65; 1926, 580), so muß man immerhin damit rechnen, daß nicht die ganze Anlage in die Linsenbildung eintritt (Abb. 14, c, d, S. 252). Die Größendifferenz könnte freilich auch sekundär durch das dauernde Ausfallen der Augenbecherwirkung zustande gekommen sein. Denn es ist wahrscheinlich, daß die anfängliche Disharmonie bei zu kleinen Augen von *Rana esculenta* später wieder ausgeglichen wird, da Linse und Augenbecher sich im Wachstum stark beeinflussen (siehe S. 342).

cc) Der Augenbecher bestimmt die Art des Geschehens. Die Entwicklungsleistungen der Epidermis zur Zeit der Linsenbildung sind sehr verschieden (Nasalplakoden, Plakoden der Kopfganglien, Gehörplakoden, Plakoden der Sinnesorgane der Seitenlinie, und etwas später Kiemenepidermis und [bei Urodelen] Stützer usw.). Bei Anordnung eines entsprechenden Induktors in der Gastrula lassen sich diese Bildungen wie die Linse an beliebiger Stelle in der präsumptiven Epidermis zur Entwicklung bringen (MANGOLD 1929 b). Es ist daher notwendig zu schließen, daß der Augenbecher bei der Linseninduktion nicht nur auslösend wirkt, sondern auch die Art der Bildung bestimmt.

dd) Der Augenbecher bestimmt alle Vorgänge, die zur Linsenbildung notwendig sind; er gibt der Epidermis das Stichwort „Linse“. Wir können in der Linsenentwicklung schematisch folgende Reihe von Entwicklungsvorgängen unterscheiden: Verdickung der Sinnesschicht und Pigmentverbrauch bzw. -abgabe — Abhebung der Verdickung zum Bläschen — Ausbildung der Linsenfasern und des Linsenepithels. Man kann sich vorstellen, daß die Determination der Linsenanlage, ähnlich wie es S. 233 für das Auge dargestellt wurde, in dreierlei Weise erfolgt: — 1. Möglich wäre, daß vom Augenbecher zuerst Ectodermverdickung bestimmt wird, nach deren Ausführung dann Abhebung und Bläschenbildung, nach dessen Gestaltung dann weiter Differenzierung zu Linsenfaser und Epithel (schrittweise Umgebungsdetermination). Bei diesem Determinationsablauf dürfte die nach dem ersten Determinationsschritt isolierte Linsenanlage nur eine Ectodermverdickung, die nach dem zweiten isolierte nur ein Bläschen und erst die später isolierte eine Linse mit den endgültigen Differenzierungsprodukten liefern. — 2. Die zweite Möglichkeit besteht darin, daß die Anlage durch den Augenbecher sofort zu Linse determiniert und dabei jeder Entwicklungsschritt sofort

durch den Augenbecher bestimmt wird. In diesem Fall wird die isolierte Linsenanlage eine in jeder Hinsicht vollkommene Linse liefern können (sofortige vollständige Determination durch die Umgebung). — 3. Bei der dritten Art wird die Linsenanlage auch sofort zu Linse determiniert,

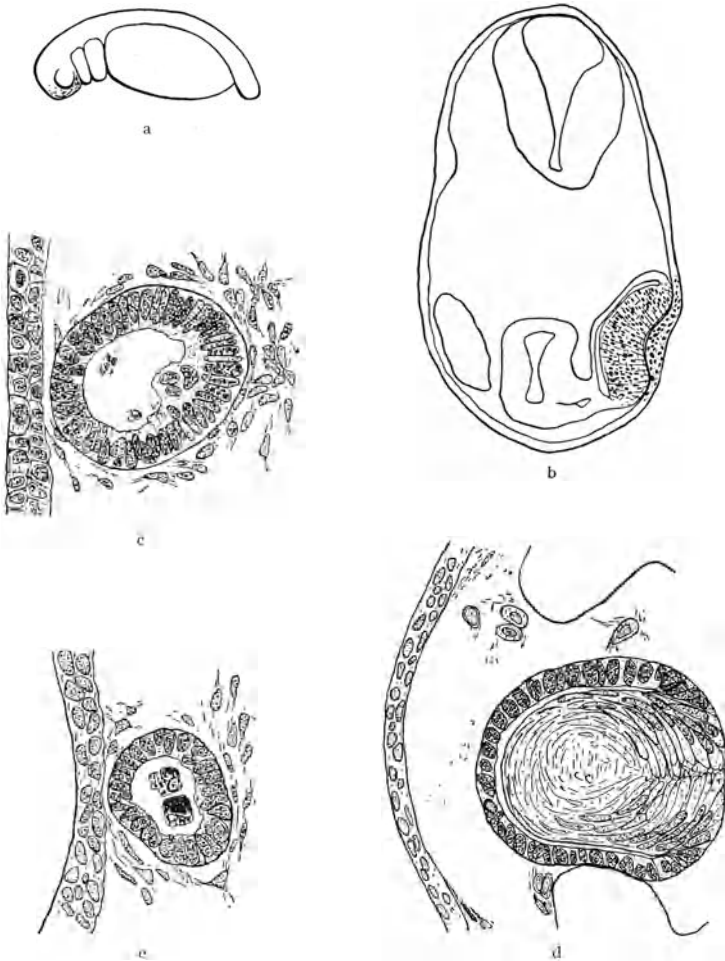


Abb. 20 a—e. Dauereinfluß des Augenbeckers auf die Linsenanlage bei *Amblystoma punctatum*. Augenbecher unter Schonung der Linsenanlage entfernt. a und b Embryo und Kopfquerschnitt zur Zeit der Operation; c und d Linse der operierten (c) und normalen Seite (d) 8 Tage nach der Operation; e Linse der operierten Seite 14 Tage nach der Operation. (LE CRON 1907.)

die Bestimmung der zu ihrer Entwicklung im einzelnen notwendigen Vorgänge erfolgt aber nacheinander durch Faktoren, welche in der Anlage selbst auftreten (Umgebungs-determination mit folgendem schrittweisen Fortgang durch inhärente Faktoren). Wie bei der Möglichkeit 2 können in diesem Fall isolierte Anlagen wohldifferenzierte Linsen bilden, doch

werden sie bei ungünstigen hemmenden Umgebungsbedingungen auf früheren Stufen der Entwicklung stehen bleiben. Streng genommen müßte der Versuch so ausgeführt werden, daß Kopf- oder Rumpfepidermis der Einwirkung des Augenbeckers verschieden lange ausgesetzt und dann auf ihre Entwicklungsfähigkeit geprüft würde. Das Experiment liegt in dieser Form nicht vor. Doch erlaubt ein entsprechender Versuch an der normalen Augenanlage von *Amblystoma punctatum* von LE CRON (1906, 1907), mit Vorbehalt unsere Frage zu entscheiden. LE CRON entfernt in einem gleich noch genauer zu schilderndem Experiment fortlaufend in verschiedenen Entwicklungsstufen die Augenblase bzw. den Augenbecher und verfolgt dann die Entwicklungsleistung der Linsenanlage bzw. der Linse. Für uns ist wichtig, daß schon von Anfang an in seltenen Fällen schwache Linsen auftreten, die einige Linsenfasern differenziert haben (Abb. 20 e). Es muß also der Anlage schon die Fähigkeit zum letzten Entwicklungsschritt, nämlich der histologischen Differenzierung, eigen gewesen sein. Schreibt man in diesen Fällen die Leistung auf das Konto der Induktionswirkung des Augenbeckers, was freilich nicht ganz sicher ist, so müssen wir schließen, daß dessen Induktionswirkung sofort auf Linse lautet. Offen bleibt aber, ob sie auch sofort alle Entwicklungsvorgänge umfaßt (Möglichkeit 2) oder ob diese erst durch neue, in der Anlage selbst ablaufende Determinationsschritte bestimmt werden (Möglichkeit 3). Darüber hinaus geben uns aber die Versuche von LE CRON noch weitere wichtige Einblicke in die Wirkung des Augenbeckers.

ee) Der Augenbecher übt einen Dauereinfluß auf die Linse aus. Alle Autoren stimmen in der Ansicht überein, daß der Augenbecher die Linse dauernd beeinflußt (SPEMANN 1901 a, 77; 1905, 431; 1912 a, 31 und 48; LEWIS 1904 b, 534; EKMAN 1914 a; WACHS 1919 a, 711; VON UBISCH 1927, 241 u. a.). Eingehend untersucht wurde die Frage von LE CRON (1906, 1907), FISCHER (1915, 1917) und FILATOW (1925 c). LE CRON arbeitete an *Amblystoma punctatum* in sieben fortschreitenden Altersstufen, beginnend an Embryonen mit eben geschlossenem Neuralrohr, deren Linsenanlage noch gleich der benachbarten Epidermis war, und abschließend mit Embryonen mit gut verzweigten Kiemen, deren Linse einen wohl ausgebildeten Faserkegel besaß. Entfernt wurde stets der Augenbecher ohne die Linsenanlage bzw. die Linse (Abb. 20, 21). Nach der Operation geht die Entwicklung der Linse noch einige Zeit weiter, desto weiter, je später die Operation ausgeführt wurde; doch bald machen sich Mängel geltend. Sie bleibt wesentlich kleiner, und die Anordnung der ersten Linsenfasern vollzieht sich nicht normal. Am proximalen Pol schließt sich das Linsenepithel zum vollständigen Kugelmantel zusammen, so daß die schon gebildeten Fasern frei im Inneren der Linse liegen. Offenbar wird die Bildung der Linsenfasern eingestellt. Schließlich degenerieren die Fasern und die Linse geht auch in der Größe wieder zurück. Der Dauer-

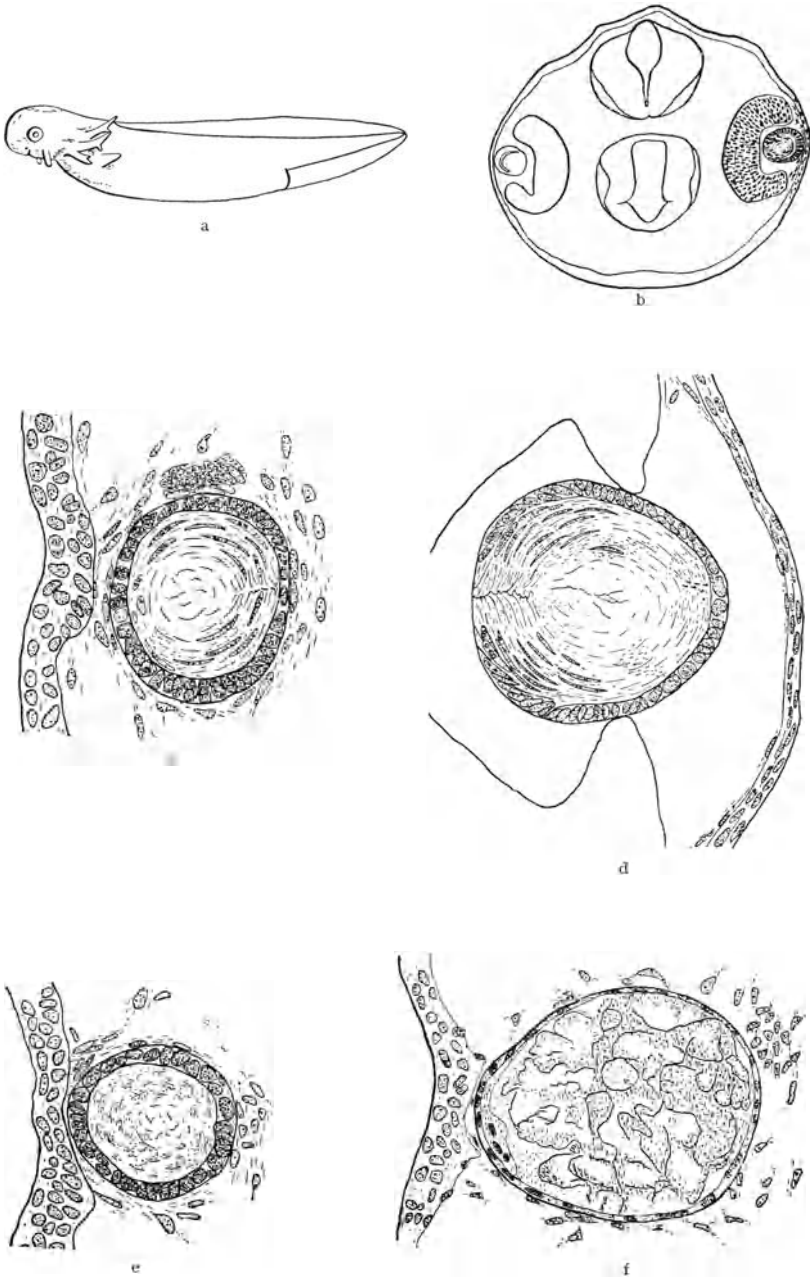


Abb. 21 a—f. Dauereinfluß des Augenbeckers auf die Linsenanlage. Bei *Amblystoma punctatum* Augenbecher unter Schonung der Linse entfernt. — a und b Embryo ($6\frac{1}{2}\times$) und Kopfquerschnitt mit Auge ($45\times$) zur Zeit der Operation; c und d Linse der operierten (c) und normalen (d) Seite 8 Tage nach der Operation ($180\times$). e und f Linse der operierten Seite 10 Tage bzw. 30 Tage nach der Operation. (LE CRON 1907.)

einfluß erstreckt sich also auf das Wachstum, die Erhaltung der Polarisation, die Quantität der Faserdifferenzierung; auch kann sich die schon weitgehend differenzierte Linse ohne Augenbecher nicht erhalten. Entsprechende Ergebnisse erzielte KRÜGER (1930, 8, *Triton*) bei der Transplantation jüngster Linsenanlagen bzw. Linsen in das Blastocöl der Gastrula. FISCHEL (1915, 1917, *Salamandra maculosa*) und FILATOW (1925 c, *Triton*) arbeiteten an etwa 3 cm langen Larven. Die Linse wurde an einer anderen Stelle des Körpers unter die Haut gesteckt und fortschreitend untersucht. Ihre Fasermasse verfällt schnell der Degeneration. Die Bildung von neuen Fasern wird offenbar sofort eingestellt; doch kann sich das Linsenepithel noch einige Zeit vermehren. Die wesentliche Wirkung des Augenbeckers besteht offenbar, wie auch LE CRON feststellen konnte, in der Veranlassung der Linsenfaserbildung, wodurch indirekt auch das Wachstum der Linse stark beeinflußt wird. Aber sogar zur Erhaltung der Linsenfaser ist der Augenbecher notwendig. Werden Linsen mit dem Augenbecher transplantiert, so erhält sich die Linse anscheinend unbeschränkt lange (FISCHEL 1915, 530; 1917, 21).

ff) Der Augenbecher bestimmt nicht die Bilateralität der Linse.

Durch den Faserverlauf, die proximale Horizontalnaht und die distale Vertikalnaht ist die bilaterale Struktur der Linse bei den Anuren gegeben (Abb. 5a, S. 210). WOERDEMAN (1924) drehte bei *Bombinator pachyphus* und *Rana esculenta* beim Schluß der Medullarwülste und etwas später das präsumptive Linsenectoderm ohne Augenanlage um 90° und konnte feststellen, daß die entstehende Linse ihre Bilateralität herkunftsgemäß entwickelte; die proximale Naht lief vertikal, die distale horizontal. Offenbar ist die Bilateralität der Linse in einer Intimstruktur der Linsenanlage begründet und wird von dem Augenbecher nicht umgeändert. Es wäre von Interesse festzustellen, ob diese Struktur auch anderen Epidermisbezirken eigentümlich ist und ob sie etwa in einem allgemein vorhandenen, dorsoventralen oder anteroposteroren Gerichtetsein besteht.

gg) Der Augenbecher bestimmt nicht allein den Zeitpunkt der Linsenbildung (?). Die Frage nach der zeitlichen Korrelation der Linsen- und Augenbecherentwicklung ist schon von SPEMANN (1901 a, 76) und LEWIS (1904, 533) angeschnitten worden. Der Zeitpunkt der Linsenbildung wird einerseits durch den Zeitpunkt der Wirkung des Augenbeckers, andererseits durch die *Reaktionsfähigkeit der induzierten Epidermis* bestimmt. Da die Wirkung des Augenbeckers wahrscheinlich ziemlich lange anhält, ist maßgebend die Reaktionsfähigkeit der Epidermis. Über sie liegen noch keine eingehenden Untersuchungen vor, nur einige Einzelangaben können erwähnt werden. Bei *Triton* scheint sie sich über das Stadium der Linsenverdickung hinaus zu erstrecken; denn SPEMANN (1905, 424) gibt an, daß er nach der Entfernung der Linsenplatte und des Distalbezirks des jungen Augenbeckers noch Linsen von der Epidermis erhalten konnte. VON UBISCH (1927, 229) vermutet bei *Bombinator*

pachypus in der Kopfepidermis nur eine recht kurze Reaktionsfähigkeit. Dagegen würde bei *Triton* die Epidermis sehr lange reaktionsfähig sein, wenn das schon erwähnte Ergebnis von WACHS (1914, 430) sich bestätigte, daß bei der Transplantation eines differenzierten Augenfragments in das Labyrinth eine Linse von der differenzierten Epidermis bzw. ihrem Regenerat gebildet werden kann. Untersuchungen über die Frage sind im Gang.

hh) **Der Augenbecher ist von entscheidendem Einfluß auf die Entwicklung der Polarität und der Abschnitte der Linse.** Aus der normalen Entwicklung der Linse (S. 205) ergibt sich, daß die frühe epidermale Linsenanlage ungefähr kreisförmig ist und ihre zentralen Bezirke die präsumptiven Linsenfasern, die peripheren das präsumptive Linsenepithel darstellen bzw. etwas anders gefaßt, daß das Zentrum der Anlage den proximalen Pol, die Peripherie den distalen Pol bildet. Der Wachstumsvorgang der Linse zeigt ferner, daß die Zellen des Epithels, zum mindesten im äquatorialen Bereich der differenzierten Linse, die Potenz zur Faserbildung dauernd besitzen. — In den Linsenanlagen, welche sich unabhängig vom Augenbecher zu gut geformten Linsen mit Faserkegel differenzieren können (*Rana esculenta*, SPEMANN 1912 a, siehe Abb. 14 c, S. 252; *Amblystoma punctatum*, HARRISON 1920), ist es wahrscheinlich, daß in der Anlage Epithel- und Faserbezirk und damit proximaler und distaler Pol schon bestimmt sind und zu ihrer Ausbildung des Augenbechereinflusses nicht bedürfen. SPEMANN (1912 a, 18—20) findet für diese Determination auch einen Anhaltspunkt bei einer in zwei Teile zersprengten Linsenanlage, die sich in der Differenzierungshöhe der Linsenfasern unterscheiden und von denen er vermutet, daß der höher differenzierte Teil die zentralen Bezirke der Anlage mit umfaßte, der weniger hoch differenzierte dagegen mehr peripher gelegene Bezirke. — Diese Determination hat aber wohl nur labilen Charakter; denn einmal können — wie allerdings meist an abhängigen Linsenanlagen festgestellt — aus einer Anlage zwei vollkommene Linsen gebildet werden (SPEMANN 1903 a, 562; LEWIS 1904, 522; EKMAN 1914 a, 343 u. a.), und zum zweiten können zwei Linsenanlagen zur Einheit verschmelzen, wenn man zwei primäre Augenblasen mit ihren Linsenanlagen zusammensetzt (ANASTASI 1913; TRUNIGER 1927; PASQUINI 1927 d, 522; DETWILER 1929 u. a.). Da wie im Normalfall Augen und Linsenachse stets gleich gerichtet sind a) in den harmonischen kleinen Augen, die sich aus Fragmenten der Augenanlage bzw. des Augenbechers entwickeln, b) in den harmonischen zu großen Augen, die aus der Kombination von zwei primären Augenblasen entstehen und c) in den Doppellinsen und Doppelaugen aus dem eben erwähnten Versuch und beim Synophthalmus (z. B. FISCHEL 1921), so wird man mit Recht annehmen, daß der Augenbecher die endgültige Determination der Polarität der Linsenanlage vollzieht, indem er das Zentrum der berührten Epidermisfläche zum proximalen Pol bestimmt

und damit festlegt, welche Zellen mit der Faserdifferenzierung später beginnen. Mit dieser Determination ist aber keine scharfe Scheidung von präsumptivem Epithel und Faserkegel vollzogen; der Übergang ist ein fließender, und das Epithel behält die Fähigkeit, Faser zu bilden. Weiterhin beeinflusst der Augenbecher dann die Quantität der Faserbildung (siehe oben S. 265 und das Kapitel über das Wachstum der Linse, S. 345). — Recht überraschend ist, daß auch andere Organe die Faserbildung im Linsenepithel auslösen und damit die Linsenanlage polarisieren können. DRAGOMIROW (1929) transplantierte bei *Pelobates fuscus* und *Bombinator igneus* die primäre Augenblase bzw. den jungen Augenbecher mit der

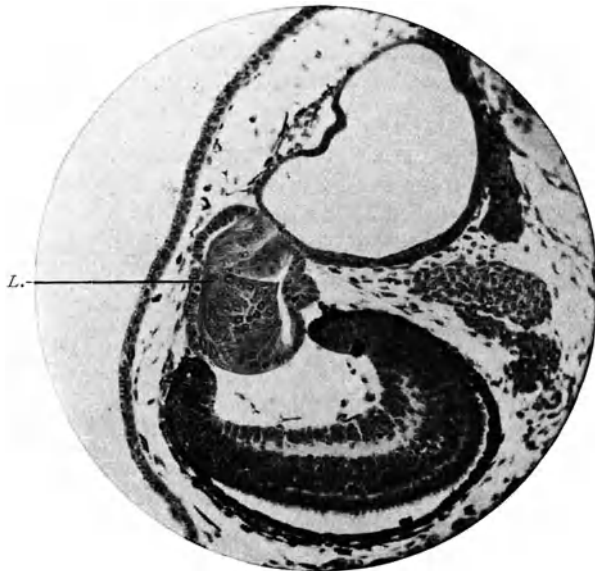


Abb. 22. Polarisation der Linse bzw. Induktion von Faserbildung durch Augenbecher und Labyrinth. Der Larve von *Pelobates fuscus* wird im Schwanzknospenstadium Augenbecher mit Linsenplatte neben die Gehörplakode gepflanzt. Die entstehende Linse (L.) berührt Augenbecher (unten) und Gehörblase (oben) und wird von beiden zur Faserbildung veranlaßt. (DRAGOMIROW 1929, S. 640.)

Linsenanlage neben die Gehörplakode, wobei der Distalbereich der Linsenanlage gegen die Gehörblase orientiert wurde. Die Linse lag dann häufig zwischen dem Augenbecher und dem Labyrinth. Dabei entstanden Linsen mit zwei Achsen, deren eine gegen den Augenbecher, die andere gegen das Labyrinth gerichtet war; am Augenbecher und am Labyrinth war ein Faserkegel entstanden. Im optimalen Fall waren die beiden Achsen einander entgegengerichtet und die beiden Faserkegel durch einen Epithelring voneinander getrennt (Abb. 22). Wahrscheinlich wirken nur die Sinnesepithelien des Labyrinthes und des Acusticganglions. Auch scheint eine unmittelbare Berührung notwendig zu sein (658). Der Versuch bestätigt zudem die Erfahrungen aus den Doppel-

bildungen und Verschmelzungen der Anlage, daß das distale Linsenepithel auch Fasern bilden kann (653). Weitergehend schließt BALINSKY (1930, 16, 17, *Triton taeniatus*) aus Befunden an einer Mißbildung, daß auch Gehirn- und Nasengewebe die Faserbildung induzieren. — Trotz der im Linsenbläschen allgemein verbreiteten Fähigkeit, Fasern zu bilden, wird man doch Bedenken tragen, das Linsenbläschen als vollkommenes *harmonisch-äquipotentiell* System aufzufassen. Wahrscheinlich ist vielmehr, mindestens für das schon etwas ältere Stadium, daß die Neigung, Fasern zu bilden, von proximal nach distal abnimmt, die Teile also, wenn auch nicht qualitativ, so doch quantitativ verschieden sind. Die Organisation des jungen Linsenbläschens gleicht also der einer Seeigelblastula.

e) *Die Art der Faktoren des Augenbeckers bei der embryonalen Linsendetermination.*

Die Leistungen des Augenbeckers erstrecken sich auf die Bestimmung des Orts und der Qualität der Linsenbildung, auf die Determination ihrer Polarität, auf die Auslösung der Faserbildung und auf die Erhaltung der Fasern. Es mag vorläufig dahingestellt bleiben, ob diese Leistungen alle mit demselben Mittel bewirkt werden, eine wichtige Frage, die S. 347 nach Besprechung der Linsenregeneration und der Wachstumskorrelation kurz diskutiert wird. Hier soll vorläufig nur festgehalten werden, welche Anhaltspunkte wir besitzen, die Art der wirksamen Faktoren zu beurteilen. Dabei mache ich die hypothetische Annahme, daß sie während der Embryonalentwicklung dieselben sind. Folgende Sätze mögen sie charakterisieren:

aa) **Die Induktion der Linsenanlage erfolgt nicht einfach mechanisch.** Einfache Berührung oder Saug- und Zugwirkung der Augenblase bei ihrer Becherbildung ist hier in Erwägung gezogen worden. Für die Saugwirkung könnte sprechen, daß bei einer zufälligen Verlagerung des Augenbeckers die Linse unter schlauchförmiger Deformation dem Augenbecher folgt (z. B. bei LEWIS 1907 b, 149; SPEMANN 1912 a, 25 und 26; EKMAN 1914 a, 342; FILATOW 1925 a, 64; DRAGOMIROW 1929 u. a.). Dies besagt jedoch nur, daß der junge Augenbecher mit der jungen Linsenanlage in engste Fühlung tritt, ja vielleicht sogar mit ihr zeitweilig verwächst. SPEMANN widerlegt die Saugwirkungshypothese durch die Feststellung, daß gefaltete Retina (1905, 425) und kleine Augenfragmente, die gar keinen Becher bilden (1912 a, 72), auch eine Linse induzieren können. Gegen die Annahme, daß die Berührung allein die Linsenbildung bewirkte, ist geltend zu machen, daß diese wohl auslösend wirken, aber kaum die Art des Geschehens bestimmen könnte. So fand die rein mechanische Wirkung allgemeine Ablehnung (z. B. außer SPEMANN [siehe oben] HERBST 1901, 67; FISCHER 1914 a, 9; EKMAN 1914 a, 349; VON UBISCH 1924 b, 87; DRAGOMIROW 1929, 665 und viele andere). Nur LEWIS (1907 a, 474, 482, 491) erwog die Möglichkeit, daß die erste Wir-

kung rein mechanisch und erst die späteren spezifisch seien. Diese Auffassung dürfte kaum zu halten sein, da auch junge Anlagen Linsenfasern bilden können (siehe auch SPEMANN 1912 a, 90) und da schon die jungen Linsenplatten bei Urodelen in ihrer Depigmentierung ein typisches Merkmal zeigen. Die Wirkung muß also von Anfang an spezifisch sein.

bb) Die Induktion erfolgt nur bei direkter Berührung von Augenblase und Epidermis. Allgemein wird die Erfahrung gemacht, daß schon die feinste Mesenchymlage zwischen Augenbecher und Epidermis die Induktion verhindert (z. B. SPEMANN 1905, 425 und viele andere), ein Umstand, der die experimentelle Bearbeitung des Linsenproblems besonders erschwert, da sich die Bildung einer solchen isolierenden Schicht nicht immer verhindern läßt. Die Aufhebung der Induktion durch eine Mesenchymschicht gilt auch für die Induktion der Faserbildung durch die das Linsenbläschen berührende Gehörblase (DRAGOMIROW 1929). KING (1905, 96) glaubte allerdings, daß der Kontakt nicht nötig sei, doch sind ihre Argumente nicht stichhaltig.

cc) Die Quantität des Augenbeckers ist von Einfluß auf die Quantität der Linse. Dies gilt sowohl für die erste Anlage, bei der die Größe der Berührungsfläche mehr oder weniger maßgebend sein mag, als auch für spätere Stadien, in denen das Wachstum der Linse vom Augenbecher kontrolliert wird (siehe S. 345). Zur Induktion überhaupt sind aber nur sehr kleine Augenbecherfragmente notwendig, was VON UBISCH (1924b, 70) besonders hervorhebt. Die Intensität, mit der der Augenbecher und die Gehörblase die Faserbildung fördert, entspricht, miteinander verglichen (Abb. 22, S. 273), nicht einfach dem Mengenverhältnis der wirkenden Masse der Organe; denn die kleinen Sinnesepithelbezirke der Gehörblase wirken häufig ebenso stark wie der sehr viel größere Augenbecher (DRAGOMIROW 1929, 665). Dabei ist allerdings die Möglichkeit verschiedener Mittel und der verschiedenen große Abstand der Induktoren von der Linse in Rechnung zu stellen.

dd) Der Induktionsfaktor ist nicht artspezifisch. Durch die Kombination verschiedener Arten sind bei Anuren und Urodelen verschiedentlich chimäre Augen hergestellt worden, in denen Augenbecher und Linse von verschiedenem Material stammen. So ersetzt SPEMANN (1907 b, 384) im Neurulastadium bei *Rana esculenta* eine Augenanlage durch eine solche von *Bombinator pachypus* und erhält ein harmonisch ausgebildetes Auge, dessen Augenbecher vom Implantat und dessen Linse vom Wirt stammt. Weiterhin tauschte HARRISON (1925, 1929a) zwischen *Amblystoma punctatum* und *Amblystoma tigrinum* die primäre Augenblase ohne Linsenanlage oder die Linsenanlage allein und erhielt dabei schöne chimäre Augen. Muß man in diesen Versuchen mit der Selbstdifferenzierungsfähigkeit der Linsenanlage rechnen (S. 251, 249), so gilt dies nicht, wenn ortsfremde Epidermis die Linse bildet. Dies ist der Fall bei der Induktion von Linsen in der Gehörregion von *Rana palustris* durch einen

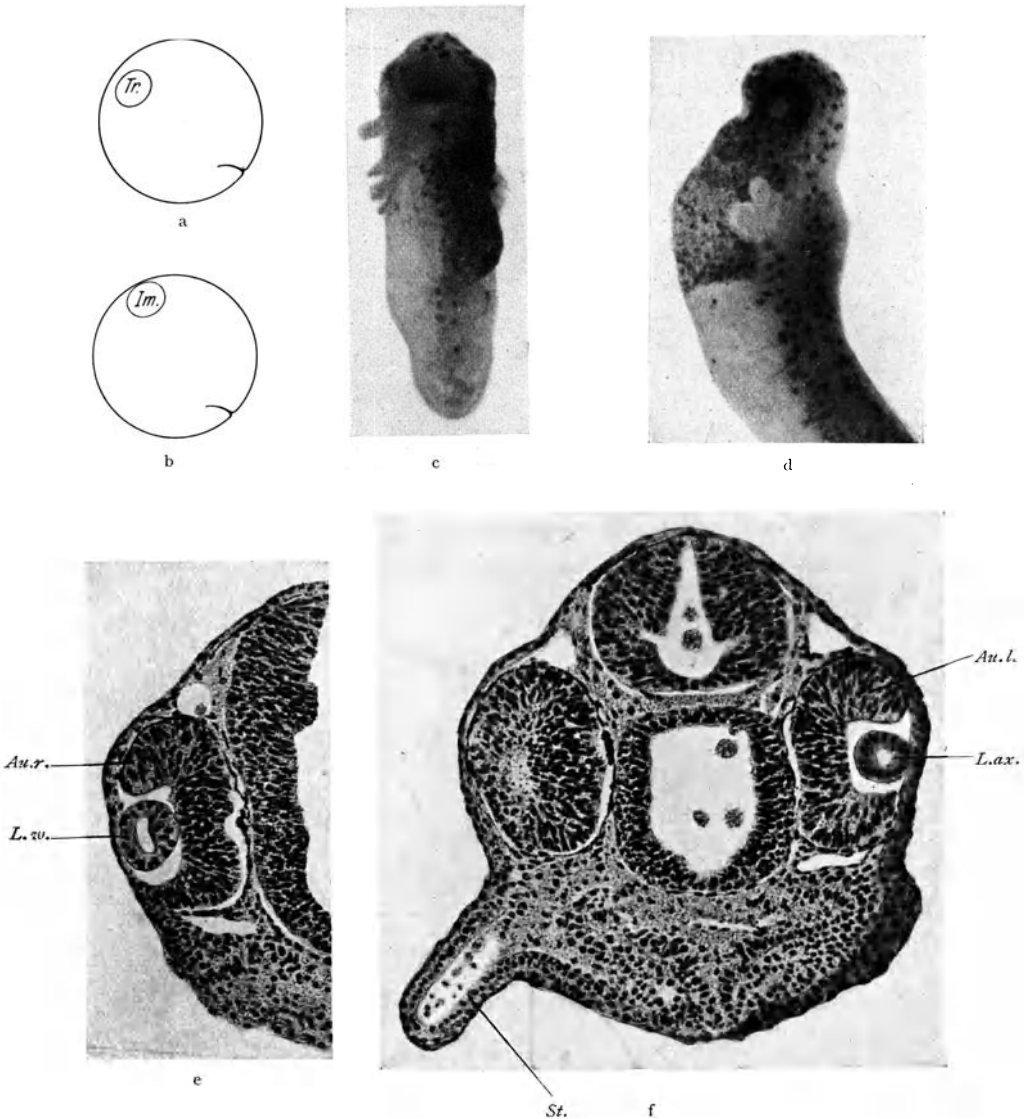


Abb. 23. Xenoplastische Linseninduktion. a und b Experiment: Transplantation präsumptiver Epidermis vom Axolotl in die präsumptive Kopfepidermis von *Trilon taeniatus* im Gastrulastadium. a Spender, b Wirt. — c und d Der *taen.*-Keim von ventral (c) und links (d) etwa 5 Tage nach der Operation. Das dunkle Implantat links über dem Auge und über der Stützer-, Herz- und Leberregion. — e und f Querschnitte durch den Kopf im Augenbereich; e mit dem rechten normalen Auge, Vergr. 401mal. Auf der Implantatseite fehlt auch der der Axolotlepidermis fremde Stützer. — *Au.l.* und *r.* linker und rechter Augenbecher vom Wirt; *Im.* Implantat; *L.ax.*; *L.w.* Linse vom Axolotlimplantat bzw. vom Wirt; *St.* Stützer; *Tr.* Transplantat. (MANGOLD, Original.)

Augenbecher von *Rana sylvatica* (LEWIS 1904, 531; 1907 c, 271) oder bei Linsen, welche in der präsumptiven Bauchhaut von *Bufo vulgaris* nach der

Transplantation über den Augenbecher von *Rana esculenta* gebildet wurden (FILATOW 1925 b, 480). Auch die Transplantation der Augenplatten bzw. -blasen von *Triton alpestris*, *Triton cristatus* und Axolotl in das Blastocöl der Gastrula von *Triton taeniatus* führte zu positivem Ergebnis (Abb. 24e, *Ind. pr. L.*, S. 278 und Determinationsproblem I, Abb. 12, S. 176); ferner induzierte ein Augenbecher von *Triton taeniatus* in dem präsumptiven Medullarplattenmaterial der frühen Gastrula von *Triton alpestris* eine Linse (MANGOLD 1929a, 647, Abb. 43). Die Induktion einer Linse in Axolotlepidermis durch den Augenbecher von *Triton taeniatus* zeigt die Abb. 23 (MANGOLD, unveröffentlicht). Xenoplastische Kombinationen von *Rana sylvatica* Augenblasen in *Amblystoma punctatum* sollen bei LEWIS (1907 c, 270) „wahrscheinlich“ ein positives Resultat gehabt haben. Bei MANGOLD blieb die Augentransplantation von *Rana esculenta* in *Triton taeniatus* bis jetzt ohne Erfolg. Die negativen Ergebnisse besagen jedoch nichts gegen die Induktionswirkung, da in der Xenoplastik mit der gegenseitigen Schädigung von Implantat und Wirt gerechnet werden muß (BYTINSKI-SALZ 1929 a, b, c).

ee) Der wirkende Faktor ist vielleicht nicht organspezifisch. Die Linseninduktion selbst ist bis jetzt nur vom Augenbecher sicher festgestellt. Doch macht die Tatsache, daß sich auch Linsen ohne Augenbecher entwickeln können, einigermaßen wahrscheinlich, daß vorher andere Organanlagen wirksam sind. Das Urdarmdach, also das präsumptive Kopfmesoderm und -entoderm, und epidermale Organe kommen hier in Frage. Von letzteren hat die Nasenanlage verschiedentlich die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt (z. B. LE CRON 1907, 254—256; SPEMANN 1912 a, 46—48 u. a.). Sicheres wissen wir über die Induktion der Fasermasse, welche offenbar sowohl vom Augenbecher als auch von der Gehörblase erfolgen kann (DRAGOMIROW 1929, 661). Setzt man, wie oben hypothetisch geschehen, den Induktionsfaktor dem die Faserbildung induzierenden Faktor gleich, so ist wahrscheinlich, daß das wirksame Mittel verschiedenen Organen zukommt.

ff) Der Induktionsfaktor ist nicht auf ein bestimmtes Stadium beschränkt. Es soll hier nur der Determinationsfaktor betrachtet werden, der in der embryonalen Epidermis die Linsenbildung veranlaßt, unbeschadet der Möglichkeit, daß er derselbe ist, welcher das Linsenwachstum und die Linsenregeneration bedingt (siehe S. 347). Eine systematische Untersuchung der Frage ist von MANGOLD (1926) begonnen, aber noch zu keinem endgültigen Resultat geführt worden. Der Versuch besteht in der Transplantation verschieden alter Augenbecher bzw. Retina unter die Epidermis der Kiemenregion bei *Rana fusca*. Auch das umgekehrte Experiment, die Transplantation von präsumptiver Epidermis in den linsenfrei gemachten Augenbecher älterer Tiere ist im Gang (Dr. SATO, Gast im Zool. Inst. Freiburg i. B. und K.W.I. f. Biologie, Dahlem). Bis jetzt wissen wir nur, daß die primäre Augenblase die Induktionsfähigkeit min-

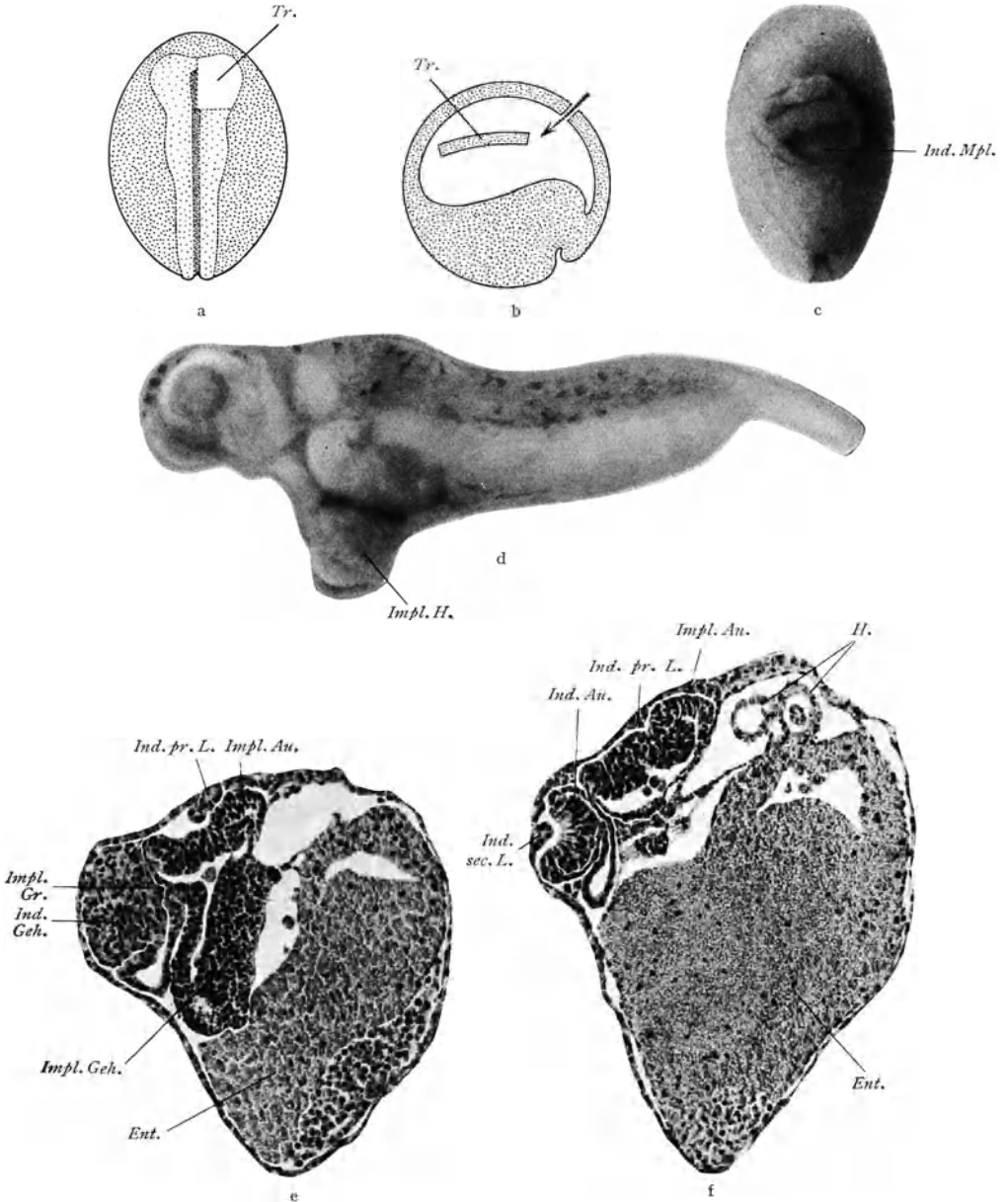


Abb. 24. 1929, R. 288. Induktionswirkung eines halben Prosencephalon mit primärer Augenblase von *Amblystoma mexicanum* nach Transplantation in das Blastocöl der Gastrula von *Triton taeniatus*. a Spender zur Zeit der Operation schematisch; Implantat unpunktiert ohne bedeckendes Ectoderm. b Wirt zur Zeit der Operation schematisch. — c Wirtskeim als Neurula 33 Stunden nach der Operation von ventral, 20 \times . — d Wirtskeim 4 Tage und 2 Stunden nach der Operation von links ventral, 25 \times . — e und f Zwei Frontalschnitte durch den Implantathöcker, rechts und links vertauscht, oben = cephal. 63 \times . — Ent. Entoderm; H. Herz; Impl. Au. Implantatauge; Impl. Geh. Implantatgehirn; Impl. H. Implantathöcker; Impl. Gr. Implantatgrenze; Ind. Au. induziertes Auge; Ind. Geh. induziertes Gehirn; Ind. Mpl. induzierte Medullarplatte; Ind. pr. L. induzierte primäre Linse, direkt vom *Amblystoma*-Auge induziert; Ind. sec. L. induzierte sekundäre Linse, indirekt durch das induzierte Auge induziert; Tr. Transplantat. (MANGOLD, Original.)

destens 3 Tage behält. Denn die primäre Augenblase von *Triton*, beim Schluß der Medullarwülste entnommen und in das Blastocöl der etwa 3 Tage jüngeren frühen Gastrula verpflanzt, induziert in der Bauchepidermis eine Linse (Abb. 24e, *Ind.pr. L.*). Da mit Wahrscheinlichkeit damit gerechnet werden kann, daß die präsumptive Epidermis erst auf den Induktionsfaktor reagiert, wenn sie das entsprechende Alter erreicht hat, kann angenommen werden, daß die Augenblase inzwischen ihre Induktionsfähigkeit bewahrt, trotzdem sie in der Entwicklung fortschreitet (MANGOLD, vorläufig).

Unter Würdigung aller dieser Tatsachen werden wir wie viele Autoren (z. B. HERBST 1901, 1913, 624; SPEMANN 1901 a, 77; 1905, 426; 1912 a, 72, 89—91; LEWIS 1904, 532; LE CRON 1907, 256; FISCHER 1914 a, 9; 1915, 530; 1917, 20, 59; WERBER 1916 a, 354; 1918, 237 und viele andere) der Auffassung zuneigen, daß die Induktion durch den Augenbecher mittels eines chemischen Stoffes, etwa eines Enzyms erfolgt, der spezifisch für Linseninduktion ist. Elektrische Mittel und biogenetische Strahlen scheinen mir den vorgetragenen Tatsachen weniger gut gerecht zu werden.

f) Die Induktionsfähigkeit der Linsenanlage selbst.

Die Erfahrung, daß ein Material bei seiner Determination auch gewisse Fähigkeiten zur Induktion erwirbt (SPEMANN und GEINITZ 1927; MANGOLD und SPEMANN 1927; MANGOLD 1929 b, 677), veranlaßten KRÜGER (1930, *Triton*), die junge Linsenanlage bzw. Linse auf ihre Induktionsfähigkeit zu prüfen. Sie wurde zu diesem Zweck in das Blastocöl der Gastrula transplantiert. Der Versuch hatte ein negatives Ergebnis, welches verschiedene Erklärungen zuläßt, aber nicht beweist, daß die Linse nicht induzieren kann.

2. Die Determination der Linse bei den Fischen.

Bei den Fischen sind wir in der Frage nach der Determination der Linse auf die Untersuchungen von Tieren mit Augendefekten angewiesen. Das Beobachtungsmaterial verdanken wir MENCL (1903 a, b; 1908) in Naturfunden von *Salmo salar*, GEMMILL (1906 a, b) in Naturfunden von *Trutto fario* und besonders STOCKARD (1907 a—1910 c) und WERBER (1915 a—1916 c) in einer großen Zahl experimentell hergestellter Mißbildungen bei *Fundulus heteroclitus* (siehe S. 359, 243).

Freie Linsen; Selbstdifferenzierung der Linsenanlage: Die Mißbildungen enthalten frei im Gewebe liegende Linsen ohne Augenbecher. Sie werden beschrieben: in Embryonen ohne Augen, also im Anophthalmus (z. B. MENCL 1908, 446; STOCKARD 1909 c, 319; 1910 b, 399; WERBER 1915 a, 532; 1916 c, 259; GEMMILL 1906 b, 451), im Monophthalmus asymmetricus (STOCKARD 1908, 456; 1909 c, 326; WERBER 1916 b, 517), in augenlosen Köpfen von vorderen Verdoppelungen (MENCL

1903 a; GEMMILL 1906 b, 450; STOCKARD 1909 c, 323), in cyclopischen Embryonen außerhalb der Augen (STOCKARD 1909 c, 314, 318; WERBER 1915 a, 550) und in microphthalmalen Embryonen (STOCKARD 1909 c, 326 u. a. m.). Die Abb. 25 zeigt einen anophthalmen Embryo in der Totalansicht und im Querschnitt durch den Kopf. Er besitzt zwei gut ausgebildete hochdifferenzierte Linsen. Freie Linsen finden sich auch ohne Berührung mit Gehirn, Nerven und Sinnesorganen (MENCL 1903 b, 172; STOCKARD 1910 c, 477). Sie sind schön geformt, voll differenziert und von verschiedener, häufig recht beträchtlicher Größe und zeigen die Fähigkeit des Ectoderms, ohne Augenbecher eine Linse zu formen, zu differenzieren und als solche zu wachsen. WERBER (1916 a, 358 ff., 1918) glaubt freilich, daß die freien Linsen nicht durch Selbstdifferenzierung, sondern durch Induktion von unter Umständen sehr kleinen,

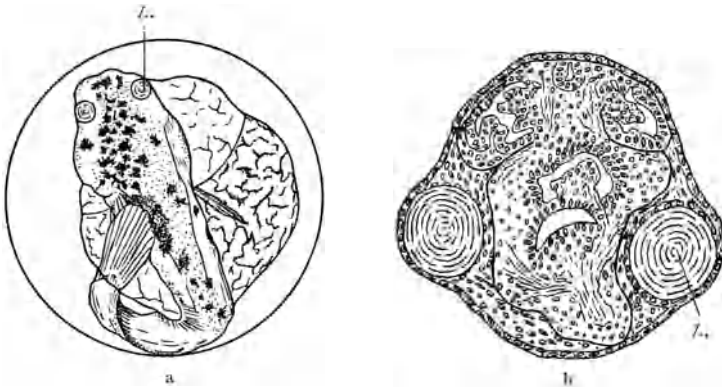


Abb. 25. Unabhängige Entwicklung der Linse bei *Fundulus heteroclitus*. — a Embryo 18 Tage alt; nach Befruchtung 37 Stunden in Seewasser + 7 vH Alkohol, dann normales Seewasser. Zwei vollkommene Linsen (L) ohne Augenbecher. — b Querschnitt durch den Kopf des Embryos von Abb. a. Zwei vollkommene Linsen (L), vom Gehirn durch Mesenchym getrennt. (STOCKARD 1910 b, S. 399 und 406.)

nicht mehr nachweisbaren Augenbecherfragmenten zustande gekommen seien. Seine Auffassung dürfte kaum haltbar sein, wie S. 289 noch näher begründet wird.

Die Lage und Herkunft der freien Linsen ist recht verschieden bzw. unsicher. Sie finden sich nach den Angaben von STOCKARD sowohl an ihrem normalen Ort als auch an anormalen Stellen; doch sind sie auf den Kopf beschränkt (STOCKARD 1910 c, 478; 1913 b, 285). In WERBERS Versuchen, die ja eine starke Zersprengung des Keimmaterials bedingen (siehe Abb. 12, S. 244), finden sich die freien Linsen oft überraschend weit von dem Augenfragment entfernt (WERBER 1916 a, 350, 352). Gelegentlich liegen mehrere kleine Linsen auf derselben Seite (WERBER 1916 a, 350). Doch scheinen sie auch nur im Kopf vorzukommen, denn unter den beschriebenen Fällen fand ich keine frei im Dottersackblastoderm, wie es für die solitären Augen nicht selten zu sein scheint (Abb. 12).

Angesichts der weiten Verteilung der Linsen wird man sich die Frage vorlegen, ob sie von der normalen Linsenanlage oder ob sie von präsumptiver Epidermis oder gar von zersprengten Retinafragmenten (WERBER 1916 a, 362) gebildet werden. Eine sichere Entscheidung ist kaum zu treffen. Am einfachsten ist wohl die Ableitung von der infolge der abnormen chemischen Umgebung zersprengten und verlagerten normalen Anlage. STOCKARD (1909c, 319) ist offenbar dieser Ansicht. Für sie kann vielleicht auch die Angabe von WERBER (1916 a, 351) geltend gemacht werden, daß freie Linsen nur bei gleichzeitigem Vorkommen von Augendefekten nachzuweisen sind. Für die Bildung von präsumptiver Epidermis hat sich WERBER (1916 a, 358ff.) ausgesprochen. Dabei nimmt er, wie schon erwähnt, eine Induktion durch zersprengte Augenfragmente an. Auch wird man daran denken müssen, daß in der Epidermis, speziell in der des Kopfes, schon ein äußerer oder innerer unspezifischer Faktor die Linsenbildung auszulösen vermag (MENCL 1903 b, 172; VON UBISCH, 1924 b, 87 u. a.). Jedenfalls scheinen die abnormen Bedingungen die Linsenbildung zu fördern (SPEMANN 1912 a, 81). Die Herkunft von Retinafragmenten ist wohl theoretisch möglich, doch scheint sie mir recht fraglich.

Augengebundene Linsen; Induktionsfähigkeit des Augenbeckers:

Außer freien Linsen finden sich in den mißgebildeten Embryonen STOCKARDS und WERBERS auch Linsen in den Augenbechern. Wenn der Augenbecher die Epidermis berührt, hat er auch mit großer Regelmäßigkeit eine Linse (WERBER 1916 a, 353). Auch die Herkunft dieser Linsen ist problematisch. Sie können von der normalen Linsenanlage stammen oder von der Epidermis. Wenn Cyclophen nur augengebundene Linsen besitzen, sind sie als Beweis für die Herkunft der Linsen aus ortsfremder Epidermis nicht zu gebrauchen. Denn erklärt man die Entstehung der Cyclophen durch eine abnorme Determination, die alle Organe des Kopfes in ihrer Gesamtheit umfaßt, oder durch die gleichartige Verlagerung von Augen und Linsenanlage, so wird man die Linsen auf normale Anlagen zurückführen müssen. Beweisend für die fremde Herkunft der Linsen sind unter den Cyclophen nur diejenigen Fälle, wo neben den induzierten (?) Linsen in den Augenbechern noch die aus den ursprünglichen Anlagen entwickelten Linsen vorhanden sind. Das soll nach STOCKARD (1910 b, 408, 413; 1913 b, 284) in seltenen Fällen vorkommen. SPEMANN (1912 a, 77—82) macht aber mit Recht darauf aufmerksam, daß unter den von STOCKARD veröffentlichten Fällen kein klar beweisender ist. Zu verlangen sind Fälle, in denen entweder die Augenbecher cyclopisch sich entwickeln und induzierte Linsen besitzen, die Linsenanlagen aber (am besten) an normaler Stelle zur Differenzierung gelangen, oder in denen die Linsenanlagen cyclopisch gelagert werden und sich differenzieren, die Augenbecher aber normal liegen und in der nun hier fremden Epidermis Linsen induzieren. Wenig wahrscheinlich kommt es mir vor, daß in den

Versuchen WERBERS, wo die Zersprengung der Anlagen eine so ausgiebige ist, stets Augen- und Linsenanlage gleichartig verlagert worden sind. Daß es nicht der Fall ist, geht -- wenn wir von der Möglichkeit einer spontanen Linsenbildung aus der Epidermis absehen -- aus dem Vorkommen freier Linsen hervor. Für die abnorme Herkunft der Linsen einigermaßen beweisend wären auch hier Fälle, wo die Augen Linsen besitzen und außerdem freie Linsen vorkommen. WERBER (1916 a, 353) gibt an, daß solche Fälle vorhanden sind, doch scheint mir nicht ganz ausgeschlossen, daß bei diesen die normale Anlage mit beteiligt ist. Für WERBER (1916 a, 352, 358) ist die Herkunft mancher seiner Linsen aus fremdem Ectoderm und damit die Induktionskraft des Augenbeckers nicht zweifelhaft, da er alle Linsen durch Induktion von Augenbeckern, eventuell von minimalen Fragmenten desselben, mindestens zum Teil in der indifferenten Epidermis entstehen läßt.

Nach allem scheint mir der Beweis, daß in den Augenbeckern fremde Epidermis Linse gebildet hat, noch nicht erbracht und damit die sichere Grundlage für den Schluß, daß der Augenbecher bei den Fischen Linsen induziere, noch zu fehlen. Immerhin wird man zugeben, daß sowohl die Linsenbildungsfähigkeit fremder Epidermis und die Induktionsfähigkeit des Augenbeckers in hohem Maße wahrscheinlich sind. Dafür sprechen auch die S. 243 berichteten Defektversuche von LEWIS und HOADLEY, die die Regulationsfähigkeit der Fischeier erweisen.

Dauereinfluß des Augenbeckers: Wenn man die Linsen in den cyclopischen bzw. den gut erhaltenen Augen auf die normale Anlage zurückführt, wird man aus der Größenharmonie schwerlich einen sicheren Schluß auf eine Dauerwirkung des Augenbeckers ziehen können. Die hohe Selbstdifferenzierungsfähigkeit der freien Linsen hinsichtlich Formbildung, Differenzierung und Wachstum zeigt auch, daß der Einfluß des Augenbeckers nicht in demselben Maße benötigt wird wie bei manchen Amphibien (S. 269). Daß auch das Wachstum der Linse bei der Anwesenheit eines Augenbeckers oft nicht harmonisch verläuft, ist von STOCKARD (1909 c, 315—318; 1910 a, 377; 1910 b, 404—408; 1910 c, 478; 1913 b, 287) und WERBER (1915 a, 550) an Hand von Augen mit zu kleinen oder zu großen Linsen häufig festgestellt und betont worden. Die Abb. 26 zeigt dies in klarer Weise; a und b gibt einen normalen Embryo mit einem halben Kopfquerschnitt, aus dem sich das normale Größenverhältnis von Augenbecher und Linse ersehen läßt, c und d den defekten Embryo mit sehr kleinen Augenbeckern und recht großen Linsen. Trotz dieser weitgehenden Unabhängigkeit wird man, in Anbetracht der Erfahrung bei anderen Tieren doch zögern, dem Augenbecher jeden Einfluß auf die Linsengröße abzusprechen, vielmehr annehmen, daß der Augenbecher einen gewissen regulativen Einfluß auf das Wachstum der Linsen ausübt, und auch umgekehrt die Linse auf den Augenbecher. Eine notwendige Voraussetzung ist natürlich, daß beide Anlagen gesund sind,

was vielleicht bei den disharmonisch gestalteten Augen in STOCKARDS und WERBERS Versuchen häufig nicht der Fall gewesen ist. Eine genaue Untersuchung ist im Gang (KESSELYÁK).

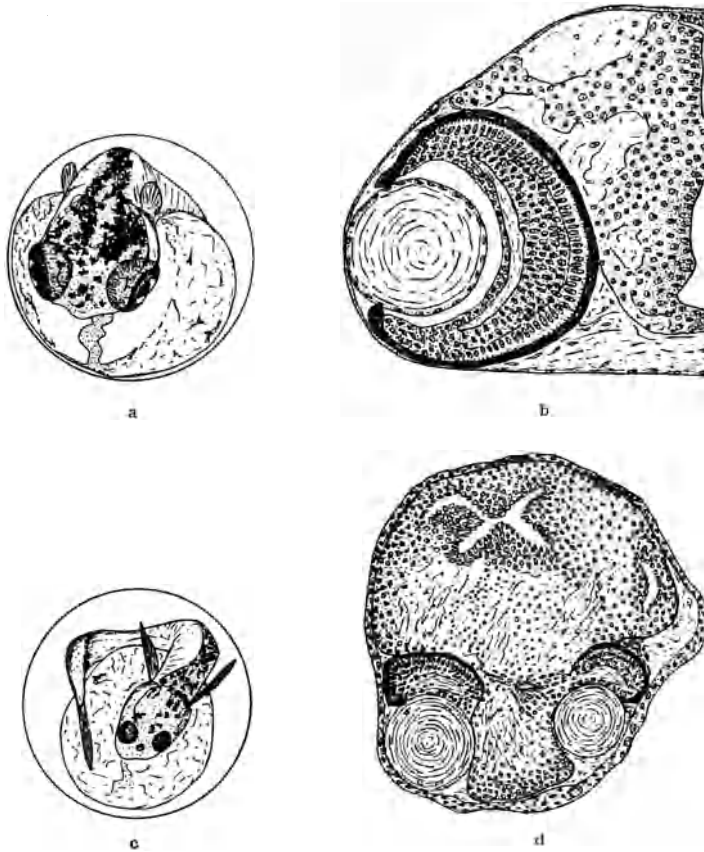


Abb. 26. Störung der Größenharmonie Augenbecher: Linse bei *Fundulus heteroclitus*. — a Normaler Embryo in Totalansicht, 8 Tage alt. — b Halber Kopfquerschnitt vom Embryo der Abb. a. — c Embryo, 20 Tage alt bei Aufzucht in 95 ccm Seewasser + 5 ccm Alkohol. — d Kopfquerschnitt durch den Embryo der Abb. c. Kleine Augenbecher und große Linsen. (STOCKARD 1910 a, S. 375 bis 377.)

3. Die Determination der Linse bei den Vögeln.

Zur Ermittlung der Determination der Linse bei Vögeln liegen Defektversuche von BARFURTH (und DRAGENDORFF) (1902), DRAGENDORFF (1903), HOADLEY (1926 b) und REVERBERI (1929 a, b), Transplantationsversuche von DANCHAKOFF (1924, 1926) und Isolationsversuche von KIRBY (1927 a, b) vor. Die Ergebnisse sind noch recht lückenhaft.

Eine gewisse Auskunft über den *Zeitpunkt der Determination* geben die Transplantationen des Linsenectoderms allein von 7—9 Stunden bebrüteten Embryonen und des Kopffortsatzes von etwas älteren (etwa

14 Stunden?) in die Chorioallantois des 8—9 Tage alten Embryo. In dem ersten Versuch entstand nie eine Linse (DANCHAKOFF 1926, 70); im zweiten fehlte sie, wenn die Berührung durch den Augenbecher ausblieb (DANCHAKOFF 1926, 70, 72). In diesen Stadien scheint demnach die Linsenanlage noch nicht zur unabhängigen Entwicklung befähigt zu sein. Mit etwas älteren Stadien befassen sich die ältesten Versuche am Vogelaugen von BARFURTH (und DRAGENDORFF) (1902), und DRAGENDORFF (1903), die in der Abtötung der Linsenanlage mit der distalen Augenpartie bestehen, aber keine Beweiskraft besitzen.

Da die Linsenanlage keine Selbstdifferenzierung aufweist, wird man ihre *Induktion durch den Augenbecher* annehmen. DANCHAKOFF (1924, 421; 1926, 71) findet auch, daß bei dem zweiten oben angegebenen Experiment Linsen auftreten, wenn der Augenbecher die Epidermis berührt; und REVERBERI (1929 b, 40) zeigt, daß nach der Entfernung des Linsenectoderms mit dem distalen Bezirk der Augenblase das Augenblasenrudiment in der die Wunde verschließenden benachbarten Epidermis eine Linse induziert. Die dabei entstehenden Linsen befinden sich mit dem Augenbecher häufig, aber nicht immer in Größenharmonie (41).

Die Art des Augenbechereinflusses ist wie bei den Amphibien nicht als mechanische Saugwirkung aufzufassen, da auch schlauchförmig deformierte (DANCHAKOFF 1924, 421) und im Bläschenstadium verbliebene Augen (HOADLEY 1926 b, 300, 302) induktiv wirken können. Da diese Augen nur eine primitive Differenzierung (Pigmentepithel, S. 246) aufweisen, ergibt sich, daß der Induktionsfaktor schon in dieser enthalten und nicht an die der vollendeten Gewebe geknüpft ist. Offenbar ist es ein bestimmter chemischer Zustand, der induzierend wirkt (HOADLEY 1926 b, 302). Nur intensive und länger andauernde Berührung der Epidermis führt zur Bildung einer guten Linse (DANCHAKOFF 1926, 75, 78). Die Züchtungsversuche von Linsen und Augen *in vitro* führen hier ein wenig weiter. KIRBY (1927 a) züchtet Linsenbläschen mit dem Distalteil des Auges aus dem 52 Stunden bebrüteten Embryo und findet nach 72 Stunden die Linse weiter differenziert (1010). Linsenepithel allein aus der 5—9 Tage alten Linse wächst in reiner Thyrode oder in Augenextrakt + Thyrode oder in Körperextrakt (ohne Auge) zum Epithel aus, ohne sich zu Fasern zu differenzieren. Der Augenextrakt in dem Zuchtmedium kann die Faserdifferenzierung anscheinend nicht auslösen. Offenbar ist dazu lebende Retina notwendig. Dafür spricht der erste Versuch, der aber in Anbetracht des verschiedenen Alters des Ausgangsmaterials nicht als exakter Gegenversuch gelten kann. Der Faserkegel allein wächst wie im normalen Auge auch in der Explantation nicht mehr.

Die Bezirke der Linsenanlage des 2—3 Tage bebrüteten Hühnchens sind offenbar nicht endgültig determiniert; denn diese liefert teilweise zerstört noch mehr oder weniger normale Linsen (DRAGENDORFF 1903, 22, 38).

Der Bereich der Linsenpotenz (induzierbarer Linsenbereich) erstreckt sich beim Embryo über die normale Linsenanlage hinaus, denn nach deren Entfernung bzw. Zerstörung können von der regenerierenden Epidermis Linsen und Lentoide gebildet werden (REVERBERI 1929 b, 40, Hühnchen, 7 Somiten und älter; DRAGENDORFF 1903, 23, 38, 2—3 Tage bebrütete Hühnchen). Nach der Vermutung von DANCHAKOFF (1924, 424) soll die Epidermis in größerer Ausdehnung die Fähigkeit besitzen, auf den Induktionsreiz des Augenbeckers zu reagieren.

4. Die Determination der Linse bei Säugetieren und beim Menschen.

Über die Determination der Linse bei den Säugetieren und beim Menschen läßt sich ein sicheres Urteil nicht treffen, da bis jetzt nur ganz wenige Experimente vorliegen, die nur die Randgebiete des Problems berühren. Wenn wir die Frage nur von dem Gesichtspunkte: abhängig oder unabhängig vom Augenbecher betrachten, so lassen sich für die *abhängige Entwicklung* folgende unsichere Tatsachen geltend machen. Der totale Anophthalmus und der einseitige Anophthalmus besitzen allgemein keine Linse (z. B. FISCHER 1903 c, 12, *homo sapiens*; 1921; O. SCHULTZE 1905, 491; TRIEPEL 1921 u. a.). Dabei ist jedoch zu bemerken, daß das Fehlen der Linse nicht nur durch den Mangel des induzierenden Augenbeckers, sondern auch durch geschwächte Entwicklungsfähigkeit der Linsenanlage oder sekundäre Resorption der Linse, wie dies vom Grottenolm bekannt ist, erklärt werden kann. Für die vom Augenbecher bzw. von seinem direkten Kontakt *unabhängige Entwicklung* ist geltend gemacht worden, daß in den frühen Embryonalstadien eine feine Mesenchymschicht zwischen der Augenblase und der Epidermis liegt (LENHOSSEK, siehe bei VON SZILY 1921, 204 und SEEFELDER 1930 b, 499). Genaue Untersuchungen (besonders von KEIBEL am Schwein, siehe FRORIEP 1906, 180) haben jedoch gezeigt, daß diese Isolationsschicht nur kurze Zeit vorhanden ist und daher die Induktion durch den Augenbecher nicht ausschließt. Auch der Umstand, daß sich beim menschlichen Embryo die Linsenplatte nicht genau mit der berührenden Augenfläche deckt (LENHOSSEK 1903, siehe bei KALLIUS 1903, 319) dürfte gegen die Möglichkeit der Induktion nicht beweiskräftig sein.

Für den **Dauereinfluß des Augenbeckers** ist von DANCHAKOFF (1926, 75—77) ein Befund geltend gemacht worden. Sie findet in einem stark defekten Embryo zwei Linsen, die durch eine starke Mesenchymschicht von den zugehörigen Augen getrennt sind. Die Linsen sind wohl differenziert, haben sich aber nicht von der Epidermis abgeschnürt. DANCHAKOFF vermutet, daß ursprünglich eine Berührung stattgefunden hat, daß aber infolge der späteren Unterbrechung die Linsen sich nicht vollständig entwickelten. Nach den Erfahrungen an Amphibien hätte man aber mit einem Ausfall der Faserdifferenzierung rechnen müssen (siehe S. 269).

In vitro Züchtungen ganzer Linsen (Kaninchen, Katze, Hund, Meerschweinchen) von BOEVE (1927) zeigten ganz entsprechend den Isolationsversuchen an Amphibien (siehe S. 269), daß die Linse nicht wachsen, ja nicht einmal sich erhalten kann.

Zur Analyse der **Formbestimmung der Linse** ist ein Experiment von WESSELY (1910 a) von Interesse. In pathologischen Fällen wird gelegentlich beobachtet, daß die Linse im Äquator nicht kreisrund ist, sondern eine spalt-, sattel- oder herzförmige Einbuchtung aufweist, eine Erscheinung, die man als Linsencolobom bezeichnet. Ihre ursächliche Er-

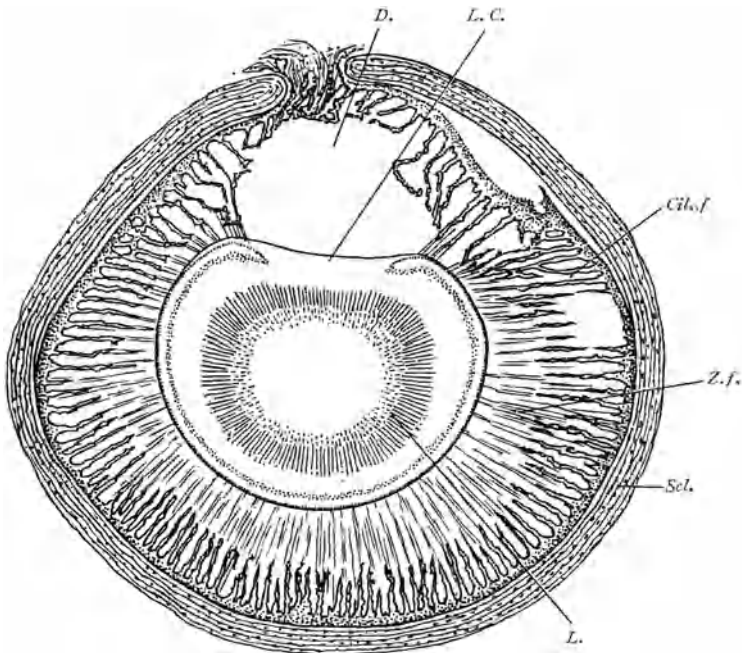


Abb. 27. Determination der Linsenform bzw. des Linsenwachstums. Kaninchen. Defekt in Iris und Ciliarkörper bewirkt Defekt an Zonulafasern und lokale Wachstumshemmung der Linse. Para-äquatorialer Schnitt durch operiertes Auge. *Cil.f.* Ciliarfortsätze; *D.* Defektstelle in Iris; *L.* Linse; *Z.f.* Zonulafasern; *L.C.* Linsencolobom; *Scl.* Sclera. (WESSELY 1910 a.)

klärung sieht, soweit mir bekannt, vier Möglichkeiten vor (HESS 1905, 206): a) eine von vornherein fehlerhafte Anlage der Linse; b) von den äquatorialen Gefäßen der fetalen Linsenkapsel bleibt eines bestehen und hindert das Wachstum; c) das Mesoderm des Glaskörpers, welches durch den fetalen Augenspalt eindringt, hemmt die Linse; d) lokaler Mangel der Zonulafasern verursacht den Defekt in der angrenzenden Linsenregion. Von diesen vier Möglichkeiten ist die letzte durch WESSELY (1910a) experimentell geprüft worden (Abb. 27). Er entfernt bei neugeborenen Kaninchen und Kätzchen kleine Stücke der Iris, ohne die Linsenkapsel zu verletzen und erzielt dadurch den Ausfall von Zonulafasern und Linsencolobome in den

entsprechenden Linsenabschnitten, die $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{50}$ des Linsendurchmessers umfassen. Die Struktur der Linsen war im wesentlichen normal, doch ist die Lage der Kerne im Bereich des Coloboms gestört und ihre Zahl zu gering. Das Ergebnis wird so gedeutet, daß der lokale Ausfall der Zonulafasern eine lokale Herabsetzung der Kapselspannung und diese eine lokale Herabsetzung des Linsenwachstums hervorruft. Die kreisrunde Form der Linse wäre demnach unter anderem abhängig von der gleichmäßigen Spannung der Zonulafasern in allen Radien.

5. Vergleich der Linsendetermination bei den verschiedenen Wirbeltieren.

Die Fähigkeit der Linsenanlage, unabhängig vom Augenbecher sich zur Linse zu differenzieren, ist nicht bei allen Tieren gleich. Sehen wir von den Vögeln und Säugetieren ab, bei denen keine genügenden experimentellen Grundlagen vorhanden sind, so finden wir, daß:

die Anlage eine hochdifferenzierte Linse bilden kann bei *Salmo salar*, *Fundulus heteroclitus*, *Amblystoma punctatum*, *Rana esculenta*;

die Anlage nur Ectodermverdickungen, bestenfalls Bläschen bildet bei *Bombinator pachypus*, *Rana fusca*, *Rana palustris*;

die Anlage anscheinend keine Linse bildet bei *Triton taeniatus* und *alpestris*, *Pleurodeles Waltlii*, (*Salamandra maculosa*).

Hand in Hand mit dieser Tatsache gehen die Befunde über die Größe des induzierbaren Epidermisbereichs des Embryo mit primärer Augenblase (Tabelle 2, S. 263). Es ergibt sich, daß

der induzierbare Linsenbereich sich auf die materielle Anlage beschränkt bei *Amblystoma punctatum* und (umstritten) bei *Rana esculenta*;

der induzierbare Linsenbereich die Kopfepidermis umfaßt bei *Bombinator pachypus*;

der induzierbare Linsenbereich über Kopf und Rumpf sich erstreckt bei *Rana temporaria*, *Rana sylvatica*, *Bufo vulgaris*, *Hyla arborea* u. a.

Schließlich ergibt sich hinsichtlich der Größenentwicklung des Auges in frühen Larvenstadien, wenn ein zu kleiner Augenbecher mit der normalen Linsenanlage zusammentrifft (S. 265), daß

Auge und Linse disharmonisch sind bei *Rana esculenta* und den Fischen (?);

Auge und Linse dagegen harmonisch sind bei *Bombinator pachypus*, *Rana fusca*, *Rana palustris*, *Rana sylvatica*, *Bufo vulgaris*, *Triton taeniatus* und *alpestris*, *Salamandra maculosa* (?), u. a.

Diese drei Befunde führen zu der Auffassung (SPEMANN 1907 a, 37; 1912 a, 40, 50, 67, 78 und bei SPEMANN-GEINITZ 1927, 173 ff.), daß alle Amphibienarten vor der Berührung der Epidermis durch die Augenblase primäre Linsenzellen von verschieden hohem Determinationsgrad besitzen, die zu ihrer Entwicklung in verschieden hohem Maße der Einwir-

kung des Augenbeckers bedürfen. Diesem Schluß haben sich später alle Forscher angeschlossen, ausgenommen VON UBISCH (1922—1927) und WERBER (1916 a, 357 ff.; 1918).

VON UBISCH (1922—1927) ist der Auffassung, daß bei allen Amphibien- bzw. Anurenarten im gleichen Stadium der Determinationszustand der Linsenanlage gleich sei, und daß die Verschiedenheit der Ergebnisse durch die verschiedene Empfindlichkeit der Keime gegen äußere Faktoren verursacht werde. Er versucht seine Auffassung zu beweisen, indem er die von SPEMANN an *Rana esculenta*, *Bombinator pachypus* und *Rana fusca* festgestellten Tatsachen durch zwei Gruppen sehr mühsamer Experimente nachprüft. — Die erste Versuchsgruppe dient der Aufklärung der verschiedenen Resultate in dem Experiment: Entfernung der Augenplatte bzw. der primären Augenblase. Besondere Beachtung fand dabei die Temperatur als schädigender Faktor. Dabei lag der Gedanke zugrund, daß die Entwicklungsgeschwindigkeit eine Rolle spiele und man der im März laichenden *Rana fusca* längere Entwicklungsdauer zugestehen müßte, als den im Juni laichenden *Bombinator pachypus* und *Rana esculenta* (1922, 277). Es wurde also bei den drei Arten aus der Medullarplatte die Augenanlage einseitig entfernt und die Keime jeweils in verschiedenen Temperaturen gezüchtet. Die Versuche ergaben, daß alle drei Arten unabhängige Linsen bildeten, und zwar *Rana esculenta* nur bei hohen Temperaturen (27,9—29,5° C, 10 von 53 = 19 vH positiv), *Bombinator pachypus* nur bei mittleren Temperaturen (17—30° C, 12 von 73 = 16 vH positiv) und *Rana fusca* bei allen Temperaturen (7—27° C, 12 von 97 = 12 vH positiv, zusammengerechnet aus 1925 b, S. 27, 29—30 und 34). Damit scheint die Empfindlichkeit für *Rana esculenta* und *Bombinator pachypus* gegen Temperatureinflüsse bewiesen. Da jedoch *Rana fusca* sich als unempfindlich erweist, erklärt dieser Befund nicht die Differenz in den SPEMANNschen Versuchen, denn diese wurden ja bei allen Arten in mittlerer, d. h. Zimmertemperatur ausgeführt, hätten also nicht zu Ungunsten von *Rana fusca* ausfallen dürfen, sondern umgekehrt. Der Gedanke der Temperaturempfindlichkeit hat sich also nicht bewährt. Dies scheint mir aber mit der Annahme der Empfindlichkeit überhaupt der Fall zu sein. Eine allgemeine Prüfung liegt zwar nicht vor, doch ist nicht unwahrscheinlich, daß was für abnorme Temperaturen auch für andere Faktoren gilt, *Rana esculenta* also allgemein empfindlicher ist als *Rana fusca*. Trotzdem hat *Rana esculenta* bei gleicher oder gar schlechterer Behandlung (SPEMANN, siehe SPEMANN und GEINITZ 1927, 173 ff.) wesentlich bessere Resultate ergeben als *Rana fusca*. Hinsichtlich der Qualität der gebildeten Linsen waren bei VON UBISCH alle drei Arten gleich gut bzw. gleich schlecht. Die Linsen bildeten nämlich Ectodermverdickungen und Zapfen, günstigstenfalls Bläschen, deren Linsennatur mir nicht immer sicher scheint. SPEMANN fand jedoch bei *Rana esculenta* schön differenzierte Linsen (Abb. 14, S. 252). Nimmt man SPEMANNs

und von UBISCHS Versuchsserien zusammen, so ist die Differenz zwischen den Arten wohl etwas vermindert, aber nicht aufgehoben.

Die zweite Experimentgruppe von VON UBISCH versucht zu beweisen, daß bei *Rana esculenta*, *Rana fusca* und *Bombinator* der induzierbare Linsenbereich sich auch auf die Rumpfepidermis erstreckt. Nach Schluß der Medullarwülste wird Rumpfhaut über die primäre Augenblase verpflanzt. Bei *Rana fusca* (1927, 223) waren von 35 Operationen 2 einwandfrei brauchbar, von ihnen hatte 1 eine schwache Linse. Bei *Bombinator* (1927, 227) waren 0 von 7 Fällen positiv und bei *Rana esculenta* (1927, 229 ff.) bilden, wenn kurz nach Medullarplattenschluß operiert wurde, 4 von 12 schwache Linsen; wurde aber im Stadium mit kleiner Schwanzknospe operiert, so war das Ergebnis negativ (0 von 6 positiv) (1927, 234). Die Ergebnisse der Versuche an *Rana fusca* und *Bombinator pachypus* stimmen mit SPEMANN'S Resultaten überein; das an jungen Stadien von *Rana esculenta* scheint aber den SPEMANN'Schen zu widersprechen, doch sind die Linsen so schwach ausgebildet, daß sie nicht recht überzeugen. Immerhin könnte auch das frühe Operationsstadium schuld am positiven Resultat sein; bei älteren ist es ja negativ. Auch diese Versuchsgruppe ist wohl nicht beweisend. — — Die dritte Stütze der SPEMANN'Schen Auffassung, das verschiedene Verhalten hinsichtlich der Größenharmonie, wurde nicht geprüft. — — Der Auffassung von UBISCH stellen sich schließlich noch die Befunde HARRISON'S am *Amblystoma punctatum*, die denen an *Rana esculenta* ähnlich sind, in den Weg.

WERBER (1916 a, 357 ff.; 1918) vertritt die Auffassung, daß alle Linsen von dem Auge bzw. kleinen Fragmenten desselben induziert werden und daß alle Epidermisbezirke Linsenpotenz besitzen. Er gründet seine Auffassung auf die Beobachtung, daß bei der Behandlung der Keime von *Fundulus heteroclitus* mit Aceton und Alkohollösungen das Anlagematerial, also speziell die Augenanlage, eine sehr weitgehende Zerspaltung erfährt (Blastolyse) und überträgt sie auf alle bis 1918 vorliegenden Arbeiten über die Linsendetermination. Diese werden (1918) einer sorgfältigen Prüfung unterworfen. Wo seine Erklärung versagt, werden in den positiven Fällen kleine, eventuell nach der Induktion resorbierte Fragmente vom Augenbecher, in den negativen Fällen trennendes Mesenchym angenommen. Selbst wenn man die Deutung seiner eigenen Versuche für richtig hält, was mir aber sehr fraglich scheint, wird man seine Verallgemeinerung mit FISCHEL (1921, 441); PETERSEN (1924, 626) und VON UBISCH (1924 a, 2; 1924 b, 58, 87; 1925 b, 27, 37) ablehnen. Denn 1. ist die Annahme der blastolytischen Fragmentation bei allen teratologischen Fällen und den Amphibienexperimenten sehr zweifelhaft; 2. ist nicht glaublich, daß im Amphibienexperiment nicht mehr nachweisbare Augenfragmente Linsen induziert haben sollen; 3. findet sich im Amphibienexperiment die freie Linse stets an der normalen Stelle; 4. ist sie stets nur in der Einzahl vorhanden, und 5. ist nicht wahr-

scheinlich, daß in den negativen Epidermistransplantationen stets Mesenchym die Induktionswirkung des Augenbeckers aufgehoben hat.

Da also weder VON UBISCH noch WERBER mit ihren Argumenten überzeugen können, ist vorläufig kein Grund, die SPEMANNsche Ansicht aufzugeben, daß die Linsenanlage bei den verschiedenen Wirbeltieren und auch Amphibien nach Schluß der Medullarplatte graduell verschieden stark determiniert ist und die Epidermis einen entsprechend verschiedenen Determinationszustand aufweist. Diese Auffassung soll aber nur vorläufig sein, da die wichtigen Isolationsexperimente bei der Linsenanlage noch fehlen, da das Operationsstadium vielleicht noch nicht genügend beachtet wurde und da bei der Untersuchung der Epidermisbezirke bis jetzt nur eine ganz allgemeine Unterteilung getroffen wurde, welche die prospektive Bedeutung der verschiedenen Regionen noch nicht genügend berücksichtigt.

Neben der labilen Determination der Linsenanlage, deren ursächliche Faktoren wir noch nicht kennen, wirkt determinativ der Augenbecher (*doppelte Sicherung*). Er ist für sich allein imstande, im fremden Material die Bildung einer vollständigen Linse zu veranlassen. In den frühen Stadien wird seine Einwirkung offenbar zur Bildung der normalen Linse bei den verschiedenen Arten in verschiedenem Maße benötigt. Dies besagt jedoch nicht, daß er nicht bei allen Arten gleich stark wirkt. Sein Einfluß hört nie auf, da er sich auch auf das Wachstum der Linse erstreckt (siehe S. 269 und 345). Wahrscheinlich ist, daß er in den Fällen, wo er anfangs nicht benötigt wird, später doch wirksam ist, was sich nachweisen lassen wird (Arbeit ist im Gang).

Der Einfluß der Ciliarfasern bzw. ihrer Spannung auf die Form und das Wachstum der Linse, der bei den Säugetieren nachgewiesen wurde, dürfte keine allgemeine Geltung besitzen. Er beruht wahrscheinlich auf dem Akkommodationsmechanismus der Säuger, bei denen ja die fernakkommodierte Ruhestellung durch Abplattung der Linse unter der Zugwirkung der Ciliarfasern auf die Linsenkapsel zustande kommt; die Nahakkommodation dagegen durch Entspannung der Ciliarfasern und der Linsenkapsel. In der Ruhestellung haben also die Ciliarfasern ausgiebig Gelegenheit, die Linse zu beeinflussen. Da bei den anderen Wirbeltieren die Ciliarfasern im wesentlichen nur zum Halten der Linse dienen, wird man ihnen kaum einen Einfluß auf das Linsenwachstum beimessen können.

C. Die Determination der Cornea, Chorioidea und Sclera.

1. Die Determination der Cornea.

a) Die Determination der Cornea bei Amphibien.

Die Cornea ist vor der Haut besonders durch ein etwas verdünntes Epithel aus pigmentfreien Zellen, durch den Mangel an Pigment- und

Drüsenzellen und durch die dichte fibrilläre Ausbildung ihres mesodermalen Teiles ausgezeichnet. Ihr Mesoderm stammt wahrscheinlich zum Teil von der Sclera und nicht allein von der Cutis. In Larvenstadien sind die mesodermalen Elemente schwach entwickelt und bei Anuren zudem die Abkömmlinge des Bulbus (proximaler Teil der Cornea = Sclerotica, Lamina elastica posterior und das Endothel) durch einen durchgehenden Spalt von denen der Haut (distaler Teil der Cornea) getrennt. In verschiedenen Stadien hat also die Cornea, speziell ihre mesodermalen Teile, einen recht verschiedenen Bau. Die bis jetzt vorliegenden Angaben beschränken sich auf embryonale und larvale Stadien.

a) Der Zeitpunkt der Corneadetermination.

Die vollständige Ausschaltung der normalen Umgebungseinflüsse durch Isolation oder Transplantation in andere Bezirke ist für die Cornea noch in keinem Stadium durchgeführt worden. Doch gibt uns die häufige Entfernung des Augenbeckers wichtige Tatsachen.

Die Ausbildung der larvalen Cornea unterbleibt, wenn in der Neurula die Augenplatte (SPEMANN 1901 a, 71; 1905, 420, *Rana fusca*; MANGOLD, unveröffentlicht¹, *Triton taeniatus*, *Triton alpestris*; u. v. a.) bzw. in Embryonen mit primärer Augenblase diese letztere entfernt wird (LEWIS 1905, *Rana palustris*, *Rana sylvatica*; SPEMANN 1912 a u. v. a.).

Im Larvenstadium verwandelt sich die schon ausgebildete Cornea in Epidermis, wenn der Augenbecher mit Linse entfernt wird (LEWIS 1905, 441, *Rana sylvatica*, *Rana palustris*; FISCHER 1919, *Salamandra maculosa*; DÜRKEN 1913, 199, 203; 1916, 112, *Rana fusca*; GROLL 1924, 396, *Rana fusca*). — Im Einklang mit diesen Versuchen stehen Erfahrungen an microphthalmen und anophthalmen Mißbildungen, bei denen die Cornea fehlt, wenn das Auge fehlt bzw. die Epidermis nicht berührt (z. B. FISCHER 1921, 404 und 442; BAURMANN 1922; beide an *Salamandra*).

An metamorphosierten Tieren ist das Verhalten der Cornea nach der Extirpation des Augenbeckers und der Linse noch nicht untersucht worden.

Diese Versuche zeigen, daß die Cornea während der Larvenzeit mindestens in ihrem epidermalen Teil kein Stadium der endgültigen Determination besitzt. Sie kann in Epidermis verwandelt werden und diese wieder in Corneaepithel. Wenn dies auch für die Stadien der vollen Ausbildung zutrifft, so liegt offenbar ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber anderen Organen vor, der wohl darin zu suchen ist, daß die junge

¹ Nach der Excision der Augenanlage aus der Medullarplatte bei *Triton taeniatus* und *alpestris* wurde in Larven mit 2—4-zehigen Vorderextremitäten die Haut über der augenlosen Orbita ungefähr zweimal so dick wie die Cornea gefunden. Auch zeigte sie Melanophoren, Pigmentkörnchen und Sinnesknospen der Seitenlinie (10 Fälle von *Triton taeniatus* und 7 Fälle von *Triton alpestris*).

Cornea keine spezifischen Differenzierungsunterschiede aufweist, wie etwa Linsenfasern, Ganglienzellen, Muskelfasern, sondern hauptsächlich durch den Mangel bestimmter Elemente und weniger bedeutende Abwandlung anderer ausgezeichnet ist. Sie stellt nur eine Modifikation der Haut, kein spezifisches Organ dar. Noch offen muß freilich vorerst die Frage bleiben, ob die Umwandlung der fertigen Cornea, speziell ihrer mesodermalen Elemente noch möglich ist. Die genaue Betrachtung der Leistung des Augenbeckers macht dies unwahrscheinlich (S. 294).

β) Die Lokalisation der die Corneabildung bestimmenden Ursachen.

Schon aus den eben mitgeteilten Versuchen, welche in der Entfernung der Augenanlage bzw. des Augenbeckers bestanden, ergibt sich, daß wir in dem Augenbecher die Hauptursachen für die Ausbildung der Cornea zu suchen haben. Dazu kommen noch die Transplantationen des Auges unter ortsfremde Epidermis und umgekehrt der ortsfremden Epidermis bzw. Haut über das Auge.

Solche Versuche liegen besonders häufig in frühen Embryonalstadien vor der Ausbildung der Cornea vor (siehe S. 257 und 262). Freilich fand die Corneaeentwicklung nicht immer besondere Beachtung. Erwähnt wird sie z. B. von LEWIS (1904, 512; 1905, 432; 1907 c, 261; *Rana palustris*, *Rana sylvatica*, *Amblystoma punctatum*), ADELMANN (1928, 710, *Triton taeniatus*), MANGOLD (1929 a, 690, *Triton*) u. a.

In Larvenstadien wurden Augen an ortsfremder Stelle von WACHS (1914, 431—432, Urodelen) und FISCHEL (1919, 3—4, *Salamandra*, *Triton*, *Rana temporaria*, *Pelobates fuscus*) verpflanzt, und beide Forscher stellten dabei eine Beeinflussung der überlagernden Haut bzw. Epidermis in Richtung Cornea fest. Transplantationen von ortsfremder Haut über den Augenbecher sind von GROLL (1924, 400 ff.) bei Larven von *Rana fusca* durchgeführt worden. Ersetzt wurde dabei nur die distale Cornea (von GROLL als *Conjunctiva* bezeichnet). Auch hier findet eine Corneainduktion statt. Das im wesentlichen widersprechende Ergebnis von COLE (1922, 386, *Rana clamitans*, *Rana catesbiana*), der verschiedene ortsfremde Haut über die nicht entfernte Cornea transplantierte, dürfte kaum gegen die positiven Ergebnisse sprechen, da nicht angenommen werden kann, daß das Auge durch seine eigene unversehrte Cornea hindurch wirkt. Auch die Regenerate der augennahen Haut, welche sich nach der Entfernung der Cornea bilden (LEWIS 1905, 440, *Amblystoma*; GROLL 1924, 398, *Rana fusca*), und diejenigen des Corneae epithels nach dessen Beschädigung oder Entfernung (FISCHEL 1900 c, 239, *Salamandra maculosa*), werden vom Auge zur Bildung von Cornea bzw. ihren entsprechenden Teilen veranlaßt. Das Cornearegenerat entwickelt aber Hautcharakter, wenn der ganze Augapfel entfernt wird (DÜRKEN 1912, 3; 1913, 203, 235).

Transplantationsversuche an vollentwickelten Tieren liegen nicht vor,

doch ist kaum zu bezweifeln, daß auch sie positiv auslaufen würden, wenn nicht zu viel Mesoderm mitverpflanzt wird. Für die Regenerate der augennahen Haut konnte SCHAXEL (1921, 46 *Siredon pisciforme* 6 cm lang) positive Ergebnisse erhalten.

Die *Lokalisation der Ursachen in den verschiedenen Teilen des Auges* ist ebenfalls von verschiedenen Forschern vollzogen worden. — Für die Linse lauten die Versuchsergebnisse positiv. Wird von LEWIS (1905, 432, 439, *Rana palustris*, *Amblystoma punctatum*) zur Zeit der Linsenabschnürung der Augenbecher allein entfernt, so wird die Epidermis über der Linse durchsichtig. Transplantiert FISCHEL (1915, 530; 1917, 34; 1919, 2, Larve von *Salamandra maculosa*) die ausgebildete Linse unter ortsfremde Epidermis, so verschwinden über ihr die LEYDIGSchen Zellen. Ebenso wirkt die Fasermasse der Linse allein (1917, 51). — Positiv lauten auch die Angaben über die Retina bzw. den Augenbecher ohne Linse. So findet LEWIS (1905, 438, *Rana palustris*, *Amblystoma punctatum*) linsenlose Augenbecher mit Cornea, wenn er die eben abgeschnürte Linse mit einem Teil des Augenbechers entfernt. FISCHEL (1915, 530; 1917, 54; 1919, 2, *Salamandra maculosa*) erzielt in der ortsfremden Larvenhaut durch Retina und Retinagewebebrei Corneacharakter. Von den Teilen des Augenbechers soll auch die Iris allein (FISCHEL 1917, 57) wirksam sein (*Salamandra maculosa*, Mißbildung). Widersprechend sind die Angaben über das Pigmentepithel, das nach FISCHEL (1921, 442) bei einer Mißbildung von *Salamandra maculosa* ohne Einfluß gefunden wurde, von WACHS (1920 a, 141) dagegen bei der schon verschiedentlich erwähnten Transplantation eines Augenbecherfragments in das Labyrinth für wirksam gehalten wird. Beide Angaben sind jedoch nicht voll beweiskräftig.

Nach allem ist wohl die Wirkung der Linse, des Augenbechers und der Retina im Embryonal- und Larvenstadium sicher. Offen — aber kaum zweifelhaft — ist noch die Frage, ob sie auch im vollentwickelten Tier ihren Einfluß ausüben.

γ) Die Ausdehnung der reaktionsfähigen Epidermis und Haut in verschiedenen Stadien (induzierbarer Corneabereich, fakultatives Reaktionsfeld).

In der Gastrula, Neurula und den Stadien mit primärer Augenblase kann wohl die ganze präsumptive Epidermis bzw. Epidermis, soweit sie nicht zu anderen Organen endgültig determiniert ist (Medullarplatte, Gehörblase, Nase usw.), noch Corneaepithel bilden. Angaben darüber sind in Anbetracht der sehr zahlreichen Versuche relativ selten. Erwähnt wurde die Corneabildung durch fremde Epidermis von LEWIS (1907 c, 261, *Rana sylvatica*, *Rana palustris*), ADELMANN (1928, 710, *Triton taeniatus*), MANGOLD (1929a, 690, *Triton taeniatus*) u. a. Auch die dem Auge benachbarte Epidermis bildet nach Entfernung der Corneaanlage Cornea-

epithel (LEWIS 1905, 437, 440, *Amblystoma punctatum*). Hier interessiert auch die Beobachtung von LEWIS (1905, 438, *Amblystoma punctatum*), daß die die primäre Augenblase bedeckende Epidermis, welche ja zuerst die Linse, dann das Corneae epithel bildet, auch Cornea ohne vorherige Linsenabschnürung entwickeln kann. — In den Larvenstadien scheint auch jeder Hautbezirk noch Cornea zu liefern. Positive Angaben werden für das von der augennahen Haut gelieferte Regenerat gemacht von DÜRKEN (1912, *Rana fusca*) und GROLL (1924, 389, *Rana fusca*), für Haut verschiedener Bezirke von FISCHEL (1915, 530; 1917, 34, 39, *Salamandra maculosa*, Rumpfhaut), WACHS (1914, 431—432, Urodelen, Kopfhaut) und GROLL (1924, 400, *Rana fusca*, Rücken haut). Hier ist jedoch einschränkend zu bemerken, daß in den Versuchen von FISCHEL die Haut nur corneaähnlich geworden ist und die Angabe von WACHS nur einen nicht ganz klaren Nebenbefund darstellt. Besonders wichtig ist die Feststellung von GROLL, mit der eine Angabe von FISCHEL (1917, 44) in Einklang steht, daß die an Stelle des distalen Corneateiles verpflanzte Haut nur dann zu Cornea wird, wenn gar kein oder nur wenig mesodermales Material mit verpflanzt wird. Dies deutet darauf hin, daß von der transplantierten Haut nur die Epidermis zur ortsgemäßen Entwicklung gelangt und scheint die verschiedentlich vertretene Auffassung zu stützen, daß die Cornea in der Normalentwicklung nur von der Epidermis und der Sclera, nicht von der Cutis und Subcutis gebildet werde bzw. von vornherein eine andersartige Entwicklung als die Cutis einschläge. Bei den bis jetzt vorliegenden Versuchen handelt es sich also im wesentlichen um eine ortsgemäße Entwicklung der Epidermis, nicht der Cutis. Widersprechende Angaben von COLE (1922, 386, *Rana clamitans*, *Rana catesbiana*, Schwanz-, Rücken- und Bauchhaut) können diese Ergebnisse nicht in Frage stellen, da über die ganze am Auge gelassene Cornea gepflanzt wurde und man nicht annehmen kann, daß das Auge durch die ganze Cornea hindurch wirkt. Die Auswertung cyclopischer Defekte für die Frage nach der Fähigkeit ortsfremder Haut, Cornea zu bilden, ist nicht zulässig, da es zweifelhaft ist, ob eine ortsfremde Haut über das Auge gelangt (FISCHEL 1921, 440, *Salamandra maculosa*).

Versuche an vollentwickelten Tieren liegen noch nicht vor.

δ) Die Leistung und Art der die Cornea induzierenden Faktoren des Auges.

Im folgenden soll die Leistung des Auges bei der Corneainduktion präzisiert und die Grundlagen gegeben werden, die die Beurteilung der Art des wirksamen Faktors gestatten.

aa) **Das Auge bestimmt den Ort der Corneaanlage.** Es entwickelt sich ja stets die ihm benachbarte Epidermis zu Cornea.

bb) **Das Auge bestimmt die Art des Geschehens;** denn zur Zeit der Corneabildung entstehen in der Epidermis sehr verschiedene Bildungen.

cc) **Das Auge wirkt dauernd;** es bestimmt die Cornea nicht nur wäh-

rend der Entwicklung, sondern ist auch für ihre Erhaltung notwendig (LEWIS 1905, 433, 442, *Amblystoma punctatum*; FISCHER 1900 c, 239; 1919, 3, *Salamandra maculosa*, *Triton alpestris*, *Rana temporaria*, *Rana fusca*; DÜRKEN 1916, 113; GROLL 1924, 424, *Rana fusca*); denn nach seiner Entfernung verliert die Cornea ihren Corneacharakter, und die Transplantation älterer Augen wirkt in ortsfremder Epidermis in Richtung Cornea. Störungen können seine Wirkung zeitweilig hindern. So findet STONE (1930, 231, Larven von *Amblystoma punctatum* und *tigrinum*) bei heteroplastisch replantierten Augen nach der Operation Pigmentinvasionen in die Cornea, die meist nur schwach sind und bald wieder verschwinden.

dd) Das Auge bestimmt die Größe der Cornea. Wenn eine direkte Berührung der Epidermis durch das Auge stattfindet, entspricht die Größe der Cornea der des Auges (LEWIS 1905, 432, 436, 438, 439, *Amblystoma punctatum*; FISCHER 1921, 442, *Salamandra maculosa* u. a.); liegt jedoch etwas Bindegewebe dazwischen, so wandeln sich nur die bindegewebefreien Stellen in Cornea um (GROLL 1924, 424). Hat das Auge aber einigen Abstand von der Epidermis, wie im normalen bei den Anurenlarven, so ist die Cornea (peripherer Corneateil) beträchtlich größer als das Auge (Abb. 6).

ee) Das Auge wirkt langsam. Wird die Cornea durch lineare Durchschneidung, durch Pressung oder sonstwie verletzt, so regeneriert das Epithel sich als Epidermis und bildet sich erst später zum Corneaepithel um (FISCHER 1900 a, 156—158; 1900 c, *Salamandra maculosa*). Nach COLE (1922, 402, *Rana clamitans*, *Rana catesbiana* Larven) soll der Epidermischarakter sogar erhalten bleiben. Wahrscheinlich wurde aber nicht lange genug beobachtet.

ff) Die Retina wirkt schon in kleinen Mengen, gleichgültig ob im Gewebsverband oder als Gewebefreiheit (FISCHER 1917, 57; heterotope Transplantation, *Salamandra maculosa*).

gg) Das Auge wirkt auch auf artfremde Epidermis, d. h. der wirkende Faktor ist nicht artspezifisch. Denn in der präsumptiven Bauchepidermis von *Triton taeniatus* wirken die Augen der anderen Urodelen (MANGOLD 1929 a, 690); auch beeinflußt der Augenbecher von *Amblystoma punctatum* die Epidermis von *Amblystoma tigrinum* und umgekehrt (HARRISON 1929 a).

hh) Außer dem Auge scheinen auch andere Organe zu wirken? In diesem Sinn könnte vielleicht ein Ergebnis von DÜRKEN (1916, 114) gedeutet werden. Wurde in die Orbita von Larven von *Rana fusca* nach Entfernung des Augenbulbus eine Extremitätenknospe transplantiert, so erhielt die bedeckende, sich gerade differenzierende Cornea (Corneaepithel) Corneacharakter, wenn das Transplantat erhalten blieb, Hautcharakter, wenn es verschwand. PETERSEN (1924, 632) deutet freilich den Versuch anders. Er vermutet, daß Haut nur gebildet wird, wenn die

Einbeziehung der Cornea in die allgemeine Körperdecke vollständig ist, was bei der leeren Orbita eher der Fall sein wird als bei Erhaltung des Transplantats.

ii) **Das Auge wirkt auch ohne nervöse Verbindung mit Gehirn.** Dies zeigen die in die Gehörregion transplantierten Augen von Salamanderlarven, welche im allgemeinen keinen Nervenanschluß ans Gehirn hatten und trotzdem eine gut ausgebildete Cornea behielten (UHLENHUTH 1912, 733), verschiedene Versuche von COLE (1922), ferner die S. 335 noch zu erwähnenden Versuche von HARRISON.

kk) **Betrachtet man schließlich die Wirkung des Auges auf die Epidermis und das Mesoderm** im einzelnen, so findet man:

In der Epidermis veranlaßt es ein allgemeines Dünnerwerden des Epithels, das Durchsichtigwerden der Epidermiszellen und die Abgabe der Pigmentgranulen. Hierbei mag darauf aufmerksam gemacht werden, daß auch bei der Linsenbildung das Verschwinden der Pigmentgranulen einer der ersten Differenzierungsschritte ist, der gleichzeitig mit der Bildung der Linsenplatte vor sich geht. Ferner verhindert das Auge die Ausbildung bzw. veranlaßt die Reduktion von Drüsenzellen.

Die Pigmentzellen (Melanophoren und Xantholeukophoren) werden in ihrer Entwicklung und Zuwanderung gehindert. Bei Transplantaten werden sie vom Zentrum gegen die Peripherie abgedrängt oder resorbiert.

Hinsichtlich der Wirkung auf das Bindegewebe und Mesenchym sind alle Angaben einheitlich. Nach LEWIS (1905, 442) verhindert das Auge in der frühen Embryonalentwicklung die Unterlagerung der Epidermis durch Mesenchym. Bei Überlagerung durch ortsfremde Haut werden geringe Mengen von Cutismaterial resorbiert oder abgedrängt (GROLL 1924, 417—419, und auch FISCHEL 1917, 49, *Salamandra* Linsentransplantation). Cutis in größerer Menge reagiert selbst wenig (FISCHEL 1919, 3—4) und verhindert die Wirkung des Auges auf die Epidermis (FISCHEL 1917, 44; GROLL 1924, 420, 423). Schon eine geringe Mesenchymschicht kann die Wirkung der Linse allein aufheben (LEWIS 1905, 440). In Übereinstimmung mit diesen experimentellen Ergebnissen stehen auch die Befunde am Cryptophthalmus congenitus und die Befunde am naturblinden *Proteus anguineus*. Bei diesem ist das degenerierte Auge von der Epidermis durch eine starke Bindegewebslage getrennt und an Stelle des Corneaepithels liegt ein dickes Drüsenpolster (SCHLAMPP 1892, 554). Ob hier das degenerierende Auge nicht genügend wirkte, um das Mesenchym abzuhalten oder umgekehrt das zuerst einwandernde Mesenchym die Wirkung des Auges unterdrückt hat, ist freilich fraglich. — Diese vielen Befunde scheinen die von manchen Forschern vertretene Ansicht zu stützen, daß die Substantia propria der Cornea nicht von der Cutis und Subcutis stammt, sondern von der Sclera. Die Lamina elastica anterior könnte eine Bildung der Epidermis sein; denn bei der S. 220 erwähnten Isolation des präsumptiven Ektoderms der

frühen Gastrula wurden von HOLTFRETER häufig ähnliche Bildungen erhalten. Die Befunde erklären sich aber auch durch die Annahme, daß die Cutis schon früh ihre Reaktionsfähigkeit auf den Augenbechereinfluß verliert. Im Hinblick auf die mitgeteilten Beobachtungen ist überraschend, daß der ectodermale Augenbecher sich Mesenchym zur Bildung der Chorioidea und Sclera anlagert und daß die von der Sclera im wesentlichen gebildete innere Cornea der Anurenlarven (Abb. 6a, S. 216) die Wirkung des Augenbeckers auf die äußere Cornea nicht hindert. Offenbar liegt schon in der frühen Entwicklung ein beträchtlicher Unterschied zwischen dem mesodermalen Material der Cutis und dem der zukünftigen Sclera vor. — Schließlich ist nach diesen Erfahrungen kaum damit zu rechnen, daß im vollentwickelten Tier die Cornea noch zu Haut und umgekehrt die Haut noch zu Cornea werden kann; zum mindesten ist eine Umwandlung ihrer mesodermalen Teile recht fraglich. Erfahrungen von GROLL (1924, 424) weisen auch in diese Richtung.

Diese Übersicht über die Leistung und Art der im Auge lokalisierten Faktoren schließt eine einfache mechanische Wirkung aus und macht es in hohem Maße wahrscheinlich, daß sie chemischer Natur sind, wie auch die meisten Forscher auf Grund ihrer Resultate geschlossen haben (z. B. FISCHER 1915, 530; 1917, 50, 57; BAURMANN 1922, 75 u. a.). Eine geringe mechanische Wirkung dürfte freilich vielleicht auch durch den Bulbus auf das Epithel ausgeübt werden, denn Glas oder Kollodiumhalbkugeln (COLE 1922, 383, *Rana catesbiana*, *clamitans*, Larve) oder Paraffinkugeln (BAURMANN 1922, 81, *Rana fusca*, Larve) unter die Haut gesteckt, bewirken deren Verdünnung; dabei ist nicht das Material, sondern die Krümmung schuld; denn implantiert COLE ein Glasplättchen, so reagiert die Haut nicht. Hinsichtlich des chemischen Faktors besteht die Möglichkeit, daß er derselbe Faktor ist, der die Linseninduktion bewirkt und daß nur das Alter der Epidermis die andere Reaktionsweise bestimmt; auf die bei beiden Vorgängen auftretende Depigmentierung der Zellen ist schon hingewiesen worden.

b) *Die Determination der Cornea bei Wirbeltieren außer Amphibien.*

Bei den Fischen, Reptilien, Vögeln, Säugetieren und beim Menschen liegen im allgemeinen nur die Augendefekte zur Beurteilung der Cornearentwicklung vor. Soweit mir bekannt, fehlt die Cornea mit Regelmäßigkeit, wenn die Entwicklung des Auges völlig unterdrückt ist und bei Microphthalmus das Auge die Epidermis nicht berührt. Wenn man nicht annehmen will, daß dies durch eine frühembryonale Schädigung der Corneaanlage bedingt wurde, wird man zu der Auffassung gelangen, daß bei den Wirbeltieren und beim Menschen die Cornea allgemein sich abhängig vom Auge entwickelt. Für die Fische wird dies zudem durch einige Experimente bestätigt. HARMS (1914, 40) entfernt bei *Lepado-*

gaster und einigen Gobiiden im vollentwickelten Zustand den Augenbecher mit der inneren Cornea (diese ist hier wie bei Anurenlarven gespalten) und erhält dadurch eine Pigmentierung der äußeren Cornea. Dasselbe soll auffallenderweise der Fall gewesen sein, wenn nur die Linse entfernt wurde, was aber wohl durch sekundäre Vorgänge, etwa zeitweilige Degeneration des Auges und Trennung von Auge und Epidermis durch Bindegewebe bedingt worden ist. So scheint wenigstens ein ähnliches Resultat von BAURMANN (1922, 81) zu erklären, das durch dieselbe Operation am Forellenembryo erhalten wurde, und über das entsprechende Angaben vorliegen. Doch ist auch für die Fische wahrscheinlich, daß die Linse allein wirken kann; denn WERBER (1915 a, 550, *Fundulus heteroclitus*) beschreibt einen cyclopischen Embryo, bei dem hinter dem Auge eine freie Linse mit Cornea liegt. Allerdings ist der Fall nicht ganz beweisend, da die Cornea mit der normalen in Verbindung steht, und da WERBER glaubt, daß Retinafragmente die freie Linse, also in unserem Fall wohl auch die Cornea, induziert haben (siehe S. 280).

2. Die Determination der Chorioidea und Sclera.

Die Elemente der Chorioidea und Sclera lagern sich von außen an den medullaren Augenbecher an. Über ihre Determination liegen bis jetzt keine experimentellen Angaben vor. Wahrscheinlich ist, daß sie mindestens in der Quantität ihrer Ausbildung, wenn nicht überhaupt, vom medullaren Augenbecher abhängig sind. Zugunsten der Abhängigkeit haben sich schon HERBST (1901, 66), FISCHEL (1914 a) und PETERSEN (1924, 632) ausgesprochen. Versuche von MANGOLD (*Triton alpestris*, unveröffentlicht), bei denen im Schwanzknospenstadium die primäre Augenblase mit dem bedeckenden Ectoderm vollständig, aber unter Schonung des Mesoderms entfernt wurde, bestätigen diese Auffassung. In der Orbita der kurz nach der Metamorphose fixierten Larven fanden sich nur einzelne schwarze Pigmentzellen, welche wohl als Chorioideapigment angesprochen werden können, aber nicht häufiger als in anderen Geweben sind. Dagegen enthält die sehr enge Orbita Muskeln, Bindegewebe, Nerven und Blutgefäße (Abb. 29, S. 301). Auf eine Besprechung der für sichere Schlußfolgerungen ungeeigneten Mißbildungen soll verzichtet werden (Lit. z. B. von HIPPEL 1909; TRIPPEL 1921, Mensch; SEEFELDER 1930 a, 531—554).

D. Die Determination der Hilfsorgane des Auges.

Über die Determination der Hilfsorgane des Auges wissen wir noch recht wenig. Eine systematische Bearbeitung steht noch aus. Die bis jetzt vorliegenden Experimente und Mißbildungen speziell des Anophthalmus deuten scheinbar darauf hin, daß der Augenbecher für die primäre Determination nicht notwendig ist (z. B. HERBST 1901, Mißbildungen; DURLACHER 1909, Mensch, Anophthalmus; VON HIPPEL 1909,

25, 65; SEEFELDER 1930a, 554 u. v. a.). Eine genaue Erforschung ist von besonderem Interesse, da die mesodermalen Elemente vom Urdarmdach abstammen und dies ja auf die primäre Determination der Augenanlage von großem Einfluß ist. Würden neue Experimente erweisen, daß die weitere Entwicklung der betreffenden Urdarmdachelemente vom Auge bestimmt wird, so erschlosse sich damit ein Einblick in die *Induktionsumkehr* zwischen zwei Organanlagen. — In der folgenden Besprechung der hierher gehörenden Organkomplexe wird auf die Diskussion der Mißbildungen verzichtet. Da zudem die Angaben noch spärlich sind, wird der Schilderung kein vollständiges Analysenskelett zugrunde gelegt.

1. Befunde zur Frage nach der Determination der Augenmuskeln.

STEINITZ (und SCHAPER) entfernten an 15 mm langen Larven von *Rana fusca* mit der ROUXSchen Nadel den Augenbulbus. Die Augenmuskulatur war in diesen Stadien angelegt und der M. obliquus schon differenziert, vom M. levator bulbi aber noch nichts zu erkennen. Nach der Metamorphose waren alle Augenmuskeln ausgebildet, auch der M. levator bulbi, doch war ihre Richtung gestört, ihre Maße unter normal und ihre histologische Differenzierung wohl anfangs normal, in späteren Stadien jedoch atroph (1906, 552—553).

Entsprechende Ergebnisse hatten DÜRKEN (1916, 109) und BURKHARDT (1930, 541) bei der Excision des Augenbechers an Larven von *Rana fusca* und *Bufo*. Dabei beobachtete BURKHARDT, daß die Muskeln während der Metamorphose entsprechend ihrem normalen Verhalten an Stärke zunehmen. Bei Exstirpationen des ganzen Auges mit der heißen Nadel an 11 mm langen Larven (DÜRKEN 1913, 204, 230) waren die Muskeln in der Metamorphose nicht immer vollzählig vorhanden, konnten sogar ganz fehlen. Da auch in diesen Stadien die Augenmuskeln angelegt bzw. in Faserdifferenzierung begriffen sind, wird man das negative Resultat durch Zerstörung der Anlagen bei der Operation erklären können. An der Determination der Quantität der Muskulatur sind offenbar der Augenbecher, die Faktoren der Metamorphose und die Funktion beteiligt. Wie die Muskeln sind auch die zugehörigen Nerven in der augenbecherlosen Orbita entwickelt (BURKHARDT 1930, 542).

Die bis oben mitgeteilten Operationen liegen natürlich zu spät, um einen Einblick in die primäre Determination der Augenmuskulatur zu geben. Streng genommen ist notwendig, die Entfernung der Augenanlage aus der Medullarplatte möglichst unter Schonung des Urdarmdaches vorzunehmen. Dazu ist erforderlich, die Augenplatte durch ein anderes Stück Gehirn zu ersetzen, da nach der einfachen Excision der Augenanlage viel Urdarmdach beim Wundverschluß verloren geht. Immerhin liefert auch schon der einfache Defektversuch positive Ergebnisse (Abb. 28). Bei *Triton taeniatus* und *alpestris* fand ich nämlich in Larven mit dreizehiger Vor-

der Extremität mit Regelmäßigkeit (8 Fälle) auf der augenlosen Seite Augenmuskeln klar entwickelt (Abb. 27 c, *Mu. Au. r.*). Meist entspringen sie an dem Foramen optici der Gehirnkapsel, gehören also entweder zum *M. rectus* oder zum *M. retractor bulbi*. In einem Fall war offenbar auch der *M. obliquus inferior* vorhanden. Auch nach der schon erwähnten

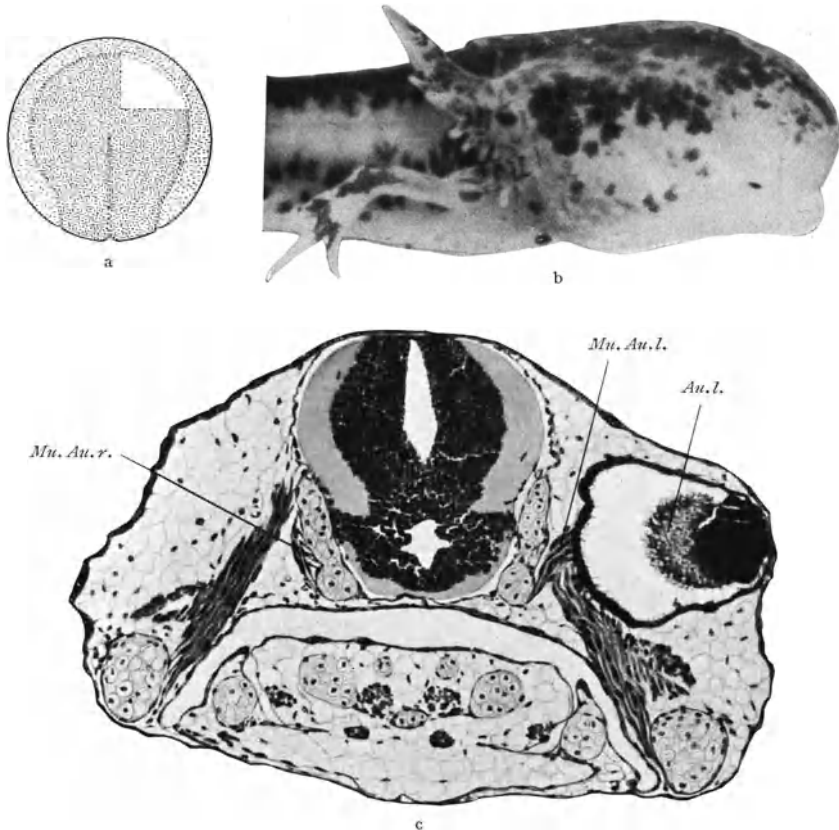


Abb. 28. 1926, Ret. 161. Determination der Augenmuskeln bei *Triton taeniatus*. Aus der Medullarplatte rechten vorderen Bezirk mit Unterlage herausgeschnitten; das Auge fehlt später vollständig, trotzdem einige Augenmuskeln (*M. rectus* oder *M. retractor bulbi*) vorhanden. — a Operation schematisch. — b Larve 20 Tage nach Operation von rechts, Auge fehlt, 24 \times . — c Querschnitt durch caudale Augenregion, rechts und links vertauscht. Vergr. 161. *Au. l.* linkes Auge; *Mu. Au. l.* und *r.* Muskeln des linken und des rechten (fehlenden) Auges. (MANGOLD, Original.)

Entfernung der primären Augenblase im Schwanzknospenstadium (MANGOLD, *Triton alpestris*, unveröffentlicht) findet man kurz nach der Metamorphose sehr kräftig entwickelte, individuell gesonderte Augenmuskeln, deren Individuen aber infolge ihres gestörten Verlaufs nicht sicher identifiziert werden können (Abb. 29). Beide Experimente machen es in hohem Maße wahrscheinlich, daß die Augenmuskeln sich ohne den ectodermalen Augenbecher in voller Individuenzahl entwickeln können.

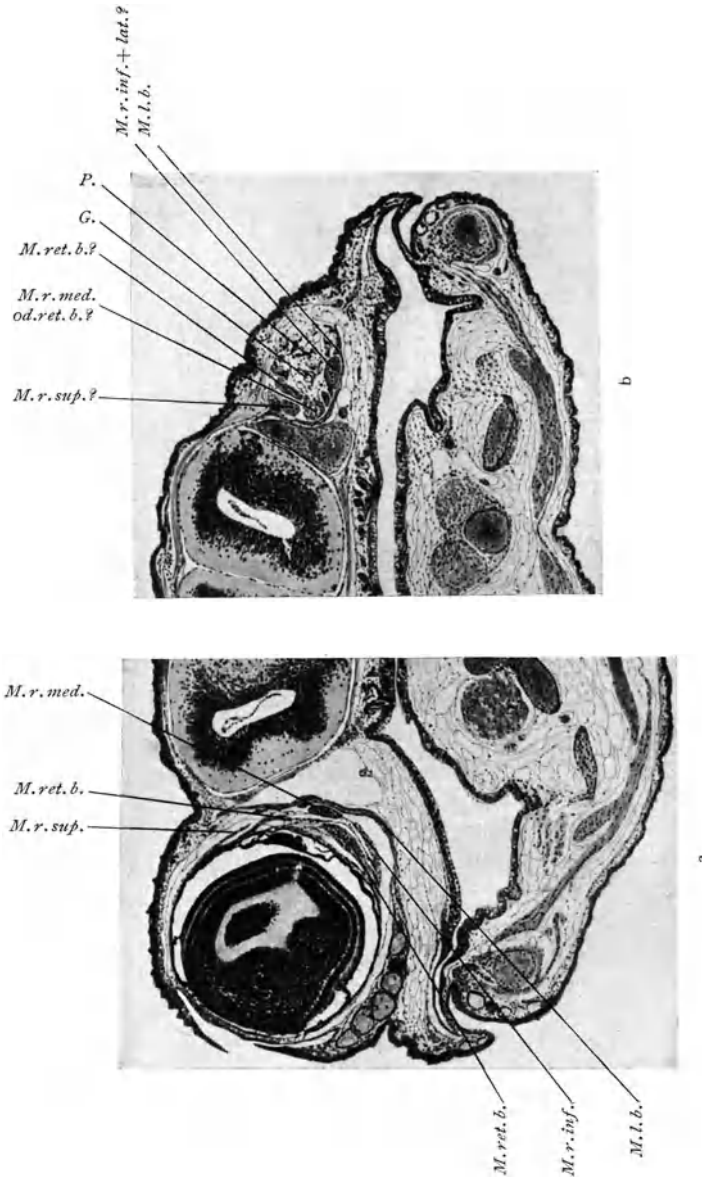


Abb. 29. Einfluß des ectodermalen Augenbechers auf die Entwicklung der Chorioidea, Sclera und der Hilfsorgane. Experiment: Exstirpation der primären Augenblase mit bedeckendem Ectoderm im Schwanzknospenstadium bei *Triton alpestris*. — a und b halbe Kopferschnitte kurz nach Metamorphose, a beim operierten Tier, 27,7mal. Resultat: Orbita sehr eng; Cornea, Augenhäuter, Tränenrüse, Sclera, Chorioidea fehlen; Muskulatur, Gefäße und Nerven vorhanden. G Gefäße; *M.r.inf., lat., med., sup.* Musc. levator bulbi; *M.r.inf., lat., med., sup.* Musc. rectus inferior, lateralis, medialis, superior; *M.ret.b.* Musc. retractor bulbi; *P.* Pigment. (MANGOLD, Original.)

2. Befunde zur Frage nach der Determination der Orbita.

Die Ausbildung der Orbita unterliegt nicht nur den Einflüssen des Auges, sondern auch denen anderer Organe. Vom Auge wird man daher keine absolute Determination, sondern nur eine teilweise, etwa einen Ein-

fluß auf die Größenentwicklung, erwarten können. Die hierzu vorliegenden Untersuchungen werden in dem Kapitel über das Wachstum (S. 340) beschrieben.

3. Befunde zur Frage nach der Determination des Lidapparates.

Experimente liegen nur für die Anuren vor, bei denen sich der Lidapparat bei der Metamorphose ausbildet und vorher eine gespaltene Cornea vorhanden ist. Nach der Exstirpation des Augenbeckers in jungen Larvenstadien finden PETERSEN (1924, 637) und seine Schüler ANDRESSEN und BURKHARDT (1930, 538), ferner DÜRKEN (1916, 112) und GROLL (1924, 424) an *Rana fusca* und *Bufo* Augenlider. Sieht man von der Möglichkeit ab, daß die Determination in frühen Embryonalstadien stattfindet, was noch genauer zu untersuchen ist, so zeigen diese Ergebnisse, daß die Lidbildung unabhängig vom Augenbecher erfolgt. Für die Ausgestaltung der normalen Proportion und die feinere histologische Differenzierung bedürfen die Lider jedoch des Augenbeckers (BURKHARDT 1930). Negative Ergebnisse erzielten STEINITZ (1906, 569) und DÜRKEN (1913, 202, 203). Diese sind wohl durch die Art der Operation, d. h. Exstirpation des Auges mit der heißen Nadel, bedingt. Möglich ist, daß dabei auch die Lidanlage zerstört wurde. Aber auch die Anwesenheit der äußeren Cornea, welche von DÜRKEN (1913) und STEINITZ (1906) zerstört, von DÜRKEN (1916), GROLL, PETERSEN und BURKHARDT belassen wurde, könnte maßgebend sein. Dafür sprechen die Angabe von GROLL (1924, 424), daß er Augenlider erhielt, wenn die äußere Cornea (als Haut) erhalten war und die Mitteilung von PETERSEN (1924, 637), daß die kleinen Lider sich um einen sehr kleinen Hornhaut- und Conjunctivabezirk entwickelten. Die zweite Deutung der Verschiedenheit der Ergebnisse geht dann dahin, daß die Lidentwicklung nur in Erscheinung tritt, wenn die beiden (?) Lidanlagen durch einen Epithelbezirk getrennt bleiben, nicht dagegen, wenn ihr Material zur Überhäutung der leeren Orbita verbraucht wird. Für die Frage nach der Determination besagt dies, daß die Anlagen zur Zeit der Operation unabhängig von der weiteren Anwesenheit des Augenbeckers sind, nach der Auflösung im Regenerat jedoch keine Neudetermination mehr stattfindet. Im Einklang mit dieser Auffassung steht der Befund DÜRKENS (1916, 112), daß die Lidbildung unterbleibt, wenn sich an Stelle des Augenbeckers eine Extremität entwickelt.

Die *Determination der Nickhaut* behandelt eine Arbeit von LINDEMAN (1929, *Rana pipiens*), welche erst in kurzer Mitteilung vorliegt. Die Nickhaut wird vor dem Einsetzen der Metamorphose als kleine Gewebsmasse in der Haut am vorderen Rand der Orbita angelegt. Diese Anlage ist vor der Metamorphose als Ganzes zu Nickhaut determiniert; denn 1. bedingt ihre Exstirpation den Ausfall der Nickhaut und 2. führt ihre

autoplastische heterotope Transplantation mit der Cornea- und Conjunctivaanlage zu nickhautähnlichen Bildungen. Die Determination betrifft aber nicht die Teile der Anlage, da 3. nach verschiedenartiger teilweiser Exstirpation der Anlage die Nickhaut normal gebildet wird. Die Haut ventral von der Orbita, welche von LINDEMAN als Anlage des unteren Augenlids aufgefaßt wird und auf der die Nickhautanlage entlang wächst, bildet keinen wesentlichen Bestandteil der Nickhaut, da 4. ihre Exstirpation die Nickhautausbildung nicht unterdrückt. Wie die Augenlider bildet sich die Nickhaut auch nach Exstirpation des Bulbus in frühen Larvenstadien, also unabhängig vom Auge. Die Bildung der Nickhautsehne unterbleibt jedoch bei fehlendem Augenbecher (BURKHARDT 1930, 540).

Für Urodelen teilen STONE und USSHER (1927, 215, *Amblystoma punctatum*) ganz kurz mit, daß nach der Replantation des Augapfels unter Drehung von 90° um die proximo-distale Achse bei Larven von 23 mm Länge die Augenlider sich entsprechend der Lage des Auges in rotierter Lage entwickeln. Sollte bei dem Experiment die Lidanlage nicht mit verpflanzt worden sein, was wohl unwahrscheinlich ist, so wäre ein determinativer Einfluß des Auges auf die Lider erfaßt worden.

4. Befunde zur Frage nach der Determination des Tränenapparates.

Bei den mehrfach erwähnten Augensexstirpationen an *Rana fusca* und *Bufo* von STEINITZ (1906, 554) und BURKHARDT (1930, 539) wurde der Tränennasengang etwas defekt entwickelt, die Tränendrüse aber fehlte. Im Experiment von STEINITZ kann der Ausfall der Tränendrüse eventuell durch die Zerstörung der Anlage bei der Operation erklärt werden, in dem von BURKHARDT dürfte dies aber kaum zulässig sein. Wir müssen daher annehmen, daß die Entwicklung der Tränendrüse direkt oder indirekt abhängig vom Augenbecher ist. Der Tränengang entwickelt sich dagegen entweder unabhängig vom Auge oder war vor der Operation schon vom Auge aus determiniert worden, was aber nicht sehr wahrscheinlich ist.

E. Die Determination von Augencharakteren während der Metamorphose.

Farbänderung der Iris: Bei *Salamandra maculosa* ändert sich während der Metamorphose die Färbung der Iris. Die larvale Iris besitzt einen gelben Ring und hebt sich von der Chorioidea gelb ab, die imaginale Iris ist dagegen tiefschwarz. Beide sind getrennt durch die ungefähr 10 bis 20 Tage vorhandene Übergangsirris, in der das gelbe Pigment allmählich verdeckt wird. Die Frage ist, ob diese Veränderung durch Faktoren innerhalb oder außerhalb des Auges bestimmt wird. Zu ihrer Beantwortung wurden von UHLENHUTH (1913 a, b) Augen mit der bedeckenden Cornea

und der benachbarten Haut aus jungen Larven in alte Larven und umgekehrt solche aus alten Larven in junge Larven verpflanzt (Abb. 30). Implantationsort war der *Musculus longissimus dorsi caudal* der Kiemenregion. Die Implantate erhielten sich gut ($2\frac{1}{2}$ Jahre beobachtet), und ihre Iris schwärzte sich gleichzeitig mit der der Wirtsaugen (*synchrone Metamorphose*). Dasselbe Ergebnis hatte die Transplantation zwischen gleichalten Larven und entsprechende Versuche bei Larven von *Amblystoma punctatum* und *tigrinum* in homo- und heteroplastischer Kombination (UHLENHUTH 1917). Der determinierende Faktor liegt also nicht im Auge, sondern im Wirt. Wird aber zwischen einerseits ganz jungen und andererseits ganz alten Larven transplantiert, so bleibt verglichen mit dem Wirtsauge das junge Transplantat in der Metamorphose zurück, und entsprechend eilt das alte Transplantat voraus (*heterochrone*

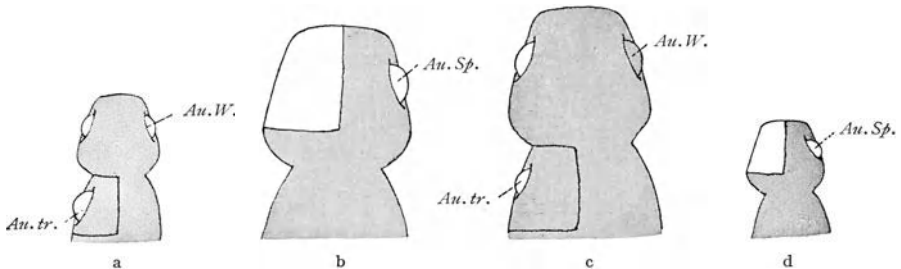


Abb. 30. Determination von Augencharakteren während Metamorphose. Schema der heterotopen Transplantation eines Augapfels mit benachbarter Haut bei Larven von *Salamandra maculosa*. Von alt (b) auf jung (a) und jung (d) auf alt (c). *Au.Sp.*, *Au.W.*, *Au.tr.* Auge des Spenders, des Wirts und transplantiertes Auge. (UHLENHUTH 1913 a, Abb. 6 und 7.)

Metamorphose). In diesen Fällen hatte die Metamorphose in der alten Larve schon begonnen, obgleich äußerlich nichts zu erkennen war. Die Änderungen in der Cornea und Haut (Conjunctiva- und Lidbildung) wurden nicht kontrolliert. Die Abhängigkeit der Irisfärbung von der Metamorphose wurde auch von STONE (1930, 224) bei der heteroplastischen Replantation der Larvenaugen zwischen *Amblystoma punctatum* und *tigrinum* beobachtet.

Pupillenreaktion auf Licht: Ganz entsprechend verliefen Augentransplantationen bei Larven von *Pelobates fuscus*, welche von SYDONJA VRELOWNA (1925 a, b) ausgeführt wurden. Als Kriterium diente die Pupillenreaktion auf Licht, welche erst mit der Metamorphose auftritt. Bei alten Larvenaugen auf jungen Larven und jungen Larvenaugen auf alten Larven erschien die Pupillenreaktion mit der Metamorphose des Wirts. Die funktionelle Differenzierung des *M. sphincter pupillae* hängt demnach vom Wirt ab. Dasselbe Ergebnis erzielte auch STONE (1930, 227 ff.) beim Austausch larvaler Augen zwischen *Amblystoma tigrinum* und *punctatum*.

IV. Die Regeneration des Auges.

Die Regeneration des Auges ist besonders an Amphibien untersucht worden, erstmalig im Jahre 1779, wo BONNET (1781) an *Triton* die Regenerationsfähigkeit des Auges feststellen konnte. Außer für Amphibien ist die Augenregeneration auch für *Lacerta* (BLUMENBACH 1787, *Lacerta lacustris*) nachgewiesen. In frühembryonalen Stadien scheint sie auch bei Vögeln beschränkt vorzukommen (DRAGENDORFF 1903, 32 ff.). Wenn nichts Besonderes erwähnt wird, beziehen sich die künftigen Angaben auf Amphibien.

Die Dauer der Regeneration wird bei großen Augendefekten von BLUMENBACH (1787) für *Lacerta lacustris* (ausgewachsen?) auf etwa 6 Monate, von COLUCCI (1891, 605) für erwachsene Tritonen auf etwa 4 Monate und von WACHS (1920 b, 340) für *Triton*-Larven kurz vor der Metamorphose auf etwa 7 Wochen angegeben. Natürlich ist die Art der Operation, das Alter der Operationstiere, Temperatur und Jahreszeit und anderes von Wichtigkeit. Die Bedeutung des Alters ist von FRANZISKA FUCHS (1924, 128) und FUJITA (1913, 365) besonders hervorgehoben worden.

A. Die Ausdehnung des regenerationsfähigen Augenbezirks (Augenfeld).

1. In embryonalen Stadien.

Hinsichtlich der Abgrenzung der Augenpotenz vor der endgültigen Determination des Auges, also bis zum Beginn der Augenblasenbildung, kann auf die Ausführungen auf S. 230 verwiesen werden. Für die benedete Neurula und ältere Stadien wissen wir, daß nur noch die Augenanlage Auge bilden kann. Hier können jedoch schon sehr kleine Teile der Augenplatte bzw. der primären Augenblase ganze Augen bilden (siehe Abb. 19, S. 266).

2. In differenzierten Stadien.

Die Beschränkung des regenerationsfähigen Bezirkes auf das Auge selbst trifft auch für das differenzierte Auge zu, wie von BLUMENBACH (1787, *Lacerta lacustris*), PHILPEAUX (1880, 435, *Triton*, Axolotl), COLUCCI (1891, *Triton* erwachsen), KOCHS (1897, *Rana fusca*, *Bombinator igneus*, *Triton*, *Salamandra*, Larven), H. D. KING (1905, *Rana palustris*, Larven), STEINITZ (1906, *Rana fusca*, junge Larve), HERTLING (1921, *Triton*-Larven), SCHAXEL (1921, 62, *Siredon pisciforme*), FUCHS (1924, 124, *Bufo*, *Alytes*, Larven) u. a. einheitlich festgestellt werden konnte. Doch genügen schon kleine Reste des Auges, eine vollkommene Regeneration durchzuführen (BLUMENBACH 1787, $\frac{1}{5}$; PHILPEAUX 1880; COLUCCI 1891, 622, $\frac{1}{4}$; FUJITA 1913, 364, *Triton*; sonst Operationstiere wie oben). FUCHS findet bei Larven von *Bufo* und *Alytes*, daß sogar die

distalen Bezirke des Nervus opticus, wenn beim Abschneiden des Auges ein Pigmentrest zurückgelassen wird, zur Regeneration schreiten. Allerdings liefern diese meist nur unvollständige Augen. Zweifelhaft ist freilich, ob das Ergebnis von FUCHS für alle Amphibien gilt, da der Nervus opticus nicht bei allen gleich ausgebildet ist (PETERSEN 1924, 657). SCHAXEL (1921, 62, *Siredon pisciforme*) erhält auch Regenerate, wenn nur pars ciliaris retinae, Pigmentepithel, Chorioidea und Sclera in der Orbita bleiben.

Sicher ist, daß die Regenerationsfähigkeit des Auges schon vom Stadium der endgültigen Determination ab nicht über seine Bezirke hinausgeht, das *Augenfeld* also auf das Auge selbst beschränkt ist. Bei der Extremität der Urodelen ist dies wesentlich anders, wie HARRISON (1915, 1918; siehe MANGOLD, Determinationsproblem 2, S. 304) für die Anlage der Extremität im Schwanzknospenstadium und GUYÉNOT und SCHOTTÉ (1926) für die ausgebildete Extremität nachweisen konnten. Die Regeneration einer Extremität kann auch von Material geleistet werden, welches normalerweise nicht an der Extremitätenbildung beteiligt ist.

B. Der Ablauf der Regeneration am differenzierten Auge und die Potenz der Teile.

Wenn von dem ausgebildeten Auge ein Teil entfernt wird, verfällt die Retina und mit ihr die Fasern des Nervus opticus der Degeneration, und danach setzt die Regeneration der verschiedenen Schichten ungefähr gleichzeitig ein. Eine genaue Beschreibung verdanken wir COLUCCI (1891, *Triton*), die ich hier zugrunde lege und der auch die Abb. 31 entnommen ist. Diese zeigt einen Medianschnitt durch ein Auge, 29 Tage nach der Excision ungefähr eines distalen Viertels, das Cornea, Sclera, Chorioidea, Iris, Retina, Linse und den Glaskörper enthielt (links oben, Schnitt bei S_1 und S_2). In solchen Fällen entwickelt sich im wesentlichen Gleiches aus Gleichem (siehe auch SCHAXEL 1921, 47), also Corneaepithel aus dem Corneaepithel und dem benachbarten Epithel der Epidermis bzw. der Conjunctiva, die Substantia propria aus den bestehenden Resten und der Sclera, die Sclera aus den Resten der Sclera, aus Bindegewebe der Umgebung und der Chorioidea, und die Chorioidea aus ihren schnittnahen Chorioideabezirken. Nach Untersuchungen von SALZER (1910, 252, Kaninchen) regeneriert freilich die Substantia propria der Cornea nicht von ihren Resten selbst, sondern von Zellen, die zuerst unter dem sich zusammenziehenden Epithel auftreten und die von Wanderzellen oder wahrscheinlicher vom Epithel abstammen sollen. Besondere Beachtung verdienen die Retina und die Linse.

Die Retina reagiert schon auf relativ geringe Belästigungen des Auges mit ihrer Abhebung vom Pigmentepithel und mehr oder weniger weitgehender Degeneration (z. B. nach Durchschneidung des Nervus opticus). Ihr Neuaufbau erfolgt dann wieder von eventuell gebliebenen Retina-

resten (COLUCCI 1891, 621; FUJITA 1913, 363 u. a.) oder in der Regel von der pars ciliaris retinae (COLUCCI 1891; FISCHER 1898, 380; UHLENHUTH 1913 b, 354; FUJITA 1913, 361—363; WACHS 1920 b, 340 ff; SCHAXEL 1921, 47, 49; ALBERTI 1923, 498—503, *Salmo fario*, *Phoxinus laevis*; SCHAXEL und HAEDECKE 1928, 167 u. a.) und offenbar auch von der Eintrittsstelle des Nerven aus (COLUCCI 1891, 610). Für uns besonders wichtig ist der Regenerationsvorgang nach der vollständigen Entfernung

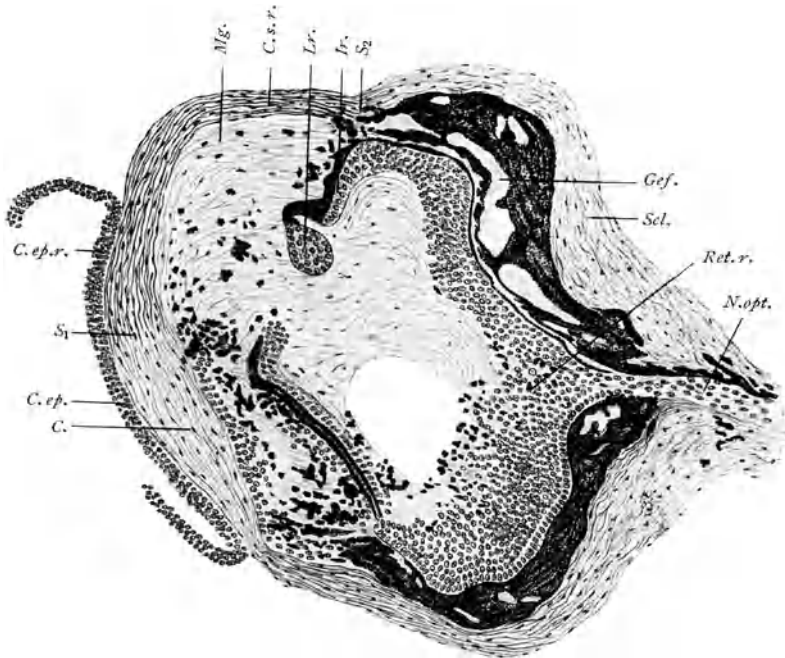


Abb. 31. Regeneration des Auges vom erwachsenen *Triton* nach Entfernung eines Teils der Cornea, Iris, Retina, Sclera und der ganzen Linse. Schnitt bei S_1 und S_2 , Meridianschnitt 29 Tage nach der Operation, linkes oberes Viertel das Regenerat. — C. Cornea, substantia propria regeneriert; C.ep. Corneae epithel, alt; C.ep.r. Corneae epithel regeneriert; Gef. elastische Chorioideaegefäße; Ir. inneres Epithel der regenerierenden Iris; Lr. Linsenanlage vom regenerierenden Irisrand; Mg. mucosous Gewebe, von regenerierender Cornea sclerotica gebildet; N.opt. Nervus opticus; Ret.r. Retinaregenerat; S_1 und S_2 Schnittregion in Cornea bzw. Sclera; Scl. Sclera. (COLUCCI 1891.)

der Retina, der von WACHS (1920 b) an *Triton*-Larven in eingehender Weise untersucht worden ist. Dabei wird der Augensbulbus distal-caudal angeschnitten und durch einen Druck auf den Bulbus Linse und Retina herausgepreßt. Das Pigmentepithel und die anderen Augenhäute bleiben gut erhalten. Nach der Operation kollabiert der Augensbulbus und verliert etwas an Größe. Dann entsteht an der Iris eine Zellmasse, die die Pupille überbrückt und sie in einer kleinen Mulde nach hinten abschließt (Abb. 32 a). Durch Zuwachs am ganzen Irisrand vergrößert sie sich allmählich, wird zum Becher, legt sich dem Pigmentepithel dicht an und

differenziert sich schließlich, im Äquator beginnend, zu Retina. Je nach der Größe des Restes des inneren Blattes an der Iris bildet sich in diesen Fällen die neue Retina aus der pars ciliaris retinae, der pars ciliaris iridicae oder gar dem äußeren Blatt der Iris (1920 b, 349). In anderen Fällen bilden sich außerhalb der Iris noch Proliferationsbezirke an einer oder mehreren Stellen des Pigmentblattes im Hintergrund des Augenbeckens (1920 b, 355). Das Pigmentblatt schlägt sich dort, durch die Operation wohl etwas angerissen, um und sproßt nach dem Lumen zu als Zelllamelle aus, die sich mit dem Material der Iris verbindet (Abb. 32 b, 1, 3, 4).

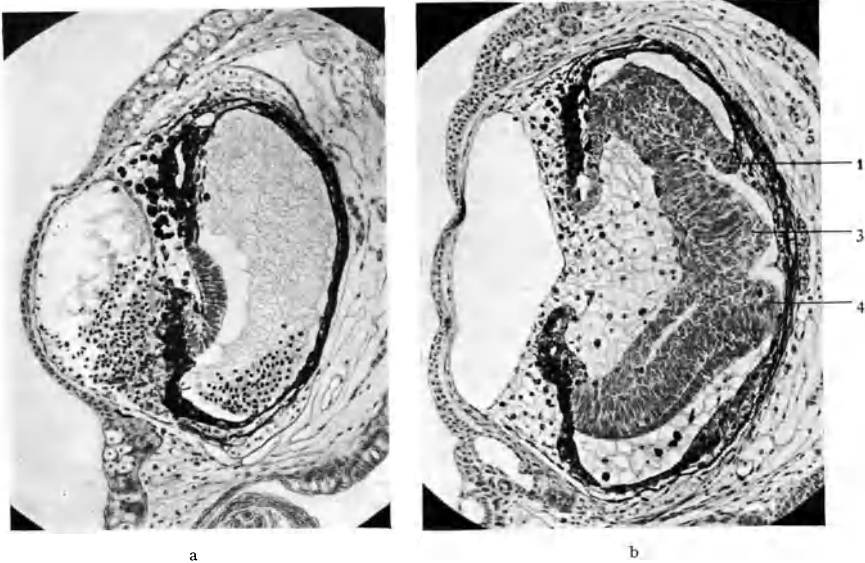


Abb. 32. Auge einer *Triton*-Larve. Regeneration der Retina von der Iris (Abb. a) und dem Pigmentepithel (Abb. b Umschlagsrand 1, 3, 4) aus nach Exstirpation von Retina, Glaskörper und Linse. (WACHS 1920.)

Dabei erfahren die Zellen des Pigmentblattes eine metaplastische Veränderung, indem sie ihr Pigment abgeben, sich lebhaft teilen und sich in Retina umwandeln (1920 b, 370).

Die Linse regeneriert aus dem neugebildeten Irisrand, also von dem Retinablastem aus (Abb. 31 *Lr.*). Ihre Regeneration beginnt erst verspätet (COLUCCI 1891, 605; WACHS 1920 b, 344), wenn die neue Retina den Becher austapeziert hat, doch ehe die histologische Differenzierung der neuen Retina beginnt (WACHS 1920 b, 360); bei den *Triton*-Larven von WACHS etwa 14 Tage nach der Operation. SCHAXEL (1921, 49, *Siredon pisciforme*) gibt dagegen kurz an, daß die Linse gleichzeitig mit der Retina entsteht. Wie später noch genauer zu schildern sein wird, bildet sich zuerst ein Bläschen, darauf in diesem am proximalen Epithel ein Faserkegel, und schließlich erfolgt die Abschnürung.

Bei der Regeneration der Augenteile bleiben also offenbar die verschiedenen Augenhäute voneinander gesondert; das Corneaepithel wird von der Epidermis, die mesodermalen Teile werden von den Bildungen des Mesoderms und die Teile des medullaren Augenbeckers der Tunica nervosa von der Tunica nervosa gebildet. Es entsteht kein allgemeines Regenerationsblastem, in dem durch besondere Determinationsschritte das Schicksal des Materials im einzelnen bestimmt wird. Die Potenzen der Teile scheinen beschränkt. Innerhalb der Tunica nervosa ist jedoch die Umwandlung der Iris und des Pigmentblattes in das innere Blatt noch möglich. *Der Potenzenschatz der Tunica nervosa umfaßt trotz ihrer klaren Differenzierung noch die ganze Summe der Retinaelemente. Darüber hinaus enthalten die Iris und das Pigmentblatt auch noch die Potenzen zur Linsenbildung.*

C. Die Lokalisation der determinierenden Faktoren.

Der Sitz der determinativen Faktoren, welche das Geschehen bei der Augenregeneration regeln, ist nicht genau bekannt; doch muß er im Auge selbst angenommen werden. Keinesfalls ist er im Gehirn zu suchen, denn die Regenerationsvorgänge laufen auch in Augen ab, die keine nervöse Verbindung mit dem Gehirn mehr besitzen, eine Erfahrung, die bei der Durchschneidung des Nervus opticus, der Transplantation der Augen an eine andere Körperstelle und bei der E nukleation und Replantation häufig gemacht wird (UHLENHUTH 1913 b, 345; SCHAXEL und HAEDEKE 1928 u. v. a.).

V. Die WOLFFSche Linsenregeneration.

A. Die Bildung einer Linse aus dem embryonalen Augenbecher. Postgeneration einer Linse.

Schon der embryonale Augenbecher besitzt die Potenz, eine Linse zu bilden. Die Realisation dieser Fähigkeit läßt sich in verschiedener Weise erreichen. Notwendig ist, die Bildung der Linse durch die Epidermis zu verhindern. Die Transplantation der Augenplatte und der primären Augenblase an einen fremden Ort, die Entfernung eines Teiles der Augenplatte bzw. der primären Augenblase, so daß ein zu kleiner Augenbecher entsteht, der die Linsenanlage nicht erreicht und der Ersatz des Linsenectoderms durch Epidermis, welche keine Linse mehr bilden kann, führen zum Ziel. Die bis jetzt vorliegenden Ergebnisse sind meist Nebenresultate von Versuchen, welche zur Determination der Linse und des Augenbeckers in der Normalentwicklung angestellt wurden (ADELMANN ausgenommen). Sie sind aber deshalb nicht weniger beweisend. Positive Ergebnisse liegen von SPEMANN (1904c, 234; 1905, 428; 1912 a, 82, *Triton taeniatus*), KING (1905, 103, *Rana palustris*, zweifelhaft), BELL (1905, 57, 1906 a, 291, 293, *Rana esculenta*, kurze Notiz), FILATOW (1925 a, 56—58,

Rana esculenta), WACHS (1920 a, 149; *Rana esculenta*, fraglich), BECKWITH (1927, 234, *Amblystoma punctatum*), PASQUINI (1927 d, 520, *Pleurodeles Waltlii*) und ADELMANN (1928, 716, *Triton taeniatus*) vor. Auch LEWIS (1904, 527—528, *Rana sylvatica*) findet in Augenbechern, die die

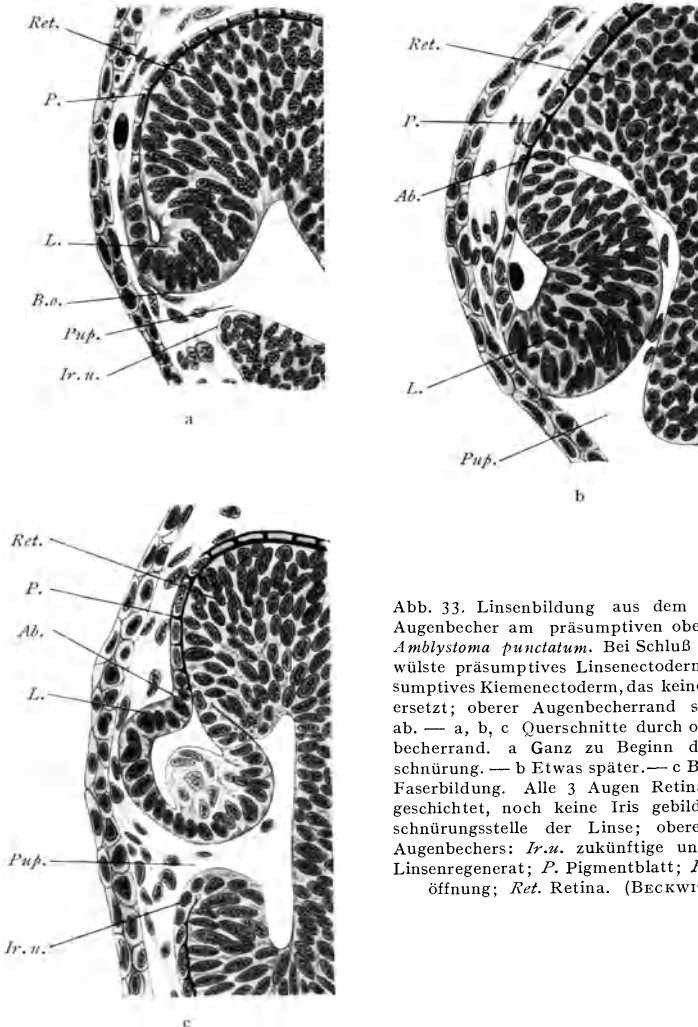


Abb. 33. Linsenbildung aus dem embryonalen Augenbecher am präsumptiven oberen Irisrand. *Amblystoma punctatum*. Bei Schluß der Medullarwülste präsumptives Linsenectoderm durch präsumptives Kiemenectoderm, das keine Linse bildet, ersetzt; oberer Augenbecherrand schnürt Linse ab. — a, b, c Querschnitte durch oberen Augenbecherrand. a Ganz zu Beginn der Linsenabschnürung. — b Etwas später. — c Bei Beginn der Faserbildung. Alle 3 Augen Retina noch nicht geschichtet, noch keine Iris gebildet. *Ab.* Abschnürungsstelle der Linse; oberer Rand des Augenbechers: *Ir. u.* zukünftige untere Iris; *L.* Linsenregenerat; *P.* Pigmentblatt; *Pupf.* Pupillenöffnung; *Ret.* Retina. (Beckwith 1927.)

Epidermis nicht berühren, Linsen, die auf postgenerative Vorgänge zurückgeführt werden. Auffallend ist, daß er sie bei *Rana sylvatica* häufiger beobachtet als bei *Rana palustris*. Offenbar muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß die verschiedenen Arten verschieden stark zur Post-

generation neigen. Dafür spricht auch, daß EKMAN (1914 a, 339, *Hyla arborea*); SPEMANN (1912 a, 87 bei *Rana fusca*, *Bombinator pachypus* und *Rana esculenta*) und STOCKARD (1910 b, 410, *Fundulus heteroclitus*) in embryonalen und jungen larvalen Stadien keine Linsenbildung vom Augenbecher feststellen konnten. Nicht beweisend sind die Befunde von BARFURTH (und DRAGENDORFF, 1902, 189), DRAGENDORFF (1903, 37) und KOBAYASHI (1926 c) am Vogelembryo.

Der Ablauf des Vorganges ist noch nicht genau geklärt. Ein ungefähres Bild geben die Mitteilungen von FILATOW (1925 a, 56—58) bei *Rana esculenta* und BECKWITH (1927, 239) bei *Amblystoma punctatum* (Abb. 33). Beide stimmen darin überein, daß die Linse sich am noch undifferenzierten jungen Irisrand bildet, und die Abbildungen von BECKWITH zeigen, daß die Linsenbildung mit einem einfachen Abschnürungsvorgang eines entsprechend großen Stückes beginnt, das sich zum Bläschen umbildet, zur Linse differenziert und sich erst ziemlich spät vollständig löst. FILATOW (1925 a, 57—58) glaubt jedoch, daß durch unregelmäßiges Wachstum ein Auswuchs entstehe, der dann zur Linsenbildung abgeschnürt werde. Wie dem auch sei, jedenfalls spielt sich der Vorgang später als die normale Linsenbildung ab. Bei *Amblystoma punctatum* soll er in Embryonen mit einfachen fingerförmigen Kiemenstämmchen beginnen und in Stadien mit reich verzweigten Kiemen und zapfenförmiger Knospe der Vorderextremität (Stadium 36, s. Determinationsproblem 2, Abb. 3 c und Stadium 39, Abb. 3 d) beendet sein. Die Regeneration erfolgt am oberen Becherrand (SPEMANN 1904 c, 234), ob allerdings ausschließlich ist noch zweifelhaft. Sicher können auch die ventralen Bezirke der primären Augenblase regenerieren, denn dreht SATO (unveröffentlicht, *Triton*) die primäre Augenblase mit der bedeckenden Linsenanlage um 180° um die proximo-distale Achse und entfernt später die Linse, so erfolgt die Regeneration am jetzt dorsalen Irisrand. Ein normal geformter Augenbecher ist zur embryonalen Regeneration nicht nötig (BECKWITH 1927, 243).

Das Ergebnis zeigt, daß dem Augenbechermaterial die Potenz, Linse zu bilden, eigen ist; und zwar enthält es wahrscheinlich alle zur Linsenbildung wesentlichen Faktoren, so daß es nur der Auslösung bedarf, um die Linsenbildung in Gang zu bringen, nicht eines spezifischen Induktionsfaktors, der zugleich die Art des Geschehens bedingt (vgl. S. 267).

Wie die Auslösung des Vorganges zustande kommt, ist noch problematisch. Daß das Ausbleiben der normalen Linsenbildung dabei beteiligt ist, geht wohl aus den beiden Beobachtungen hervor, daß im normal gestalteten Becher keine Regeneration gefunden wird, wenn eine epidermale Linse entsteht, und daß die Regeneration später als die normale Linsenbildung erfolgt. Offenbar hemmt die normale Linse schon im frühen Stadium die Linsenbildung am oberen Irisrand. Ob dies direkt geschieht, indem sie einfach die Realisation der Linsenbildungspotenz

im oberen Irisrand unterdrückt, oder indirekt, indem sie einen Auslösfaktor aufhebt, der in der Iris selbst oder in der Retina oder sogar in der Epidermis bzw. Cornea sitzen könnte, ist noch ungewiß. Die Befunde an der späten Linsenregeneration sprechen dafür, den Auslösfaktor in die Retina zu verlegen. Fraglich ist aber, ob dies auch für die embryonale Regeneration gilt. Denn hier sind Iris und Retina noch so ähnlich, daß man ihnen gleiche Fähigkeiten zutrauen möchte. Dies schließt natürlich nicht aus, daß sie in manchen Potenzen und der Auslösfähigkeit schon verschieden sind. Für die Verlegung des Auslösfaktors in die Epidermis könnte die auffallende Beobachtung von BECKWITH (1927, 243) sprechen, daß der Irisrand nur eine Linse bildet, wenn er sich zur Epidermis in normaler Lage befindet. Abgesehen davon, daß mir die Allgemeingültigkeit dieser Beobachtung überhaupt zweifelhaft erscheint, ist doch nicht wahrscheinlich, daß die distale Bedeckung des Auges den Auslösfaktor besitzt, da sie im Laufe der Entwicklung ihren Charakter zu sehr wechselt. Immerhin ist nicht ausgeschlossen, daß es vor der Anlage der Substantia propria sclerotica anders ist als nachher. Möglich scheint mir aber, daß die normale Lage zur Epidermis eine Bedingung darstellt, welche die Linsenbildung begünstigt. Wenn sich herausstellen sollte, daß der Befund allgemeine Gültigkeit hat, so würden die vielen negativen Fälle, welche im Experiment und in der Cyclopie bei tiefliegenden Augen gefunden werden, in ein besonderes Licht rücken, indem sie nunmehr durch die Unfähigkeit des Augenbeckers oder durch die abnorme Lage oder durch beides bedingt sein könnten. Auf die Ähnlichkeit der embryonalen Regeneration mit der Regeneration nach der Entfernung eines großen Teiles des differenzierten Augenbeckers sei noch hingewiesen (Abb. 31 u. 33).

B. Die WOLFFSche Linsenregeneration am differenzierten Auge.

I. Der Vorgang der WOLFFSchen Linsenregeneration.

Genauere Beschreibungen der Linsenregeneration sind von WOLFF (1895, 384 ff.), MÜLLER (1896, 27 ff.), BRACHET et BENOIT (1899, 280 ff.), FISCHER (1900 a, 36 ff.) u. a. gegeben worden. Sie stimmen bestens überein. Nach der Linsenexstirpation treten die beiden Blätter der Iris wieder deutlich in Erscheinung, ihre Zellen erhöhen sich und ein Spalt tritt zwischen den beiden Blättern auf (Abb. 34 a). Dazu kommt zunächst die Depigmentierung des Irisrandes (Abb. 34 b) und auch des inneren Blattes. Leukocyten nehmen das Pigment auf, dann folgen mitotische Teilungen am Umschlagsrand; der ganze Pupillarrand wird dick, verliert seine scharfe Kante, und am oberen Irisrand entsteht ein Bläschen, dessen Lumen sich in den Spalt zwischen den beiden Irisblättern fortsetzt (Abb. 34 c). Weiterhin vergrößert sich das Bläschen, verdickt sich am proximalen Pol und bildet hier Linsenfasern (Abb. 34 d). In fortschrei-

tender Differenzierung und weiterem Wachstum löst es sich von der Iris los (Abb. 34 e) und wächst schließlich zur normalen Linse heran

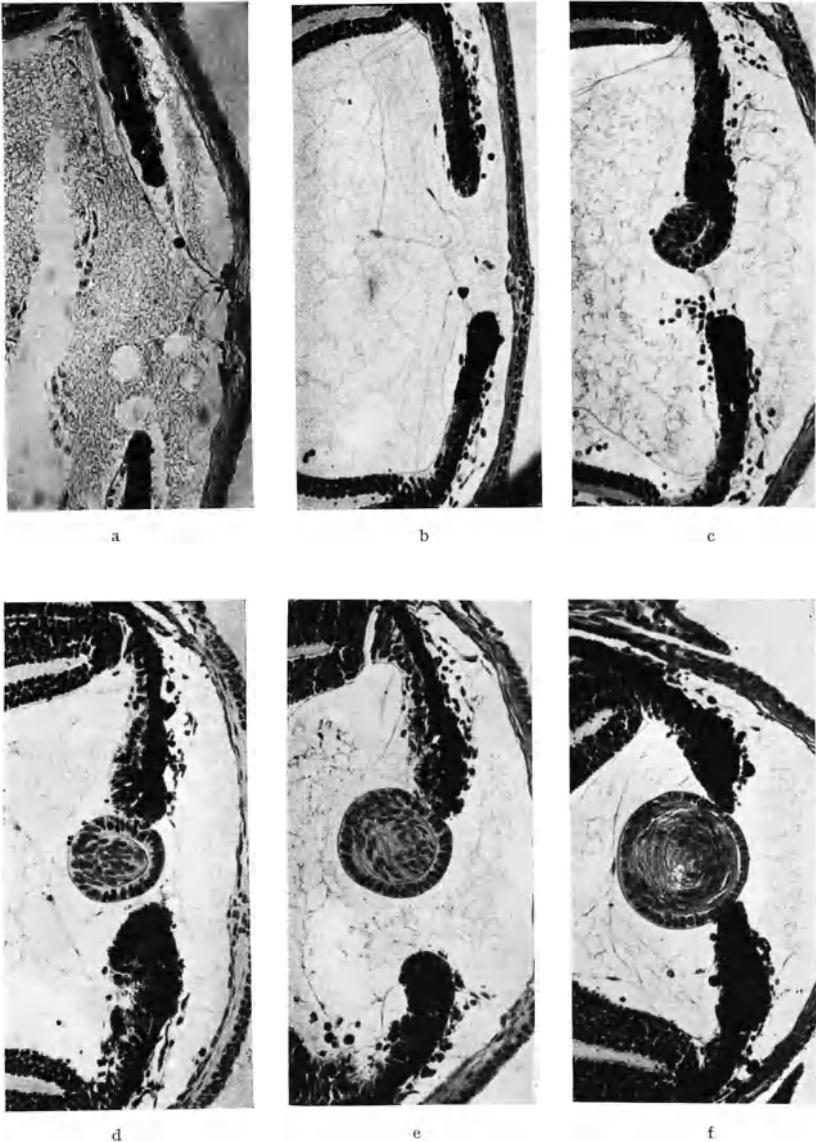


Abb. 34. Normale Linsenregeneration vom Irisrand bei Larven von *Triton taeniatus* in 6 Stadien. Vertikalschnitte durch Irisregion. — a Stufe 1. 7 Tage nach Operation, obere Iris in zwei Blätter gespalten, untere Iris weniger deutlich. — b Stufe 2. 10 Tage nach Operation. Oberer Irisrand depigmentiert, obere und untere Iris zweischichtig. — c Stufe 3. 14 Tage nach Operation. Linsenbläschen am oberen Irisrand, hinten etwas verdickt. — d Stufe 4. 17 Tage nach Operation. Linsenbläschen mit Faserkegel und Epithel. — e Stufe 5. 19 Tage nach Operation. Linse löst sich vom oberen Irisrand. — f Stufe 6. 21 Tage nach Operation. Linse frei von Pupille umfaßt. (SATO 1930, S. 458.)

(Abb. 34 f). Die so regenerierten Linsen sind schließlich hinsichtlich Bau und Differenzierung ganz normal. Sie besitzen eine Linsenkapsel (FISCHEL 1903 a, 93; OGAWA 1921, 399) und sind durch Zonulafasern (WOLFF 1895, 388; 1901, 342; WACHS 1914, 398) an dem Augenbecher befestigt. Auch die Spezifität ihres Eiweißes ist typisch entwickelt (KOBAYASHI 1926 a). Noch während die Linse an der Iris hängt, laufen in letzterer Prozesse ab, die durch Abflachung der Zellen, Verkittung des Spaltraumes und Pigmentierung den normalen Zustand der Iris wieder herstellen (FISCHEL 1900 a, 69). An Einzelheiten ist noch zu erwähnen, daß die Depigmentierung außer dem Pupillarrand das proximale Irisblatt in mehr oder weniger großem Umfang ergreift, und die Spaltbildung, Erhöhung der Epithelien, Depigmentierung und Randwucherung an der ganzen Iris auftreten können; die Bläschen- und Linsenbildung ist aber im Normalfall auf den oberen Irisrand beschränkt.

2. Die Verbreitung der Linsenregeneration bei den Wirbeltieren.

Die Verbreitung der Linsenregeneration geht ungefähr parallel mit der Verbreitung der Regenerationsfähigkeit überhaupt.

Bei den *Urodelen* wurde sie nachgewiesen von PHILPEAUX (1880, *Triton*, keine Schnittuntersuchung), WOLFF (1894, 619 bis 1903; *Triton*, Larven und erwachsen), E. MÜLLER (1896, *Triton* 3—6 cm lang), FISCHEL (1898—1903 a, *Salamandra maculosa*, Larven), RÖTHIG (1898, *Triton* erwachsen), BRACHET et BENOIT (1899, *Salamandra maculosa*, Larven, selten *Triton*, junge Tiere), REINKE (1902, *Salamandra maculosa*, Larven), PARDO (1906 a, *Triton* erwachsen), WACHS (1914, *Triton taeniatus*, *Triton cristatus*, *Salamandrina perspicillata*, Larven), UHLENHUTH (1919, *Salamandra maculosa*, Larven); OGAWA (1921, *Diemyctilus*, POLITZER (1929 b, *Salamandra maculosa*, Larven); SATO (1930, *Triton taeniatus*, *alpestris*, *Salamandra maculosa*, Larven). Beim Axolotl hatte RÖTHIG (1898, 20—21, 1—3,5 cm lange Larven) in drei Fällen keinen Erfolg; auch WACHS (1914, 393) konnte in wenigen Fällen bis 40 Tage nach der Operation keine Regeneration beobachten; dagegen erzielten PASQUINI e DELLA MONICA (1929, 223) und TÖRÖ (unveröffentlicht) an jungen Larven und SCHAXEL (1921, 49) an 5 cm großen Tieren positive Ergebnisse.

Bei *Anuren* ist die Regenerationsfähigkeit im metamorphosierten Stadium wohl erloschen; bekannt ist mir nur ein kurz mitgeteilter Versuch von WOLFF (1895, 390), der negativ ausgefallen ist. Aber auch in Larvenstadien scheint sie mindestens sehr beschränkt. Bis jetzt liegt je ein fraglicher positiver Fall von KOCHS (1897, 453, *Rana fusca*, Larve), WACHS (1920 a, 149—150, *Pelobates fuscus*, Larve), von PETERSEN (1921, *Rana fusca*, Larve) und von KOBAYASHI (1926 c, *Rana nigromaculata*,

Larve) vor. Bei KOCHS und WACHS ist es je eine ganz abgeschnürte Linse, deren Herkunft nicht ganz sicher ist, bei PETERSEN ein Linsenbläschen an einem Retinaschnitt, in den ein Stück fremdes Gewebe implantiert worden war und bei KOBAYASHI eine sehr kleine Linse 3 Tage nach der Operation, die mit der oberen Iris zusammenhängen soll, deren Herkunft aber recht zweifelhaft ist. Versuche von PASQUINI e DELLA MONICA (1929) an vorgeschrittenen Larvenstadien von *Rana sylvatica*, *Rana esculenta* und *Bufo vulgaris* sollen aber nach der bis jetzt vorliegenden kurzen Mitteilung in viel höherem Maße positiv ausgefallen sein. Negativ verliefen Versuche von WOERDEMAN (1922, *Rana temporaria*, ältere Larven) und ALBERTI (1922). Letzterer beobachtet bei Larven von *Rana fusca* in der Iris nur Epithelverdickungen, Spaltbildung und Depigmentierung, also die einleitenden Vorgänge, die auch sonst an der ganzen Iris ablaufen. Bläschen werden nie mehr gebildet (1922, 359 bis 361). Auch FUCHS (1924, 127, *Bufo*-, *Alytes*-Larven) erhielt bei unvollständigen Augenregenerationen keine Linsen.

Bei den *Fischen* sind die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen noch nicht klar beweisend: Negativ verliefen die Experimente von MORGAN (*Fundulus heteroclitus*, s. STOCKARD 1910 b, 410), von WACHS (1920 a, 149, kurze Notiz), von BAURMANN (1922, junge Forellen, kurze Angabe) und von KESSELYÁK (Forellen, unveröff.). RÖTHIG (1898, 20—28, Forellen, 2,8 cm lang) findet einen Fall mit abgeschnürter Linse, deren Herkunft zweifelhaft ist, GROCHMALICKI (1908, 165—172, Forellen, gerade auschlüpfende Larven) drei Fälle mit abgeschnürter Linse und KOBAYASHI (1926 c, *Onchorhynchus MASOU BREV*, 11 mm lang) drei Fälle unter 160, in denen Linsenregeneration aufgetreten sein soll. Klar beweisende Stadien mit differenzierten Linsenbläschen am Irisrand konnten von keinem Autor beigebracht werden. Doch scheinen jüngere Regenerationsphasen (Bläschen, Depigmentierung und Spaltung der Iris) vorhanden zu sein (GROCHMALICKI 1908, KOBAYASHI 1926 c).

Bei *Lacertiliern* scheint die Regeneration der Linse möglich zu sein, wenn eine kurze Mitteilung von PARDO (1906 a, 746, *Lacerta viridis*) zutrifft. Dafür sprechen vielleicht auch die oben S. 305 erwähnten Regenerationsversuche von BLUMENBACH (1787) an *Lacerta lacustris*. Versuche von KOBAYASHI (1926 c, *Eumeces latisculatus*) verliefen allerdings, wenn man von der Depigmentierung des Irisrandes absieht, negativ. Sie sind jedoch hinsichtlich experimenteller Ausführung und Versuchszahl nicht ganz befriedigend. Neueste, noch unveröffentlichte Experimente von IKEDA an erwachsenen *Lacerta serpa* und *vivipara* hatten aber ebenfalls ein negatives Ergebnis. Da diese in großer Breite angestellt wurden und neben der einfachen Linsenextirpation auch die Linse mit distalen oder dorsalen oder ventralen Teilen des Auges entfernt wurde, wird man die Regenerationsfähigkeit des Auges der erwachsenen Eidechsen nicht hoch einschätzen können. Teilregenerate von Linsen treten nur auf, wenn

Fragmente der Linse bzw. des Linsenepithels im Auge zurückgeblieben waren. Andere Versuche an *Lacerta* sind im Gang.

Versuche an erwachsenen *Vögeln* und *Säugetieren* sind mir nicht bekannt.

Bei Urodelen kann die Regeneration verschiedene Male hintereinander durchgeführt werden (PARDO 1906 a, 745; WACHS 1914, 397).

3. Die Dauer der Regeneration der Linse.

Über die Dauer der Linsenregeneration sollen hier einige Angaben gemacht werden. Sie schwankt freilich bei den verschiedenen Individuen einer Art recht beträchtlich, so daß die Zahlen nur als Annäherungswerte angesehen werden können. Nach FISCHEL (1900 a, 51, 52) zeigen die Regenerate von 30—35 mm langen Larven von *Salamandra maculosa* deutliche Depigmentierung nach 10 Tagen, ein Bläschen nach 28 Tagen, Bläschen mit Fasern nach 60 Tagen, junge abgeschnürte Linsen nach 90 bis 120 Tagen und voll ausgebildete Linsen nach 120 Tagen. Bei *Triton* findet man nach den Angaben von MÜLLER (1896) und SATO (1930) Spaltbildung und Depigmentierung nach 5—10 Tagen, Wucherungen mit Bläschen nach 10—15 Tagen, Bläschen mit jungen Faserkegeln nach 17—18 Tagen und abgelöste junge Linsen nach 18—21 Tagen. Bei optimaler Regeneration lösen sich die jungen Linsen nach WACHS (1914, 393) bei älteren Larven von *Triton taeniatus* nach 17, von *Triton cristatus* nach 14, von *Salamandra perspicillata* nach 25 Tagen ab. Bei *Diemyctilus* findet OGAWA (1921, 399) im Sommer bläschenförmige Linsen 14 Tage nach der Operation. Die zweifelhaften Regenerate bei Forellen von GROCHMALICKI (1908, 171) waren 70—187 Tage alt.

Für den Vergleich der verschiedenen Arten müßten streng genommen die verschiedenen äußeren Faktoren (Temperatur, Licht, Sauerstoffzufuhr, Ernährung usw.) und inneren Faktoren (Alter, Jahreszeit, Disposition, Gesamtzustand usw.) berücksichtigt werden. Immerhin läßt sich sagen, daß die Regenerationsgeschwindigkeit bei den verschiedenen Arten recht verschieden ist. Die schon von FISCHEL (1898, 377; 1900 a, 144) hervorgehobene Beobachtung, daß die Larven von *Salamandra maculosa* sehr viel langsamer regenerieren als *Triton*, ist neuerdings von SATO (1930, S. 485) zu einem Erfolg versprechenden Experiment ausgenutzt worden. Er transplantierte wie WACHS (1914) ein Stück oberen Irisrand von *Triton taeniatus* oder *Salamandra maculosa* in die hintere Kammer des entlinsten Auges von *Salamandra maculosa* und konnte dadurch die Regeneration am oberen Irisrand beim Wirt deutlich (um 11 Tage) beschleunigen.

4. Der Einfluß äußerer und allgemeiner innerer Faktoren auf die Linsenregeneration.

Über die Bedeutung äußerer Faktoren und allgemeiner innerer Faktoren liegen ebenfalls einige Experimente bzw. Nebenbeobachtungen vor.

Das Licht, dem in Hinblick auf die naturblinden Dunkeltiere bei der Augenausbildung besondere Beobachtung geschenkt wird, hat nach FISCHEL (1898, 378 bzw. etwas ergänzt 1900 a, 73) und BRACHET et BENOIT (1899, 279) bei *Salamandra maculosa* keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit und den Ablauf der Linsenregeneration (s. S. 352).

Die Jahreszeit, welche einen äußeren Faktor (Temperatur) und einen inneren (Jahreszeitdisposition) umschließt, fand bei FISCHEL (1900 a 74, *Salamandra maculosa*) und bei OGAWA (1921, 399—400) besondere Berücksichtigung. FISCHEL findet die Regenerationsgeschwindigkeit trotz beträchtlicher Temperaturschwankungen nicht beeinflusst. OGAWA stellt dagegen fest, daß schon im Herbst die Regenerationsgeschwindigkeit um die Hälfte herabgesetzt ist und sie im Winter (4—7° C) nahezu auf 0 sinkt. Er vermutet, daß die äußere Temperatur schuld ist. Die Befunde von FISCHEL sind überraschend, da der Einfluß der Temperatur auf die Geschwindigkeit der Lebensvorgänge außer Zweifel steht und ihm doch wohl auch die Regeneration unterliegt.

Die Erfahrung, daß im Individualleben mit dem fortschreitenden Alter die Regenerationsfähigkeit abnimmt, hat sich auch bei der Linsenregeneration im allgemeinen bewährt (WOLFF 1895, 383—386, *Triton*). Doch ist sie für Urodelen nicht von absoluter Gültigkeit, denn WACHS (1914, 393; ähnlich WOLFF 1895, *Triton taeniatus*, *Triton cristatus*, *Salamandrina perspicillata*) konnte feststellen, daß die optimale Regenerationsfähigkeit kurz vor der Metamorphose bei Larven mit hinten 5 und vorn 4 Zehen liegt; vorwärts und rückwärts in der Entwicklung nimmt die Regenerationsfähigkeit wieder ab. Es wäre von Interesse festzustellen, ob dieser Befund allgemeine Gültigkeit für die verschiedenen Organe oder für die verschiedenen Tierarten besitzt, oder ob er eine Eigentümlichkeit der Linsenregeneration bei Urodelen darstellt. Es ist durchaus möglich, daß zur optimalen Regeneration eine bestimmte Differenzierungshöhe erreicht sein muß und daß die Geschwindigkeit und Wahrscheinlichkeit der Regeneration desto geringer ist, je weiter das Auge noch von diesem Stadium entfernt ist. Die embryonale Linsenregeneration ist hier kein Gegenbeweis, da sie sich ja in ganz anderer Art vollzieht. Der Abstieg der Regenerationsfähigkeit nach dem Optimum würde dann von ganz anderen Faktoren, nämlich solchen, die das Alter mit sich bringt, bedingt sein. — Andere allgemeine innere Faktoren (Ernährungszustand usw.) sind nicht geprüft. Sie drücken sich wahrscheinlich in der starken individuellen Variation aus, welche bei der Feststellung der Regenerationsgeschwindigkeit von verschiedenen Forschern (z. B. FISCHEL 1900 a, 144; OGAWA 1921, 399—400 u. a.) betont wurde. Hierher gehört auch die Beobachtung von SATO (1930, 486, *Salamandra maculosa*, Larven), daß die Regeneration im Differenzierungsstadium etwas beschleunigt wird, wenn die Linsen auf beiden Augen exstirpiert werden.

5. Die Ortsbestimmung der Linsenregeneration und die Verbreitung der Linsenpotenz im Auge.

Wenn keine besonderen Störungen auftreten, wird die Linse mit großer Regelmäßigkeit nach der übereinstimmenden Angabe aller Forscher am oberen Irisrand gebildet, und zwar auch, wenn größere Augendefekte regeneriert werden müssen (COLUCCI 1891, 623; SCHAXEL 1921, 49). Mit großer Hartnäckigkeit wird diese Stelle beibehalten, denn auch Augen, denen die normale Regenerationsstelle weggenommen wird, regenerieren nach kurzer Rekonstruktion derselben dorsal (FISCHEL

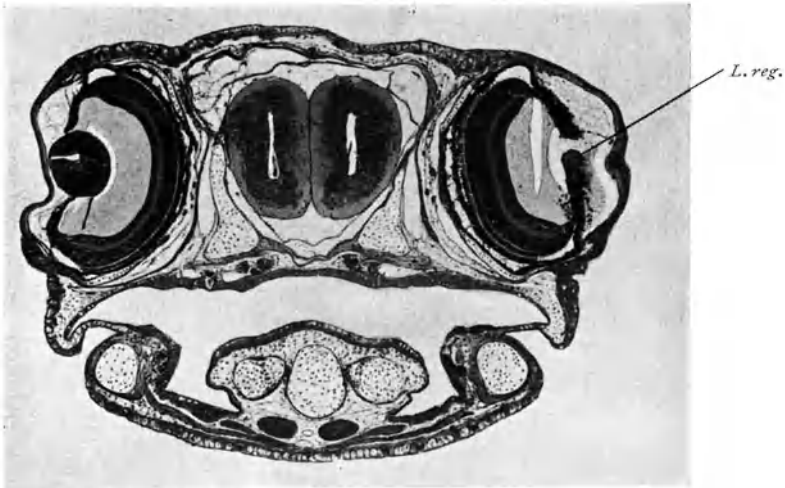


Abb. 35. Einfluß der Schwerkraft und der Umgebung des Auges auf die Lokalisation der Linsenregeneration am oberen Irisrand. Experiment: Rotation des ganzen Auges um 180° bei Urodelenlarven bei intaktem Nerv. opt. nach Lösung der Augenmuskeln. Regeneration erfolgt am jetzt unten liegenden Irisrand (*L. reg.*) (Original WACHS.)

1900 a, 76). Die Ursachen, welche den Ort der Linsenbildung bestimmen, können äußere oder innere sein.

a) Ursachen außerhalb des Auges (Schwerkraft, Faktoren der Orbita).

An außerokularen Faktoren können wir solche der Umwelt, speziell die Schwerkraft (WOLFF 1895, 388) und besondere Verhältnisse der Orbita in Erwägung ziehen. Folgende Experimente geben klare Auskunft: 1. WOLFF (1901, 337, *Triton*) und REINKE (1902, 2—3; *Salamandra maculosa*, Larven) hielten die Tiere nach der Entnahme der Linse in Rückenlage; WOLFF durch Exzision des Rückenmarks, REINKE durch dauernde Narkose. 2. WACHS (1920 a, 146, *Triton*-Larven) drehte den Augapfel an Ort und Stelle, ohne den Nervus opticus zu durchschneiden und extirpierte nach seiner Einheilung die Linse (Abb. 35), und SATO (*Triton*-Embryonen, unveröffentlicht) drehte den ganz jungen Augenbecher mit

der bedeckenden Linsenplatte nach Loslösung vom Mesoderm und Gehirn um die proximo-distale Achse um 180° und exstirpierte die Linse kurz vor der Metamorphose. 3. UHLENHUTH (1919, 520 ff., *Salamandra maculosa*, Larven) transplantierte den ganzen Augapfel dorsal hinter die Kiemenregion unter Drehung der Dorsoventralachse um 180° und entfernte dann die Linse. Alle Experimente haben dasselbe Ergebnis, die Linse regeneriert ventral am einstigen dorsalen Irisrand. Weder die Schwerkraft (Exp. 1, 2, 3) noch besondere Verhältnisse der Orbitaabschnitte (Exp. 2, 3), noch die Orbita überhaupt (Exp. 3) sind für die Lokalisation der Linsenregeneration verantwortlich zu machen.

Das Resultat wurde weiterhin durch die Beobachtung von WACHS (1914, 436) und SATO (1930) gesichert, daß Irisstücke, welche in die hintere Augenkammer implantiert werden, auch nach oben hin Linsen abschnüren.

b) Innere Ursachen. Linsenpotenz.

Als innere Ursachen kann man einen lokalisierenden Einfluß des Augapfels annehmen derart, daß die obere Augenbecherhälfte auslösende Wirkung besitzt, die untere jedoch nicht. Diese Möglichkeit ist bis jetzt nicht geprüft, sie ist auch kaum wahrscheinlich. Weiter besteht die Möglichkeit, daß die morphologischen Verhältnisse am oberen Irisrand für die Linsenregeneration am günstigsten sind. REINKE (1906, 267) erwoh z. B. besondere Verhältnisse der Blutgefäßversorgung. Für die morphologischen Verhältnisse sprechen einmal die Angaben von FISCHEL (1900 a, 82), wonach der Epithelübergang am oberen Irisrand breiter ist, die Epithelzellen höher sind und die unpigmentierte innere Epithelzone näher an den Pupillarrand heranreicht als unten, und des weiteren vielleicht die Feststellung von Anhängen am dorsalen Irisrand (Umbraculum dorsale), welche TRETJAKOFF (1913, 558) zur Linsenregeneration in Beziehung gesetzt hat. Beides mag von Bedeutung sein; maßgebend ist jedoch die dritte Möglichkeit, die Verteilung der Linsenpotenz im Augenbecher. Über die Ausbreitung der Linsenpotenz geben folgende Angaben Auskunft.

Die Linsenpotenz der Iris. Wird die normale dorsale Regenerationsstelle der Iris entfernt bzw. gehindert, so können in seltenen Fällen die Nachbarbezirke der Iris die Regeneration der Linse übernehmen (FISCHEL 1900 a, 76; REINKE 1902, 5). In der unteren Irishälfte werden in der normalen und in der durch besondere Maßnahmen erschwerten Regeneration nur die einleitenden Vorgänge wie Spaltbildung, Depigmentierung, Wucherung und im äußersten Fall Bläschenbildung geleistet (FISCHEL 1900 a, 44, 77; 1903 a, 99; REINKE 1902, 5; OGAWA 1921, 400 ff.), Vorgänge, die dann wieder rückgebildet werden. Genaue Untersuchungen über die Regenerationsleistungen der verschiedenen Irisbezirke liegen von SATO (1930) vor. Er benutzte die von WACHS (1914) angewandte

Transplantation kleiner Irisstücke in die hintere Kammer des entlinsten Augapfels bei großen Larven von *Triton* und teilte planmäßig den Irisrand in sechs gleiche Sektoren, nämlich je einen dorsalen, dorso-caudalen, dorso-rostralen, ventro-caudalen, ventro-rostralen und ventralen (Abb. 36). Nach mindestens 17 Tagen, wenn das normale Linsenregenerat in Abschnürung begriffen ist, wurde der Bulbus fixiert, geschnitten und untersucht. In allen Fällen entstand am normalen Irisrand des Wirts ein Regenerat, außerdem lieferte das Implantat Regenerate verschiedener Entwicklungshöhe. Diese sind in der Tabelle 3 verzeichnet. Das dorsale

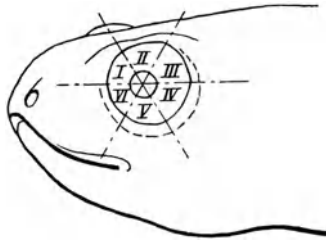


Abb. 36. Prüfung der Linsenpotenz der Irisbezirke von *Triton*-Larven durch Aufteilung der Iris in 6 Sektoren und deren Transplantation in die hintere Augenkammer eines entlinsten Auges. Lage der 6 Irissektoren im Spender. (SATO 1930, S. 454).

Tabelle 3. Regenerationsleistung der verschiedenen Irissektoren nach der Transplantation in die hintere Augenkammer eines seiner Linse beraubten Auges. Die Regenerationsleistung fällt von dorsal nach ventral ab, Linsen werden nur von der dorsalen Hälfte gebildet. (SATO, 1930.)

Sechstel	Insgesamt operiert	Brauchbar	Regenerationsleistung				
			Linse	Bläschen	Zellwucherung	teilweise Depigmentierung	keine
II, dors.	16	7	7	—	—	—	—
III, dors.-caud.	15	7	4	1	1	—	1
I, dors.-rost.	17	8	2	1	1	3	1
IV, ventr.-caud.	16	11	—	2	2	—	7
VI, ventr.-rost.	15	10	—	2	—	2	6
V, ventr.	16	12	—	—	2	1	8

Sechstel bildete stets eine Linse, das dorso-caudale und dorso-rostrale Sechstel nur in einem Teil der Fälle; die Sechstel der ventralen Hälfte liefern nie Linsen, das ventral-rostrale und ventral-caudale manchmal aber noch Bläschen. Diese fehlen aber ganz im ventralen Sechstel. Die Resultate stimmen bestens überein mit den Beobachtungen der anderen Forscher und zeigen, daß die Fähigkeit, Linse zu bilden, in der Iris von dorsal nach ventral abnimmt. Die Frage ist nun, ob die Linsenpotenz im ventralen Teil gleich null ist oder ob sie, wie schon FISCHEL (1900 b, 326), vermutete, nur in schwächerem Grade vorhanden ist als oben, im Ex-

periment aber nicht zur Entfaltung kommt, da das normale schnell sich entwickelnde Linsenregenerat des Wirts hemmend wirkt. Gegen letztere Annahme spricht aber die schon erwähnte Erfahrung von FISCHEL (1900 a, 76, *Salamandra maculosa*, Larven), daß bei der Entfernung des oberen Irisrandes das Regenerat nicht vom unteren, sondern vom zuerst regenerierten oberen Irisrand gebildet wird. In diesem Fall war für den unteren Irisrand ein Vorsprung vorhanden, den er aber nicht genutzt hat. FISCHEL hat freilich das Ergebnis nicht in diesem Sinn gedeutet, sondern aus der in einem Fall vorkommenden Anlage eines Bläschens in der unteren Irishälfte geschlossen, daß auch diese fakultative Linsenpotenz besitze; ein Schluß, der wohl die Beweiskraft der Tatsachen überschreitet. Zudem sprechen gegen die Linsenpotenz im ventralen Irisbereich die Befunde von OGAWA (1921, 400 ff., *Diemyctilus*), der in fünf Fällen die Regeneration am oberen Irisrand verhüten konnte und trotzdem ventral keine Linse erhielt. Nach allem wird man annehmen können, daß die SATOSCHEN Experimente ein ziemlich richtiges Bild der Verteilung der Linsenpotenz im Irisrand geben. — In der Iris kann die Linsenbildung auch im hinteren Blatt, der pars iridica retinae durchgeführt werden (FISCHEL 1900 a, 95, 148).

Die Linsenpotenz der hinter der Iris gelegenen Becherbezirke. Die Erfahrungen bei der Augenregeneration, bei der ja die Linse von dem neugebildeten Irisrand entwickelt wird (COLUCCI 1891, siehe Abb. 31, S. 307) machen es wahrscheinlich, daß die Regenerationsherde (pars ciliaris retinae, Pigmentepithel, Retina, die der Eintrittsstelle des Sehnerven benachbarte Retina), ja selbst die ganze Retina die Linsenpotenz besitzt. Auch der schon erwähnte Befund eines regenerierten Linsenbläschens im Bereich der dorsalen pars optica retinae bei der Larve von *Rana fusca* von PETERSEN (1921, 242) weist in derselben Richtung. Dafür sprechen ferner die Befunde von linsenähnlichen Gebilden „Lentoiden“, fasersubstanzartigen Differenzierungen, welche FISCHEL (1900 a, 155, 192; 1903 a; 1921, 448, 453, *Salamandra maculosa*, Larven), WERBER (1916 a, 356, *Fundulus heteroclitus*), JOKL (1918 b, *Salamandra maculosa*, Larven), KOLMER (1920, *Silurus glanis*), FESSLER (1920, 190, *Salamandra maculosa*), SCHAXEL (1921, 46, *Siredon pisciforme*), FISCHER (1929, 37, menschlicher Microphthalmus), POLITZER (1929 b, 57, *Salamandra maculosa*) u. a. nachweisen konnten. FISCHEL, dem wir die Entdeckung dieser Gebilde verdanken, beschreibt sie in der pars optica retinae. In letzterer werden sie in der Ganglienzellschicht und der inneren Körnerschicht (1903 a, 2, 36) und auch in der äußeren Körnerschicht (1921, 453) getroffen. Sie entstehen offenbar durch die direkte Umwandlung einzelner oder mehrerer Nerven- oder Sinneszellen (1903 a, 22, 36—37). Scheint nach allem die Verbreitung der Linsenpotenz auf die ganze Retina wahrscheinlich, so macht doch die Angabe von FISCHEL (1903 a, 39, 51) und von POLITZER (1929 b, 57, *Salamandra maculosa*),

daß die Lentoide auf die obere Bulbushälfte beschränkt sind, mißtrauisch und läßt zusammen mit den Beobachtungen über die Linsenpotenz der Irisbezirke an die Möglichkeit denken, daß die ventrale Hälfte des Augapfels die Linsenpotenz überhaupt nicht besitzt. Augenregenerationen aus der ventralen Hälfte werden hier Auskunft geben.

Die Linsenpotenz der Cornea: Für die Cornea bzw. ihr Epithel besteht bis jetzt kein Anhaltspunkt, daß sie die Linsenpotenz noch besitzen. Allerdings fehlen noch speziell auf diese Frage gerichtete Experimente.

Die Ursachen der Lokalisation der Linsenpotenz in der oberen Iris: Bei der Betrachtung der Ursachen, welche der Verteilung der Linsenpotenz zugrunde liegen, sind verschiedene Möglichkeiten zu erwägen. 1. Die fetale Augenspalte, im Auge ventral gelegen, könnte die Linsenpotenz auf den dorsalen Bezirk zurückgedrängt haben. — 2. Geht man in der Entwicklung des Augenbeckers zurück bis in die frühe Neurula, so findet man, daß der dorsale Irisrand in der Nachbarschaft des Medullarwulstes, der ventrale dagegen in der der Mediane der Medullarplatte liegt.

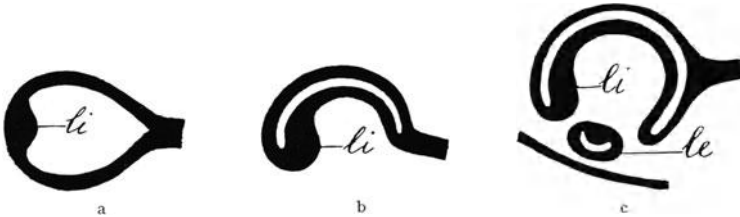


Abb. 37 a—c. Drei hypothetische Entwicklungsstadien der Umwandlung des blasenförmigen Auges in ein becherförmiges. *li*. innere Linse; *le*. äußere Linse. (SCHIMKEWITSCH 1902.)

Da nicht fern vom Medullarwulst die Linsenanlage liegt (siehe Abb. 4, S. 206), ist damit zu rechnen, daß das Linsenfeld, gedacht als Zerstreuungskreis, noch die angrenzenden Bezirke der Augenanlage, also den dorsalen Augenbezirk, umfaßt und in diesem noch Linsenpotenz liegt (WACHS 1920 a, 152 ff.). — 3. Die dritte Möglichkeit verdanken wir phylogenetischen Betrachtungen (SCHIMKEWITSCH 1902 b, 49—50). Angenommen wird, daß dem jetzigen Becherauge mit epidermaler Linse ein Blasenauge vorausgegangen ist, in dem wie jetzt noch beim Parietalauge die distale Wand der primären Augenblase zur Linse sich differenziert und die proximale das Sinnesepithel gebildet hat (Abb. 37 a). Bei seiner Umwandlung in das Becherauge wurde das ventrale Epithel ähnlich wie in der Normalentwicklung eingestülpt, und die periphere Linsenwand kam dabei an den dorsalen Rand des Bechers (Abb. 37 b). Beim nächsten Schritt wurde dann eine Linse aus der Epidermis gewonnen und die primäre nicht mehr ausgebildet; ihr Material wurde vielmehr zum oberen Irisrand des Becherauges (Abb. 37 c), behält aber, wie die Regeneration beweisen soll, die Linsenpotenz. — 4. Die Lokalisation der Linsenpotenz geht zurück auf die bei verschiedenen Tieren festgestellte Disposition

des oberen Irisrandes, Anhänge (Umbraculum dorsale) auszubilden, welche gewisse Ähnlichkeiten mit den frühen Stadien der Linsenregeneration aufweisen sollen (TRETJAKOFF 1913, 558ff., 568). — Die Frage läßt sich wahrscheinlich in folgender Weise weiter untersuchen. Nach den S. 237 berichteten Feststellungen von BECKWITH (1927) und SATO (unveröffentlicht) entwickelt die um 180° gedrehte primäre Augenblase ihre fetale Augenspalte ortsgemäß ventral. Solche Augen müssen ihre Linse dorsal regenerieren, wenn die fetale Augenspalte an der Lokalisation der Linsenpotenz schuld ist, ventral, wenn andere Ursachen zugrunde liegen. Das Experiment ist im Gang, ich zweifle an seinem Ausgang zugunsten der fetalen Augenspalte nicht; doch würde ich mich freuen, wenn es — wie so oft — durch ein anderes Ergebnis überraschte.

Die Verzögerung der Publikation des Manuskripts macht es möglich, bei der Korrektur die Ergebnisse der von Herrn Dr. SATO ausgeführten Untersuchung noch einzufügen. Die um 180° gedrehte primäre Augenblase regenerierte nach ortsgemäß ventral ausgebildeter fetaler Augenspalte ihre Linse dorsal, also am präsumptiven ventralen Irisrand. Dies beweist, daß die fetale Augenspalte lokalisierend wirkt. Untersucht man nun in den gedrehten, mit ortsgemäßen fetalen Augenspalten versehenen Augen die Linsenpotenz der einzelnen Irisbezirke nach der S. 320 mitgeteilten Methode der Transplantation des Irissechstel in die hintere Augenkammer eines entlinsten Auges, so findet man überraschenderweise, daß die Transplantate nur geringe Regenerationsfähigkeit und nur ein schwaches Potenzgefälle von dorsal nach ventral aufweisen. Wenn man von der Möglichkeit absieht, daß dabei die Regenerationsfähigkeit durch die zweifache Operation verringert wurde, was zur Zeit genauer geprüft wird, so kommt man vorläufig zu folgender Auffassung. In der primären Augenblase besteht schon ein Gefälle der Regenerationsfähigkeit von dorsal nach ventral. Es sinkt, wie die dorsale Linsenregeneration der gedrehten primären Augenblase zeigt, ventral nicht bis auf 0. Im gedrehten Auge unterdrückt die fetale Augenspalte die Potenz am einstigen dorsalen, nunmehr ventralen Bezirk, läßt aber die mäßig große Potenz am einstigen ventralen, nunmehr dorsalen Rand bestehen; dadurch wird die Regenerationsfähigkeit allgemein verringert und das Gefälle von dorsal nach ventral stark abgeflacht. Nach dieser Auffassung wird also die Lokalisation der Linsenregeneration verursacht 1. durch ein (vorläufig) dorsoventral gerichtetes Potenzgefälle in der primären Augenblase und 2. durch die fetale Augenspalte, welche im normalen Fall die Linsenpotenz ventral unterdrückt.

Die Frage nach den Ursachen des (noch nicht ganz sicheren) primären Potenzgefälles läßt sich schwer beantworten. Neben den oben gekennzeichneten Erklärungen von WACHS und SCHIMKEWITSCH besteht die Möglichkeit, daß es direkt oder indirekt auf dieselben Ursachen zurückgeht, welche die Bilateralität der Augendoppelanlage, die Augenbezirke

und die fetale Augenspalte bestimmen. Die Möglichkeit von TRETJAKOFF ist recht unwahrscheinlich, da ja der untere Irisrand in der Ausbildung des Umbraculum ventrale und seiner Homologa ähnliche Fähigkeiten wie der dorsale zeigt, die Ausbildung der Anhänge also die Annahme einer Differenz zwischen dem dorsalen und ventralen Irisrand nicht stützt. Die von WOLFF (1895, 389) geäußerte Ansicht, daß den Organismus, wenn er die Linse am dorsalen Irisrand bildet, Gründe der Zweckmäßigkeit bestimmen, muß von analytisch arbeitenden Forschern zurückgestellt werden.

6. Die Ursachen der Linsenregeneration.

Mit der Entfernung der Linse aus dem Augapfel wird der Pupillarraum frei; es fällt der Druck der Linse auf die Iris und die Bulbusausfüllung weg, und es fehlen fernerhin die Stoffwechselprodukte bzw. die Sekretion der Linse. Auch werden bei der Entfernung der Linse die Iris und ihre benachbarten Teile mehr oder weniger gereizt, alteriert oder lädiert. Alle diese Veränderungen können einzeln oder zusammen genommen an der Auslösung der Regeneration schuld sein. Ihre Bedeutung ist mit vielen Experimenten untersucht und reichlich diskutiert worden. Die Frage ist von allgemeiner Wichtigkeit, da sie die Auslösung der regenerativen Vorgänge überhaupt an einem klassischen Objekt beleuchtet.

a) Die Bedeutung des Läsionsreizes.

Bei dem Herausnehmen der Linse, besonders durch die vordere Augenkammer, läßt es sich nicht vermeiden, daß die Iris gereizt wird. Die Frage ist, ob wir in diesem Reiz (Läsions- oder Alterationsreiz FISCHELS) die auslösende Ursache erblicken können. FISCHER vertritt hauptsächlich diese Auffassung (1900 a, 188; 1921, 459). Er macht dafür geltend, daß Alterationsstelle und Regenerationsstelle zusammenfallen (1900 a, 84; 1903 a, 106, 108), wobei er speziell die Entwicklung der Lentoide im Auge hat (1903 a, 39), und daß nach der Entfernung der Linse und der Verletzung des oberen Irisrandes die Linse an der verletzten Stelle auftritt (1900 a, 149). Seine Argumente scheinen mir freilich nicht stichhaltig, denn was für die Lentoide gelten mag, braucht nicht für die normale Linse zu gelten, und die Regeneration am beschädigten oberen Irisrand läßt sich durch die dort sehr starke Linsenpotenz verstehen. Gegen seine Auffassung sind weiterhin folgende Tatsachen geltend gemacht worden. Die optimal sorgfältige Entfernung der Linse mit Glasnadel und Haarschlinge (WACHS 1914, 392, 403) beeinträchtigte die Regelmäßigkeit der Regeneration nicht. Die Entfernung nach hinten durch den Glaskörper und einen Schnitt in der proximalen Bulbuswand (WOLFF, 1901, 330; 1903, 2) ließ das Regenerat nicht an der Retinawunde, sondern wie gewöhnlich am oberen Irisrand entstehen. Nach Linsenentfernung und absichtlicher Verletzung der

oberen Iris geht die Regeneration langsamer als normal vonstatten (BRACHET et BENOIT 1899, 289; WACHS 1914, 436). Wird die Linse im Auge gelassen und die obere Iris mehr oder weniger stark verletzt, so zeigt diese nicht einmal die einleitenden Vorgänge der Linsenregeneration (WOLFF 1903, 5). Und schließlich läßt sich noch geltend machen, daß Augen, die nie eine Linse gehabt haben, auch regenerieren können (BECKWITH 1927, 245). Allerdings ist hier der Regenerationsablauf etwas anders.

Einen besonderen Modus der Alterationswirkung hat UHLENHUTH (1919, 1920) vertreten. Er gründet seine Anschauung auf die Beobachtung, daß Irisstücke, in flüssigen Medien gezüchtet, ihr Pigment abgeben, in festen Medien jedoch nicht. Bei der Untersuchung der Linsenregeneration findet er, daß eine bindegewebige Membran das Auge innen auskleidet und, was allerdings nicht sicher nachgewiesen werden konnte, die Iris als Irissack umgreift. Wird die Linse entfernt, so zerreißt nach UHLENHUTH der Irissack, und die Iriszellen kommen in Berührung mit dem Humor aqueus. Das flüssige Medium veranlaßt sie nun, ihr Pigment abzugeben, wodurch der Anstoß zur Zellteilung und weiteren Regeneration gegeben ist. Diese Auffassung ist, trotzdem sie imstande wäre, manche Resultate zu erklären, abzulehnen (WACHS 1920 a, 137; FISCHEL 1921, 455 ff.; PETERSEN 1924, 650). Folgende Argumente können geltend gemacht werden: Der Irissack ist nicht nachzuweisen (FISCHEL 1921, 457; ALBERTI 1922, 372). Die Depigmentierung der Zellen ist nicht ein chemisch-physikalischer Prozeß, wie UHLENHUTH annimmt, sondern eine aktive Leistung der Zellen; denn durch Röntgenbestrahlung der regenerierenden Iris läßt sie sich verhindern (POLITZER 1929 b, 43). Wird eine Linse herausgenommen und wieder eingesetzt, so unterbleibt bei guter Einheilung die Regeneration (WACHS 1920 a, 137). Wird die Linse in die hintere Augenkammer verlagert, so entsteht im allgemeinen kein Regenerat (FISCHEL 1921, 458). Irisstücke im Glaskörper bilden sich nicht ganz zur Linse um, sondern nur am Rande entsteht ein Regenerat (WACHS 1920 a, 137). Sie depigmentieren sich nicht immer, besonders wenn sie keine Linse bilden (Exp. WACHS, SATO 1930). Mit der Fähigkeit zur Depigmentierung und Zellteilung ist noch nicht die Fähigkeit zur Organbildung, d. h. Linsenbildung, gewonnen (PETERSEN 1924, 651)¹.

Nach allem ergibt sich kein bestimmter Anhaltspunkt, daß die Alteration der Iris zur Linsenregeneration notwendig ist; man wird im Gegenteil glauben, daß die Iris auch ohne Alteration regenerieren kann; jedenfalls wird man sie nicht als wichtigsten Auslösefaktor betrachten. Damit ist aber nicht ausgeschlossen, daß sie andere Faktoren unterstützt.

¹ Nach einer brieflichen Mitteilung hat UHLENHUTH selbst diese Auffassung des Mechanismus der Linsenregeneration aufgegeben.

b) *Die Bedeutung des Raums und des Drucks.*

Zur Beurteilung der Bedeutung der Raum- und Druckfreiheit sind zwei Experimentgruppen erforderlich, nämlich die Verlagerung der Linse und ihr Ersatz durch ein fremdes Stück. — *Verlagerungen der Linse in den Glaskörperraum* sind von FISCHEL (1898, 379; 1900 a, 83; 1903 a, 53) und WACHS (1914, 413) ausgeführt worden. Die Versuche von FISCHEL hatten in einem Falle ein positives Ergebnis, dem man aber keine volle Beweiskraft zuschreiben kann; bei WACHS sind sie nicht gelungen. Ähnliche Versuche von WACHS



Abb. 38. Auslösung der Linsenregeneration. Larve von *Triton taeniatus*. Querschnitt durch Auge, dem nach Exstirpation seiner Linse eine kleine eingesetzt war (210×). Implantatlinse verhindert die Regeneration nicht, am oberen Irisrand ein Linsensäckchen; Druck oder Sekretion der Implantatlinse nicht genügend. (Vgl. Abb. 46, S. 348.) (WACHS 1914.)

(1914, 406), bei denen die normale Linse durch eine zu kleine artgleiche ersetzt wurde, zeigten keine Regeneration, wenn die Linse gut einheilte, jedoch Ansätze zur Regeneration, wenn sie nicht genau in der Pupille lag (Abb. 38). — *Der Ersatz der Linse durch fremdes Material* wurde in verschiedener Weise durchgeführt. FISCHEL (1903 a, 67—84) implantierte Brotkügelchen, Kartoffelstückchen und Corneateile und WACHS (1914, 411) fixierte (und paraffinierte) Linsen. Beide Versuchsreihen ergaben kein klares Resultat, da es nicht möglich ist, die Verlagerung, Deformation und Zersetzung des Implantats zu verhindern. Es bildeten sich meist Regenerate, die aber Hemmungen und Deformationen aufwiesen. In

einem Fall von WACHS (1914, 411) lag das Implantat 7 Tage in guter Orientierung, dann zersetzte es sich; 10 Tage nach der Operation fixiert, zeigte das Auge nur ein schwaches Regenerat. Das spricht, wie auch die sonstigen Ergebnisse, für eine gewisse Hemmung der Regeneration. Beide Autoren maßen der Raum- und Druckfreiheit einige Bedeutung bei, ohne sie jedoch für die Auslösung der Regeneration verantwortlich zu machen (FISCHEL 1903 a, 105; WACHS 1914, 414; 1919 a, 709). Den Druckverhältnissen wird von REINKE (1906, 266 bis 268) unter etwas anderem Gesichtswinkel große Bedeutung bei der Auslösung der Regeneration beigemessen. Nach ihm werden mit dem Her-

ausnehmen der Linse nacheinander die Säftezirkulation im Auge gestört, die Gefäßwandungen alteriert, Hyperämie in der Iris verursacht und eine lokale Steigerung des Lymphdrucks herbeigeführt. Die Lymphdruck-erhöhung soll dann direkt auf die Iriszellen wirken. Seine Auffassung hält er durch die oben berichteten Implantationsversuche von FISCHEL gestützt.

c) *Die Bedeutung des Fehlens der Linse. Das sekretorische Gleichgewicht zwischen Linse und Retina.*

Der Gedanke SPEMANN'S (1905, 431), daß die Retina die Linsenbildung auslöse und die Linse dann die Wirkung des Augenbeckers paralyisiere, wurde von seinem Schüler WACHS (1914, 1919a) an der Linsenregeneration durch eine Reihe von Experimenten geprüft und zur Hypothese des sekretorischen Gleichgewichts zwischen Linse und Auge ausgebaut. Nach ihr unterdrückt oder paralyisiert die anwesende Linse durch Sekretion eine Sekretion der Retina, welche beim Fehlen der Linse die Regeneration auslöst. Für die hemmende Wirkung der Linse sprechen folgende Tatsachen: 1. Ein Stückchen obere Iris regeneriert, in die hintere Kammer eines Auges mit Linse gesteckt, keine Linse (7 von 8 Fällen), im Auge ohne Linse jedoch in jedem Fall eine Linse (WACHS 1914, 433; SATO 1930, 457). 2. Wird eine große Linse durch eine kleine ersetzt, so kann die Regeneration bei guter Einpassung vollständig unterdrückt werden; bei schlechter Einpassung oder späterer Ausstoßung wird sie gehemmt (WACHS 1914, 404 ff). Die auslösende Wirkung der Retina ergibt sich aus folgendem: 3. Obere Iris, in das Labyrinth eines anderen Embryo verpflanzt, regeneriert keine Linse, wenn sie keine Retina enthält (5 Fälle), häufig jedoch eine solche, wenn Retina mit verpflanzt wurde (2 bzw. 6 von 9 Fällen, WACHS 1914, 423—425). 4. Wird die ganze Retina und die Linse entfernt, so regeneriert zuerst die Retina und dann die Linse (WACHS 1920b). — Gegen die Auffassung lassen sich eine Anzahl von Bedenken geltend machen, die aber nicht allzuschwer wiegen. Eine Schwäche der Beweisführung liegt in dem kleinen Zahlenmaterial des dritten Experiments, bei dem nur 2 klar positive Fälle erhalten worden sind und die übrigen 4 vielleicht Lentoide der Retina darstellen. UHLENHUTH (1919, 554, 559) lehnt daher die Sekretionshypothese zugunsten seiner eigenen ab, was aber zu weit geht, da ja auch die anderen Experimente vorliegen. Doch wäre immerhin eine breitere Beweisbasis für die Retinawirkung erwünscht. Auch WACHS (1920 a, 142) hält die Beweisbasis noch für zu schmal. Die Anwesenheit einer Linse verhindert offenbar nicht in jedem Fall die Regeneration; so hat FISCHEL (1898, 379; 1900 a, 83; 1903 a, 53 ff.) bei der Verlagerung der Linse in den Glaskörper eine Regeneration beobachtet, die allerdings von ihm selbst nicht für einwandfrei gehalten wird. Dasselbe Experiment ist WACHS (1914, 412 ff.) mißlungen, und PETERSEN (1921, 242) erhält bei *Rana fusca* ein Linsen-

regenerat an einem dorsalen Einschnitt in den Bulbus, der durch ein Stück fremdes Gewebe offen gehalten wurde. Hier wird man mit WACHS (1920 a, 143) geltend machen können, daß durch das fremde Gewebe das Gleichgewicht zugunsten der Retina zerstört wurde. Ferner regeneriert nicht jeder Augenbecher, dem die Linse fehlt; ihre Abwesenheit wirkt also nicht in jedem Fall. Dies wird besonders häufig in den Augen beobachtet, denen von Anfang an die Linse gefehlt hat (z. B. WOLFF 1901, 327; BECKWITH 1927, 245); selten ist es dagegen in den erst später der Linse beraubten Augen. Sicher ist es nicht abwegig anzunehmen, daß entweder die Retina nicht voll funktioniert oder die Iris nicht richtig reagiert hat. Aus der gleichzeitigen Entstehung zweier Linsen bzw. eines Regenerats und Lentoiden (FISCHEL 1900 a, 155) entstehen der Hypothese kaum Schwierigkeiten. — Nach allem wird man zu der Auffassung gelangen, daß die Gegenargumente die Beweiskraft der WACHSSchen Experimente nicht aufheben.

d) Die Leistung, Wirkungsweise und Art des Retinafaktors.

Wenn wir im folgenden die Wirkung der Retina bei der Auslösung der Linsenregeneration als gegeben annehmen und sie zudem hypothetisch auf denselben Faktor bzw. dasselbe Mittel zurückführen das auch sonst in der Retina wirksam ist, dann lassen sich über sie folgende Aussagen machen:

aa) Sie ist nicht lokalisierend. Der Ort, in dem das Regenerat entsteht, wird, wie S. 319 besprochen, von der Verbreitung der Linsenpotenz im Auge bestimmt.

bb) Bestimmt sie die Art des Geschehens oder ist sie nur auslösend? In früheren Abschnitten (S. 233, 267) wurde diese Frage dadurch gelöst, daß die verschiedenen möglichen Leistungen des reagierenden Materials zur Zeit der Operation betrachtet wurden; waren dies mehrere, so mußte angenommen werden, daß der zutretende Faktor die Art des Geschehens bestimmt. Bei der Linsenregeneration wissen wir zu wenig über den Potenzenschatz der oberen Iris. Besteht neben ihren normalen Leistungen unter den im Auge vorliegenden Bedingungen nur die Fähigkeit, Linse zu bilden, so ist es möglich, daß die Retina nur auslösend wirkt und daß damit viele andere Reize, wenn nicht überhaupt alle, dasselbe leisten. Sind jedoch mehrere Bildungsmöglichkeiten vorhanden, so müssen wir annehmen, daß die Retinasekretion die Art des Geschehens bestimmt, sie also dem Irismaterial das Stichwort „Linse“ gibt. Möglich ist ferner, daß die Iris nur noch die Potenz Linse besitzt, der Augenbecher aber außerdem Linse anordnet. Für die Beurteilung bzw. Untersuchung dieser Fragen gibt folgender schon erwähnte Befund einen gewissen Anhaltspunkt. Bei der Transplantation von oberer Iris mit einem Retinafragment in das Labyrinth konnte WACHS (1914, 429) in einem einzelnen noch etwas zweifelhaften Fall feststellen, daß eine Linse

in einem aus der Epidermiswunde neben dem Implantat sprossenden Zapfen gebildet wurde. Wenn sich dies bestätigen sollte, so muß wohl die Fähigkeit des alten Augenbeckers, Linse zu induzieren, also die Art des Geschehens zu bestimmen, angenommen werden.

cc) **Sie bestimmt wahrscheinlich nicht die Größe der ersten Anlage des Linsenregenerats.** Dies wird durch die Erfahrung wahrscheinlich gemacht, daß die Größe der jungen und gleichalten Regenerate häufig recht verschieden ist. Wahrscheinlich sind für die Größe der ersten Anlage besondere Verhältnisse an der Iris maßgebend.

dd) **Sie bestimmt offenbar nicht, mindestens nicht allein, die Geschwindigkeit der Regeneration.** Denn bei dem schon mehrmals erwähnten Versuch von SATO (1930, 489), bei dem obere Iris vom schnell regenerierenden *Triton* in das entlinste Auge des langsam regenerierenden Salamander implantiert wurde, hat das Implantat seine Regenerationsgeschwindigkeit nicht, bzw. nicht auf die beim Salamander übliche Rate, reduziert. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß hier ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie beim Wachstum des Auges und der Linse, das S. 344 besonders besprochen wird.

ee) **Sie ist von Einfluß auf die Polarität der Linse.** Sowohl bei den normalen Regeneraten als auch bei den aus losen Irisstücken in der hinteren Augenkammer entstandenen macht man im allgemeinen die Erfahrung, daß die Linsen- und Augenachse ungefähr zusammenfallen. Dies könnte durch die Wirkung der halbkugeligen Retina oder durch die Disposition der beiden Epithelblätter oder schließlich durch beides zusammen bewirkt werden. Eine spezielle Untersuchung besonders auch der Irisfragmente und ihrer Linsen liegt noch nicht vor. Für den Einfluß der Retina spricht, daß die Regel auch für die Linsen der Irisstücke in der hinteren Augenkammer gilt; denn wenn man von der Möglichkeit absieht, daß die Irisstücke sich selbständig orientieren, ist es wahrscheinlich, daß die Lage der Irisfragmente häufig abnorm ist. Die Ausnahmen bei diesem Experiment (z. B. WACHS 1914, Tafel VII, Abb. 42 und SATO 1930, Abb. 19 c, S. 470) bestätigen nur die Regel, da sie gegen den Augenhintergrund mehr oder weniger durch das Irisfragment gedeckt sind und ihr proximale Pol gegen den nicht verdeckten Augenhintergrund zeigt. OGAWA (1921, 405) vermutet, daß die Retina und Iris gemeinsam die Richtung der Linsenachse bestimmen, da er bei Linsenregeneraten an umgeschlagenen Irisrändern gelegentlich abnorm orientierte Achsen trifft. Da sich jedoch die Richtung der Retinawirkung schwer genau bestimmen läßt, scheint mir der Schluß nicht bindend.

ff) **Die Wirkung ist keine mechanische, sie geht frei durch den Glaskörper.** Denn Stücke der oberen Iris in der hinteren Augenkammer regenerieren ja eine Linse, auch wenn sie ohne Zusammenhang mit der Retina oder Iris des Wirts sind (WACHS 1914, 435; SATO 1930). Damit ist nicht ausgeschlossen, daß ihre Wirkung besser ist, wenn eine direkte Ver-

bindung besteht. Ergebnisse von OGAWA (1921, 405, *Diemyctilus*) scheinen darauf hinzudeuten. Er findet bei Stücken der oberen Iris in der Augenhöhle keine Regeneration (anders als WACHS und SATO), dagegen häufig Regenerate, wenn sie in die Retina transplantiert wurden. Man wird aber immerhin in Betracht ziehen müssen, daß bei SATO das normale Regenerat und das am freien Implantat gleich gut entwickelt sind. — Eine Modifikation der Wirkungsweise wird man erwarten, wenn der Ort der Reaktion und der Ort der Bildung des Wirkungsfaktors zusammenfallen. Dies ist offensichtlich der Fall bei den Lentoiden FISCHELs in der pars optica retinae. Nach FISCHEL (1903 a, 27, 39) entstehen die Lentoide an den gefalteten oder lädierten Stellen der Retina. Ob hier dieselben Zellen, welche die Lentoide bilden, auch den Wirkungsfaktor produzieren oder ob dies in der Nachbarschaft geschieht, wird sich kaum beantworten lassen, ist auch nur von untergeordneter Bedeutung. Der Annahme der sekretorischen Gleichgewichtshypothese bereitet der Nachweis der Lentoide meines Erachtens keine Schwierigkeiten. WERBER (1918, 243) gründet jedoch auf ihn die Anschauung, daß nach der Läsion die obere Iris selbst den Auslösungsfaktor (Enzym) bilde und reagiere.

gg) **Die Wirkung wird nicht durch das Körpergewebe und das Blut übertragen.** Werden Stücke der oberen Iris in das Labyrinth transplantiert und außerdem die Linse eines Auges entfernt, so liefert das Irisstück trotz des im Auge wirksamen Regenerationsreizes keine Linse (WACHS 1914, 427).

hh) **Die Wirkungsfähigkeit ist eine dauernde.** Dies gilt mindestens für die Mehrzahl der Urodelen, die ja ihr ganzes Leben regenerieren können. Doch ist damit zu rechnen, daß die Wirkungsfähigkeit mit dem Alter abnimmt, wahrscheinlich in verschiedenem Maße bei den verschiedenen Formen. Bislang noch zweifelhaft ist, ob der wirkende Faktor im Auge dauernd vorhanden ist oder nur nach der Linsenentnahme auftritt.

ii) **Der wirkende Faktor ist wahrscheinlich nicht artspezifisch.** Darauf deutet ein erst kurz mitgeteiltes Experiment von SATO (1930, 485) hin. In dem entlinsten Auge von *Salamandra maculosa* regeneriert auch die obere Iris von *Triton*. Die Ausführung weiterer Kombinationen wird hier noch Antwort auf manche Fragen geben.

Im Hinblick auf die angeführten Tatsachen wird man sich der Annahme der anderen Forscher (WACHS 1914; 1920 c, 22; WERBER 1918, 243 u. a.) gerne anschließen, daß der wirkende Faktor der Retina bei der Linsenregeneration chemischer Natur sei. Wiederholt sei jedoch, daß die Beweisbasis für die Auslösungswirkung der Retina noch nicht die wünschenswerte Breite besitzt. Ehe man in der Analyse weiterschreitet, wird man praktischerweise diese erst ergänzen. Für die Beurteilung der Organspezifität liegen noch keine Tatsachen vor.

e) Die Reaktionsfähigkeit des oberen Irisrandes.

Was oben unter Ziffer hh) über die Dauer und den Grad der Wirkungsfähigkeit gesagt wurde, gilt auch für die Dauer und den Grad der Reaktionsfähigkeit. Spezielle Untersuchungen liegen noch nicht vor. Daß aber manches Interessante zu erwarten ist, zeigen folgende Befunde von SATO (1930, 485). Ein Stück obere Iris von *Triton* und *Salamandra* in das langsam regenerierende entlinste Auge von *Salamandra* gesteckt, beschleunigt die Regeneration an der oberen Iris des Wirts sehr beträchtlich. Auch verläuft sie schneller, wenn die Linse beiderseits exstirpiert wird.

f) Die Art des paralyisierenden Linsenfaktors.

Wie die Retinawirkung wird man auch den paralyisierenden Linsenfaktor mit SPEMANN und WACHS hypothetisch für chemisch halten. Er könnte durch das organspezifische Eiweiß der Linse oder durch die Stoffwechselprodukte derselben oder durch einen besonders als Antikörper produzierten Stoff repräsentiert werden. Das erste scheint aber nicht der Fall zu sein, da KOBAYASHI (1926 b) durch die subkutane und intraperitoneale Injektion artgleicher Linsenemulsion bei *Diemyctilus* die Linsenregeneration nicht beeinflussen konnte.

7. Mehrfache und vereinigte Linsen.

Mehrfach ist von den Autoren über die Regeneration von mehreren Linsen in einem Auge berichtet worden. Experimentell werden sie mit Regelmäßigkeit erzielt, wenn ein Stück des oberen Irisrands in das entlinste Auge eingepflanzt wird; dann bildet der obere Irisrand des Wirtsauges und das Implantat je eine Linse (WACHS 1914, 421, 438; SATO 1930, 477). Aber auch die Spaltung der oberen Iris führt zum Ziel (BRACHET et BENOIT 1899, 289; OGAWA 1921, 401), wenn die Verheilung nicht vor der einsetzenden Regeneration erfolgt. Ja, mehrere Linsen können sogar an demselben normalen oder eingesteckten Irisrand nebeneinander oder übereinander sich bilden (FISCHEL 1898, 375; 1900 a, 108—109; 1903 a, 62; REINKE 1906, 270; SATO 1930). Dabei ist häufig die eine nur ein Lentoid. Im allgemeinen sind sie gleich alt, doch werden auch geringe Altersdifferenzen beobachtet (WACHS 1914, 438). Liegen die Linsenanlagen nahe zusammen, so können sie sich zur doppelzentrigen oder sogar einpoligen Linse vereinigen, gleichgültig ob sie auf derselben Iris oder verschiedenen entstanden sind. Die Vereinigung kann auch zur einfachen monozentrigen Linse führen. Die Abb. 39 zeigt zwei getrennte Linsen, eine doppelte und eine einfache doppelzentrige Linse, welche jeweils aus der oberen Iris des Wirtsauges (oben) und einem implantierten Stück oberer Iris entstanden sind. SPEMANN spricht unter Berücksichtigung seiner Befunde bei cyclopischen Augen von Verwachsung, wenn die Anlagen ursprünglich getrennt sind und erst im Laufe ihres expansiven

Wachstums zur Vereinigung gelangen, von Verschmelzung, wenn die beiden Anlagen von Anfang an zusammenhängend in Doppelstruktur determiniert werden (siehe bei SATO 1930, 484). Der Grad der Vereinigung hängt wohl im allgemeinen von der ursprünglichen Entfernung und dem Zeitpunkt der Vereinigung ab derart, daß je kürzer die Entfernung und je früher die Vereinigung, desto größer die Einheitlichkeit ist; immerhin wird man bei der Verschmelzung in cyclopischen Defekten auch an eine fortschreitende Trennung denken müssen, wenn die dazugehörigen Augen einen hohen Grad von Verdoppelung aufweisen bzw. sekundär gewinnen.

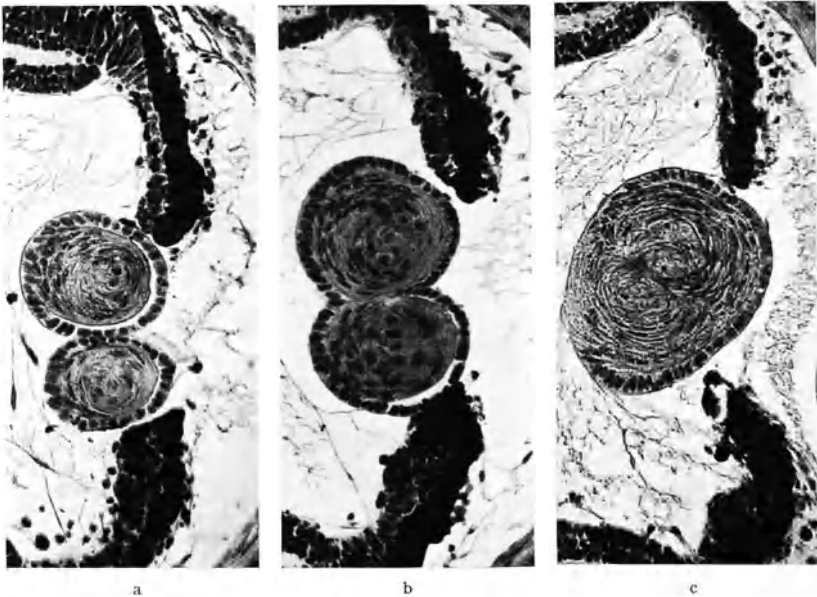


Abb. 39. Doppellinsen und ihre Vereinigung. *Triton taeniatus*, ein Stück obere Iris in ein entlinstes Auge implantiert. Linsen vom oberen Irisrand des Wirtsauges (oben) und vom Implantat (unten) regeneriert. — a 2 vollständige Linsen. — b 2 schwach verwachsene Linsen. — c 2 Linsen zur doppelzentrischen vereinigt. (SATO 1930, S. 479.)

— In den Doppellinsen sind die Achsen mit Regelmäßigkeit gleich gerichtet, was annehmen läßt, daß sie durch einen Außenfaktor, die Retina, bestimmt werden. Ob der Vereinigungsgrad und die Konvergenz der Achsen von Anfang an die gleichen gewesen sind, ist freilich nicht ganz sicher, da bei mäßig divergenten Achsen durch die Umwandlung des im spitzen Winkel liegenden Epithels in Linsenfasern und den fehlenden Nachschub vom distalen Epithelbezirk her die Vereinigung allmählich fortschreiten kann und spätestens nach dem Verbrauch des innenständigen Epithels auch eine Annäherung der proximalen Pole erfolgen muß. Für die Achsenbestimmung durch die Retina von Anfang an spricht freilich der Umstand, daß der Faserpol regelmäßig, unabhängig vom Alter,

gegen die Retina gerichtet ist. Die Doppellinsen erinnern in hohem Maße an die im Experiment verschmolzenen Seeigelkeime mit parallelgerichteter Polaritätsachse.

VI. Die Determination des Wachstums des Auges und seiner Teile.

A. Die Determination des Wachstums ganzer Augen.

Zur kausalen Analyse des Wachstums der Augen eröffnet sich ein Weg in der heteroplastischen Transplantation. Schon KOPPANYI (1923, 62) beobachtete, daß die Augen von *Triton taeniatus* auf *Salamandra maculosa* im Larvenstadium transplantiert, ihre herkunftsgemäße Wachstumsgeschwindigkeit beibehalten. Sehr eingehende Untersuchungen verdanken wir HARRISON (1925, 1929 a, b). Er tauschte bei verschiedenen *Amblystoma*-Arten (*Amblystoma tigrinum*, *punctatum*, *mexicanum* und *microstomum*) im Schwanzknospenstadium eine primäre Augenblase mit dem bedeckenden Ectoderm (= Anlage von Linse und Corneaepithel) und verfolgte das Größenwachstum der Augen. Von den verschiedenen Experimentgruppen sollen hier nur die Austauschversuche zwischen *Amblystoma punctatum* und *tigrinum* betrachtet werden, die zugleich die eindrucksvollsten sind.

Amblystoma tigrinum und *punctatum* unterscheiden sich in verschiedenen Punkten sehr wesentlich (siehe MANGOLD Determinationsproblem II, S. 390), von denen hier das Wachstum besonders interessiert. Es ist von HARRISON (1929a) nach eigenen Versuchen und solchen seiner Schüler TWITTY und SCHWIND in der Abb. 40 graphisch dargestellt worden, wobei die Körperlänge maßgebend war. Auf der Abszisse sind die Tage der Beobachtung nach der Operation und auf der Ordinate die Körperlänge in Millimetern eingetragen. Die Kurven umfassen nur die larvale Periode der Tiere, sie sind bei *Amblystoma punctatum* (A, B, C) wesentlich kürzer als bei *Amblystoma tigrinum* (D, E, F), da *Amblystoma punctatum* sehr viel kleiner metamorphosiert als *Amblystoma tigrinum*. Für jede Art sind drei Kurven gegeben, die von drei verschiedenen Versuchsserien stammen und drei verschiedenen Fütterungsquantitäten entsprechen. Die Kurven A, B, C zeigen das Wachstum von *Amblystoma punctatum*, D, E, F die von *Amblystoma tigrinum* jeweils bei mäßiger (A, D), guter (B, E) und maximaler (C, F) Fütterung. Bei maximaler Fütterung wird jedem Tier so viel geboten, wie es haben will. Alle drei Ernährungsstufen sind besser als die natürlichen. Unter den günstigsten Ernährungsbedingungen wächst *Amblystoma tigrinum* nahezu doppelt so schnell wie *Amblystoma punctatum*. Wird das Futter weniger reichlich geboten, so wachsen beide Arten langsamer; *Amblystoma tigrinum* wird aber relativ mehr betroffen als *Amblystoma punctatum*. Die Augen wachsen ungefähr entsprechend der Körperlänge, bzw. etwas langsamer. Im

Interesse des leichteren Verständnisses wird künftig die schnell wachsende *Amblystoma tigrinum* groß geschrieben (*Tigr.*), die langsam wachsende *Amblystoma punctatum* klein (*punct.*).

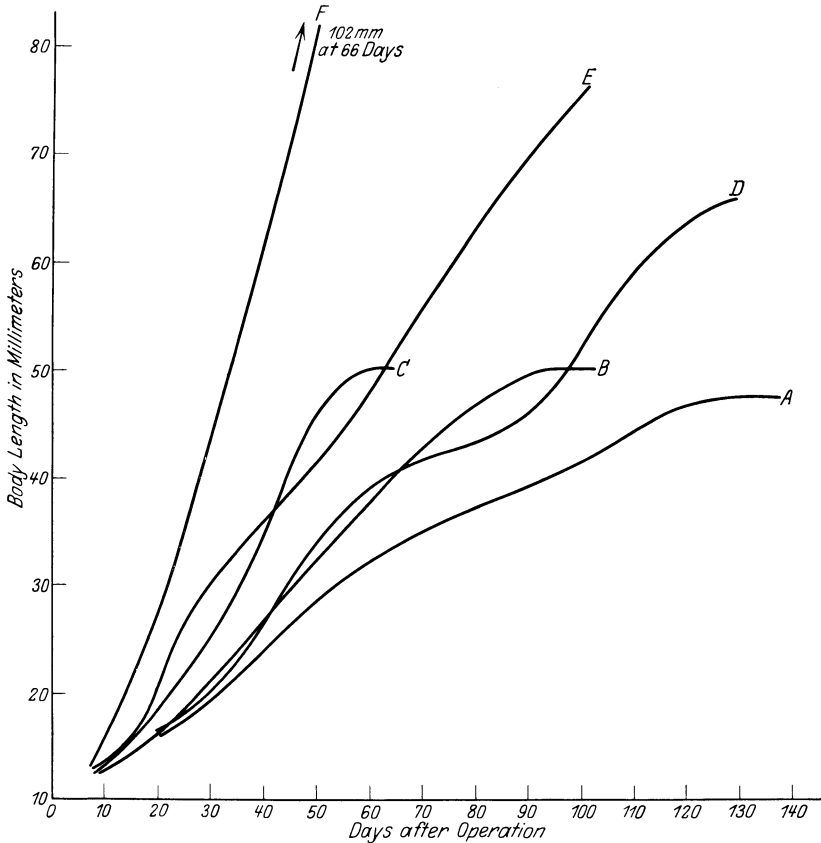


Abb. 40. Wachstum von *Amblystoma punctatum* (A B C) und *Amblystoma tigrinum* (D E F) in verschiedenen Zuchten mit verschieden starker Fütterung; mäßig (A D), gut (B E) und maximal (C F) gefüttert. Stets wächst *tigrinum* beträchtlich schneller als *punctatum*, doch leidet *tigrinum* unter geringerer Fütterung mehr als *punctatum*. (HARRISON 1929 a, S. 9.)

I. Die Determination der Wachstumsgeschwindigkeit durch inhärente Faktoren.

Werden die Augen bei optimaler Fütterung getauscht, so wachsen sie herkunftsgemäß; das *Tigr.*-Auge auf *punct.* wird also ungefähr doppelt so groß und umgekehrt das *punct.*-Auge auf *Tigr.* ungefähr halb so groß wie das Wirtsaug (HARRISON 1929a; TWITTY und SCHWIND, nach HARRISON 1929a). In diesem Fall wird also die Wachstumsgeschwindigkeit ganz von inhärenten Faktoren bestimmt. Sie ist genetisch festgelegt. — Im Einklang mit diesen Beobachtungen HARRISONs über das Wachstumsmaß der transplantierten Augen stehen Feststellungen von BURNS (1925,

1929), TWITTY und SCHWIND (1928) und STONE (1930). BURNS brachte zwei ganze Larven von *punct.* und *Tigr.* homoplastisch und heteroplastisch in pariabiotische Verwachsung und beobachtete, daß in der heteroplastischen Doppellarve zur Zeit der Metamorphose des *punct.*-Partners der *Tigr.*-Partner ungefähr doppelt so groß war wie der *punct.*-Partner und ebenso ihre Organe. STONE (1930) tauschte die Augäpfel bei 24 mm langen Larven von *Amblystoma punctatum* und *Tigrinum* und verfolgte unter anderem ihr Wachstum über die Metamorphose hinaus. Da die Versuche HARRISONS noch nicht bis zum voll ausgewachsenen Stadium durchgeführt sind, ist noch unsicher, welche Größe die Augen im ausgewachsenen Zustand, in dem *punct.* etwa halb so groß wie *Tigr.* ist, annehmen werden. Wenn die Augen sich stets herkunftsgemäß verhalten, also nicht nur die Wachstumsgeschwindigkeit, sondern auch die Endgröße durch inhärente Faktoren bestimmt sind, so muß das *Tigr.*-Auge doppelt so groß bleiben wie das *punct.*-Auge. Macht sich aber ein Einfluß des Wirts geltend, was ja mit der Verknorpelung des Schädels und der Orbita nicht unwahrscheinlich ist, so darf das *Tigr.*-Auge auf *punct.* seine normale Größe nicht erreichen, das *punct.*-Auge muß aber auf *Tigr.* über seine normale Größe hinauswachsen. Bis jetzt wissen wir also, daß die Wachstumsgeschwindigkeit durch Faktoren in der Augenanlage bestimmt wird.

2. Die Beeinflussung der inhärenten

Wachstumsgeschwindigkeit durch Faktoren im Wirt.

Führt man aber den Austausch der Augenblasen, wie bei HARRISON meist geschehen, nicht bei optimaler, sondern nur bei mäßiger oder guter Fütterung durch, so ergibt sich eine interessante Komplikation, welche beweist, daß auch die Wachstumsgeschwindigkeit schon im larvalen Zustand durch Faktoren im Wirt beeinflußt werden kann. Diese Versuche hatten folgende Ergebnisse. — Das *Tigr.*-Auge ist bei der Transplantation kleiner als das von *punct.* Auf *punct.* wächst es jedoch schnell heran, wird dem normalen *punct.*-Auge gleich, überholt es, bis sein Durchmesser ungefähr 1,8mal so groß ist wie der des *punct.*-Auges.

$$(\text{Augenindex} = \frac{\text{Durchmesser des implantierten Auges}}{\text{Durchmesser des normalen Wirtsauges}} = \frac{1,8}{1} \text{ oder } 1,8).$$

Dies zeigt Abb. 41 a. Die *punct.*-Larve hat rechts das implantierte *Tigr.*-Auge und links ein normales *punct.*-Auge. — Das Auge von *punct.* in *Tigr.* ist ursprünglich größer als das *Tigr.*-Auge, bleibt aber bald im Wachstum zurück und ist gegen Ende der Larvenperiode linear gemessen nur 0,64 (Augenindex) mal so groß wie dieses. Abb. 41 b zeigt den *Tigr.*-Partner zu der obenerwähnten *punct.*-Larve a. Rechts hat er das *punct.*-Auge, links sein normales *Tigr.*-Auge. Dem Verhältnis der Augendurchmesser entspricht in beiden Kombinationen das Verhältnis der Linsendurchmesser (Linsenindex). — Bei diesen unter mäßiger, bzw. guter

Fütterung gehaltenen Tieren zeigt sich überraschenderweise, daß das verpflanzte *Tigr.*-Auge (Abb. 41 a rechts) im gleichen Zeitraum wesentlich größer geworden ist als das normale *Tigr.*-Auge des Spenders (Abb. 41 b links). Es hat sich also im Hinblick auf seine Größe weder her-

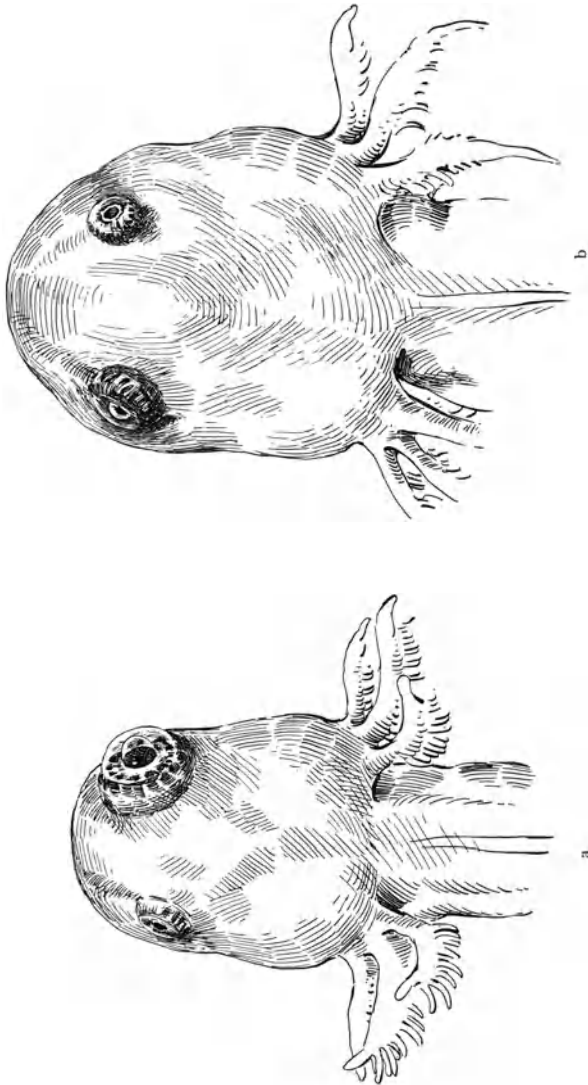


Abb. 41. Wachstum des Auges. Austausch der rechten primären Augenblase mit bedeckendem Ectoderm im Schwanzknospenstadium zwischen *Amblystoma punctatum* (a) und *Amblystoma tigrinum* (b) 49 Tage nach Operation. *Tigr.*-Auge in *punct.* (a, rechts) > ortsgemäß (a, links) und > herkunftsgemäß (b, links) < ortsgemäß (b, links) und ungefähr = herkunftsgemäß (a, links). (HARRISON 1929 a.)

kunftsgemäß noch ortsgemäß entwickelt. Sein Wachstum muß also eine Resultante von Faktoren im Auge selbst (*G*) und solcher im Wirt (*R*) sein. Die Natur von *R* war anfangs recht zweifelhaft. Bei der Deutung entsprechender Ergebnisse an Extremitäten (HARRISON 1925, siehe

MANGOLD Determinationsproblem II, S. 388 ff. und MANGOLD 1929 d, S. 1941) wurde angenommen, daß er komplexer Natur sei und zum Teil dem innersekretorischen System angehöre. Nachdem aber von TWITTY und SCHWIND das schon mitgeteilte Resultat vorliegt, daß bei optimaler Ernährung das Augenwachstum herkunftsgemäß verläuft, ist sicher, daß der Faktor *R* durch die Ernährung bedingt ist. Das *Tigr.*-Transplantat braucht zum normalen Wachstum ein hohes Ernährungsniveau. Bei

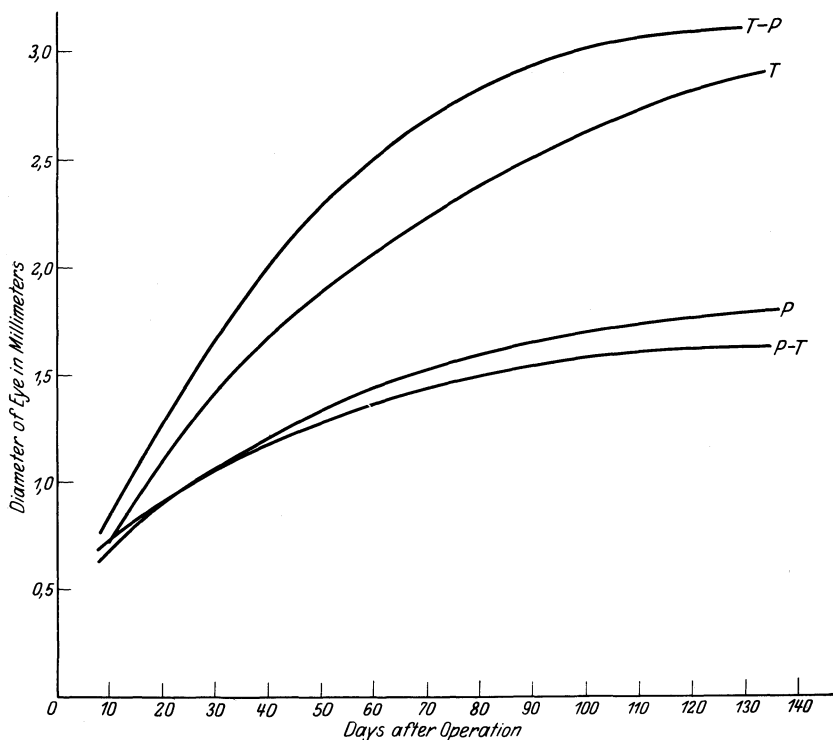


Abb. 42. Graphische Darstellung des Wachstums der Augen von *Amblystoma punctatum* und *Amblystoma tigrinum*. — *P* normales Auge von *Amblystoma punctatum*, *T* normales Auge von *Amblystoma tigrinum*. *P—T* Auge von *Ambl. punct.* in *Ambl. tigr.* implantiert. *T—P* Auge von *Ambl. tigr.* in *Ambl. punct.* Operation im Schwanzknospenstadium bei mäßiger bis guter Fütterung. (HARRISON 1929 a.)

gleichartiger mäßiger bzw. guter Fütterung ist dies im *punct.*-Wirt besser als im *Tigr.* Das Transplantat wächst also im fremden *punct.*-Material besser als im eigenen. Umgekehrt ist das *punct.*-Transplantat nicht so empfindlich; es wächst auch im mäßig ernährten *Tigr.* herkunftsgemäß. Man vergleiche dazu das linke Auge der Abb. 41 a und das rechte der Abb. 41 b. Innersekretorische Faktoren, denen bei der Deutung entsprechender Versuche an der Extremität großer Einfluß beigemessen wurde, haben günstigenfalls nur einen sehr untergeordneten Einfluß. Die Abb. 42 gibt eine graphische Darstellung der Ergebnisse des HARRISON-

schen Experiments. Die Abszisse verzeichnet die Beobachtungsdauer in Tagen, die Ordinate die Augendurchmesser in Millimetern. Die Kurve P gibt das Wachstum des normalen *punct.*-Auges, T die des normalen *Tigr.*-Auges, $P-T$ die des *punct.*-Auges auf *Tigr.* und $T-P$ die des *Tigr.*-Auges auf *punct.* Über den feineren Bau der zu großen bzw. zu kleinen Transplantataugen macht HARRISON (1929 a, 35—43) noch Angaben, die auf sorgfältigen Messungen und Zählungen beruhen. Die Retina ist bei den kleinen *punct.*-Augen auf *Tigr.* dicker als die des *Tigr.*-Wirtsauges, bei den großen *Tigr.*-Augen auf *punct.* dagegen dünner als die der *punct.*-Wirtsaugen. Die Anzahl der Stäbchen und Zapfen pro Flächeneinheit ist unabhängig von der Größe des Auges, der Tierspezies und der Art der Operation, die Dichtigkeit der Stäbchen und Zapfen wird also durch die abnorme Wachstumsrate nicht beeinflusst. Etwas anders verhält es sich mit der Zahl der Zellen in der Ganglienschicht. Pro Flächeneinheit haben große Augen weniger Zellen als die Kontrollaugen und umgekehrt die kleinen Augen mehr. Wird aber der Unterschied in der Größe der Gesamtfläche betrachtet, so ist natürlich die Gesamtzahl bei großen Augen sehr viel höher als bei den kleinen. Das Wachstum der Retina im Transplantatauge erfolgt also im wesentlichen unter Vermehrung der Zellzahl. Bei normaler Verbindung mit dem Gehirn ist der Nervus opticus der großen Augen auch beträchtlich stärker entwickelt als bei den Kontrollaugen und den kleinen Augen; die Nervenfasern liegen entweder weniger dicht oder sie sind sehr viel zahlreicher vorhanden (siehe dazu auch STONE 1930, 233 ff.).

3. Regulationen der Wachstumsgeschwindigkeit und der Augengröße bei abnormer Anfangsquantität.

In der Embryogenese: Bei der Entwicklung von Augen aus Anlagenteilen, wie sie bei der Exstirpation eines Teils der Augenplatte (S. 221) oder der primären Augenblase (S. 224) mit Regelmäßigkeit erhalten wird, macht man die Erfahrung, daß primär zu kleine Augen entstehen. Sie wachsen aber ziemlich schnell und erreichen schließlich die normale Größe. Ihre jeweilige Größe ist also von der Quantität des Ausgangsmaterials und der Zeit der Regulation bestimmt (siehe dazu z. B. LEWIS 1907 a, 480; 1907 c, 267—269, *Rana palustris* und *Rana sylvatica*; WACHS 1920 a, 151, Anuren). Die Abb. 7, S. 223 zeigt einen solchen Fall von *Triton taeniatus*. Im Neurulastadium war die Augenanlage entfernt worden. 5 Tage nach der Operation zeigte der Keim beim Auftreten des Tapetumpigments links ein zu kleines Auge, rechts nur ein sehr kleines, zudem zweifelhaftes Augenrudiment. 17 Tage nach der Operation (Abb. 7 b) waren beide Augen klar, das linke nahezu normal groß, das rechte etwa ein Drittel so groß wie das linke. Nach der Metamorphose, 103 Tage nach der Operation, haben beide Augen ungefähr normale Größe. Entsprechende Größenregulation beobachtet man bei der Kombination

zweier ganzer primärer Augenblasen (S. 238). Die aus ihnen entstehenden (nahezu) einheitlichen Augen sind anfangs beträchtlich zu groß, werden aber im Laufe ihres Wachstums auf die normale Größe des einfachen Auges reduziert (z. B. DETWILER 1929, 558; PASQUINI 1929 a, 101; 1929 d, 112).

In der Regeneration: Auch in der Regeneration liegen entsprechende Beobachtungen vor. Das Regenerat ist, nachdem es die vollständige Ausdifferenzierung erreicht hat, noch zu klein und reguliert dann allmählich seine Größe zum normalen Zustand (z. B. BLUMENBACH 1787, *Lacerta lacustris*; COLUCCI 1891, 605, *Triton*; WACHS 1920 b, 347, Urodelnlarven u. a.).

Zusammenfassend betrachtet finden wir also für die Wachstumsgeschwindigkeit des ganzen ectodermalen Auges, daß sie primär determiniert ist durch Faktoren in der Anlage selbst, d. h. Erbfaktoren, daß sie aber starken Abänderungen unterliegt bei Änderung der Ernährungsbedingungen des Organs im Wirt bzw. indirekt des Wirts in der Außenwelt und bei ontogenetischen und regenerativen Regulationsvorgängen. Für die Determination der Endgröße eines Organs macht die Vererbungswissenschaft wahrscheinlich, daß sie, wie die des ganzen Organismus, primär von Erbfaktoren bedingt wird, wobei die Anzahl der Chromosomensätze ebenfalls von großer Bedeutung ist. Aber auch die Endgröße variiert beträchtlich beim Wechsel der Ernährungsbedingungen. Doch variiert sie offenbar nicht, wenn die Quantität der Anlage in der Ontogenie und Regeneration wechselt. Für das Organ gilt hier dasselbe wie für den eineiigen Zwilling, der trotz halber Quantität an Eiplasma die ihm genetisch zustehende Größe erreicht. Letzteres ist zwar experimentell noch nicht festgestellt, dürfte aber durch die Erfahrung beim Menschen gesichert sein. Nach diesen Überlegungen wird man bei der Beantwortung der Frage nach der Lokalisation der Ursachen der Größenregulation des Auges aus abnormer Anfangsquantität den Faktoren in der Anlage selbst die Hauptbedeutung beimessen und solchen in der Nachbarschaft des Organs (z. B. Orbita) und im Keimganzen nur unterstützenden und variierenden Einfluß zugestehen.

B. Wachstumskorrelationen zwischen den verschiedenen Teilen des Auges.

I. Wachstumskorrelationen zwischen Orbita und Augapfel.

Der Einfluß der Orbita auf den Augapfel: Über den Einfluß der Orbita auf das Wachstum des Augapfels liegen Untersuchungen noch nicht vor. Nicht unwahrscheinlich ist, daß die Orbita bei den oben besprochenen Regulationen der Augen aus abnormer Anfangsquantität eine gewisse Rolle spielt, weniger bei den embryonalen, da sie in den

frühen Stadien noch kaum ausgebildet ist, als bei den regenerativen. Positive Ergebnisse sind vielleicht bei dem S. 342 geschilderten Experiment von HARRISON (1925, 1929a) zu erwarten.

Der Einfluß des Augapfels auf die Orbita: Über die Beeinflussung des Orbitawachstums durch den Augapfel bestehen einige Untersuchungen. So beobachteten verschiedene Forscher (FICK 1857, GUDDEN 1874, LESSHAFT 1892 u. a.; Lit. bei WESSELY 1920) nach der Exstirpation des ganzen Augenbulbus bei neugeborenen Kaninchen, Katzen und Hunden ein Zurückbleiben der Orbita im Wachstum. STEINITZ (1906,

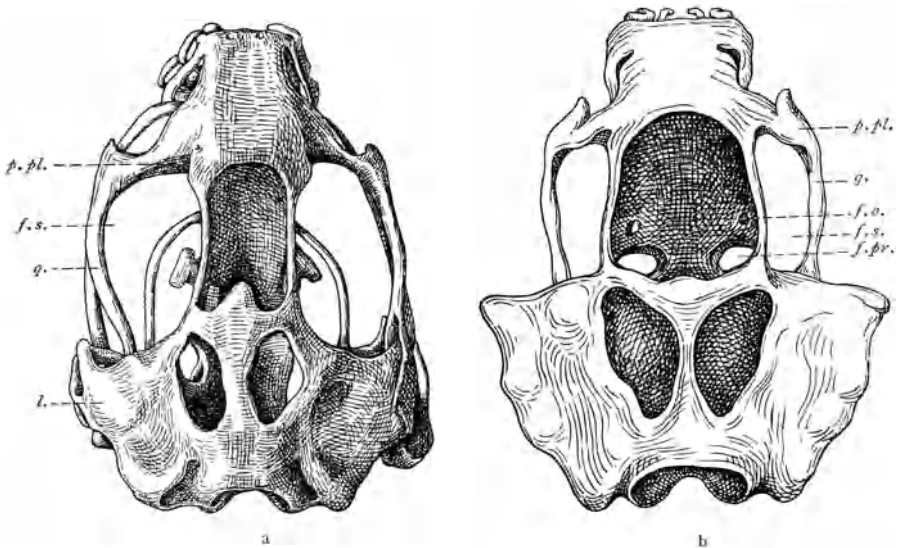


Abb. 43. Einfluß des Auges auf die Form des Schädels. Primordialeranium. — a eines normalen jungen Frosches, Dorsalansicht (GAUPP). — b eines jungen Frosches, dem als 15 mm lange Larve beide Augen vollständig exstirpiert worden waren. Visceralskelett weggelassen. Dorsalansicht. — *f.o.* Foramen opticum; *f.pr.* Foramen prooticum commune; *f.s.* Fenestra subocularis; *l.* knorpeliges Labyrinth; *p.pl.* pars plana der Nasenkapsel; *q.* Quadratum. Kopf infolge Verkürzung der Mittelpartie (Augenregion) kürzer und gedrungener, Abstand des Quadratum vom Schädel geringer. Gehirnkapsel in Augenregion breiter. (STEINITZ 1906.)

544—568) hat die Verhältnisse in der Entwicklung bei *Rana fusca* im einzelnen untersucht (Abb. 43). Nach der Augenexstirpation in der 15 mm langen Larve, deren Schädel meist nur häutig ausgebildet ist, entwickelt sich der Schädel in der Orbitaregion zu kurz, das Quadratum wird ventro-medial verschoben und die Schädelseitenwand im Bereich der Orbita nach lateral ausgebogen. Es findet also eine allgemeine Verengerung der Orbita statt, welche mit zunehmendem Alter der Tiere wächst und zur Verkürzung der Orbita um ein Drittel führen kann. Die Wachstumsverminderung fällt dabei erst mit dem Beginn der Verknorpelung auf (568). Entsprechend lauten Angaben von DÜRKEN (1912, 6; 1913, 205, 236) und von BURKHARDT (1930, 543). Weiterhin findet

WESSELY (1909; 1920, 668, 670, junge Kaninchen), daß das Wachstum der Orbita in Harmonie mit dem Bulbus sich vollzieht, indem kleine langsam wachsende Augen eine enge Orbita und große eine weite besitzen. Dasselbe zeigt STONE (1930, 249) mittels der heteroplastischen Augenreplantation bei 24 mm langen Larven der verschieden schnell wachsenden *Amblystoma punctatum* und *tigrinum*. Das zu große *Tigr.*-Auge im *punct.*-Wirt liegt in einer entsprechend zu großen Orbita. Wird im erwachsenen Zustand (COLUCCI 1891, 604, *Triton*) das ganze Auge entfernt, so wird die Orbita allmählich enger. (S. auch Abb. 29, S. 301.)

2. Wachstumskorrelationen zwischen Augenmuskeln und Augapfel.

Der Einfluß der Augenmuskeln auf das Wachstum des Bulbus wird durch einen Versuch von WESSELY (1909, neugeborene Kaninchen) wahrscheinlich. Zwei oder vier *Musc. recti* wurden vom Augapfel abgeschnitten und weiter proximal wieder angeheilt. Dies hatte eine geringe, aber meßbare Deformation des Augapfels zur Folge, bei der aber fraglich ist, ob sie nicht durch Modifikation des Bulbuswachstums bedingt wurde.

Der Einfluß des Augapfels auf das Wachstum der Muskeln wird durch einen anderen Versuch von WESSELY (1920, 668) gezeigt. Er stellte operativ beim neugeborenen Kaninchen eine Vergrößerung des Bulbus her. An diesen setzten dann die Muskeln in entsprechend verbreiteter Form an. Bekannt ist, daß die Quantität der Muskulatur auch in hohem Maße von der Funktion beeinflusst wird.

3. Wachstumskorrelationen zwischen dem Lidapparat und dem Augapfel.

Ein Einfluß des Lidapparats auf das Wachstum des Augapfels ist nicht wahrscheinlich. Doch dürfte die Größe und das Wachstum des Lidapparats in beträchtlichem Maße vom Augapfel bestimmt werden. Eingehende Untersuchungen liegen noch nicht vor. Bei der orthotopen heteroplastischen Transplantation des schnell wachsenden Auges von *Amblystoma tigrinum* auf *Amblystoma punctatum* findet STONE (1930, 208 ff., Larven 24 mm), daß die Lider des *punct.*-Wirts für das zu große Implantat-*Tigr.*-Auge zu klein, aber verglichen mit denen über dem normalen Wirtsauge zu groß sind; umgekehrt sind die Lider des schnell wachsenden *Tigr.*-Wirts auf dem kleinen langsam wachsenden implantierten *punct.*-Auge, verglichen mit dem normalen *Tigr.*-Lid, zu klein, aber zu groß für das kleine implantierte *punct.*-Auge. Über kleinen, der Resorption verfallenden Augen bleiben auch die Lider klein. (Siehe auch S. 302.)

4. Wachstumskorrelationen zwischen Tunica fibrosa und vasculosa (Sclera, Cornea, Chorioidea) einerseits und Tunica nervosa andererseits.

Hier wissen wir sicher, daß die Größe der Cornea in jedem Entwicklungsstadium von dem Augenbecher und der Linse bestimmt wird (S. 295). Wahrscheinlich verhält es sich ebenso bei der Chorioidea und Sclera. Ob umgekehrt die Cornea, Sclera und Chorioidea das Wachstum des ectodermalen Auges beeinflussen ist ungewiß. Vielleicht führt hier die Heteroplastik zum Ziel. In den gleich zu schildernden Versuchen von HARRISON sind allerdings diese Einflüsse noch nicht erfaßt worden.

5. Wachstumskorrelationen zwischen Linse und Augenbecher.

Dank dem Umstand, daß Transplantate zwischen der schnell wachsenden großen *Amblystoma tigrinum* (*Tigr.*) und der langsam wachsenden kleinen *Amblystoma punctatum* (*punct.*) ihre Wachstumsgeschwindigkeit im wesentlichen beibehalten, konnten die Wachstumsbeziehungen zwischen Linse und Augenbecher in eleganter Weise ermittelt werden. HARRISON (1925; 1929 a, b) führte dazu 3 Experimentgruppen aus:

Experiment 1. Austausch einer primären Augenblase mit bedeckendem Ectoderm (Linsenanlage + Anlage des Corneaepithels) zwischen *Tigr.* und *punct.* Über dieses Experiment ist schon S. 333 berichtet worden (Abb. 41, S. 336).

Experiment 2. Austausch einer primären Augenblase ohne bedeckendes Ectoderm zwischen *Tigr.* und *punct.* (Abb. 44, S. 343).

Experiment 3. Austausch nur des bedeckenden Ectoderms (Anlage von Linse und Corneaepithel) der primären Augenblase zwischen *Tigr.* und *punct.* (Abb. 45, S. 346).

Das erste Experiment zeigt das Wachstum des ganzen ectodermalen Auges im fremden Material. Die Experimente 2 und 3 ergeben Augen, in denen die Linse und das Corneaepithel einerseits und die Tunica nervosa andererseits von verschiedenen Arten stammen. In den Augen werden die mesodermalen Elemente stets vom Wirt geliefert. Ihr Einfluß auf das Wachstum der ectodermalen Elemente scheint mindestens in larvalen Entwicklungsstadien gering. Er wird bei den Berechnungen vernachlässigt; ebenso der Einfluß des Corneaepithels.

Bei der Auswertung der Versuche wurden die Augen- und Linsendurchmesser am operierten und normalen Auge im lebenden und fixierten Zustand gemessen und dann jeweils errechnet, wieviel größer bzw. kleiner die Durchmesser im operierten Auge sind als im normalen Auge des Wirts. Dabei ergibt sich der

$$\text{Augenindex} = \frac{\text{Augendurchmesser des operierten Auges}}{\text{Augendurchmesser des normalen Wirtsauges}} = \frac{x}{i} = x$$

und der

$$\text{Linsenindex} = \frac{\text{Linsendurchmesser des operierten Auges}}{\text{Linsendurchmesser des normalen Wirtsauges}} = \frac{y}{i} = y.$$

Der Index gibt also die Vergrößerung bzw. Verkleinerung der operierten Seite an. Der entsprechende Vergleich der Indices in den drei Experimentgruppen zeigt dann das Maß des Linsen- und Augenbechereinflusses. Die Indices sind in der Tabelle 4 (S. 344) zusammengestellt.

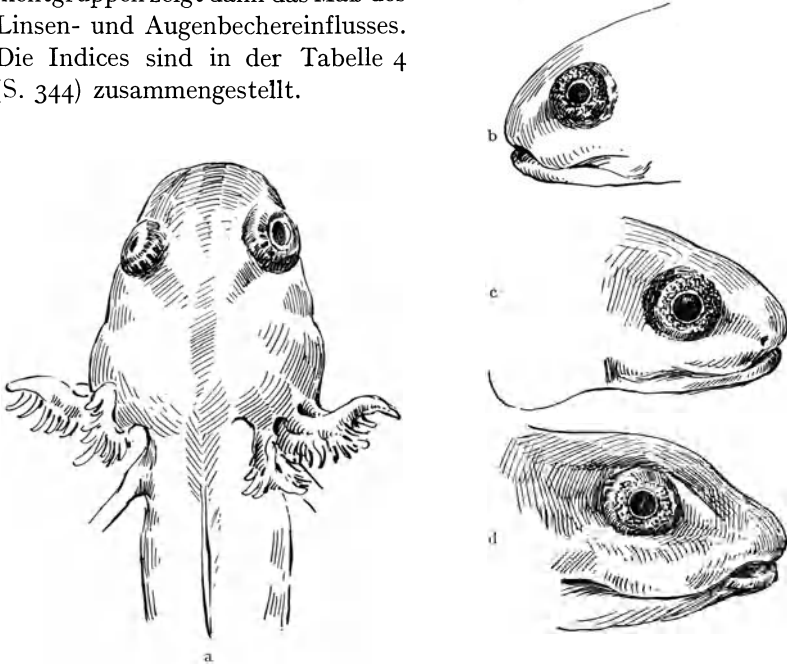


Abb. 44. Wachstumskorrelationen im Auge. Transplantation einer primären Augenblase ohne bedeckendes Ectoderm von *Amblystoma tigrinum* auf *Amblystoma punctatum* im Schwanzknospenstadium, 41 Tage nach der Operation. $7\times$. a *punct.*-Larve von dorsal, rechts *Tigr.*-Augenbecher. — b *punct.*-Larve von links mit normalem *punct.*-Auge. — c *punct.*-Larve von rechts mit *Tigr.*-Augenbecher. — d *Tigr.*-Larve von gleichem Alter, Kontrolle mit normalem Auge. Der transplantierte Augenbecher ist $>$ das Wirtsauge und auch $>$ das Spenderauge, aber kleiner, als wenn Ectoderm mit verpflanzt worden wäre. (Vgl. Abb. 41, S. 336.) (HARRISON 1929 a.)

Im Experiment 1 bei der Transplantation von Augenblase und Ectoderm wird das schnell wachsende *Tigr.*-Auge auf *punct.* 1,61 (Reihe a, Spalte 2) mal größer als das langsam wachsende *punct.*-Wirtsaug und ganz entsprechend die *Tigr.*-Linse 1,60 (Reihe a, Spalte 3) mal größer als die *punct.*-Wirtslinse. Dagegen wird das langsam wachsende *punct.*-Auge auf *Tigr.* 0,63 mal kleiner als das schnell wachsende *Tigr.*-Wirtsaug (Reihe b, Spalte 2) und entsprechend die *punct.*-Linse 0,64 mal kleiner als die *Tigr.*-Wirtslinse (Reihe b, Spalte 3). Das Verhältnis von Linsendurchmesser: Augendurchmesser ist beim *Tigr.*-Auge auf *punct.* 0,38

Tabelle 4. Darstellung der Ergebnisse heteroplastischer Transplantationen zwischen *Amblystoma punctatum* und *tigrinum* im Schwanzknospenstadium zur Analyse des Wachstums des Amphibiensauges. Die Zahlen geben Größenverhältnisse; sie sind die Zähler von Brüchen, deren Nenner stets = 1 ist und weggelassen wurde. (HARRISON 1929a.)

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Exper. 1 Transpl. prim. Augenblase + Ectoderm			Exp. 2 Transpl. prim. Augenblase			Exp. 3 Transpl. Ectoderm				
	Augenindex	Linseindex		Augenindex	Linseindex	Wirkung auf Augenblase		Augenindex	Linseindex	Wirkung auf Linse	
Artkombination	$\frac{\text{Durchmesser transpl. Auge}}{\text{Durchmesser norm. Wirtsauge}} = 1$	$\frac{\text{Durchmesser transpl. Linse}}{\text{Durchmesser norm. Wirtslinse}} = 1$	$\frac{\text{Durchmesser Impl. Linse}}{\text{Durchmesser Impl. Auge}} = 1$	$\frac{\text{Durchmesser transpl. Augenblase}}{\text{Durchmesser norm. Wirtsauge}} = 1$	$\frac{\text{Durchmesser Linse oper. Auge}}{\text{Durchmesser Linse norm. Wirtsaug}} = 1$	$\frac{\text{Augenindex Experim.}}{\text{Augenindex Experim. 1}} = 1$	$\frac{\text{Durchmesser Linse oper. Auge}}{\text{Durchmesser impl. Augenblase}} = 1$	$\frac{\text{Durchmesser oper. Auge}}{\text{Durchmesser norm. Wirtsaug}} = 1$	$\frac{\text{Durchmesser transpl. Linse}}{\text{Durchmesser norm. Wirtslinse}} = 1$	$\frac{\text{Linseindex Experim. 3}}{\text{Linseindex Experim. 1}} = 1$	$\frac{\text{Durchmesser transpl. Linse}}{\text{Durchmesser oper. Auge}} = 1$
a. $\frac{A. tigrin.}{A. punct.}$	1,61	1,60	0,38	1,26	1,13	0,78	0,34	1,22	1,28	0,80	0,41
b. $\frac{A. punct.}{A. tigrin.}$	0,63	0,64	0,39	0,79	0,79	1,25	0,36	0,83	0,68	1,06	0,32

(Reihe a, Spalte 4), beim *punct.*-Auge auf *Tigr.* 0,39 (Reihe b, Spalte 4). Ein Larvenpaar dieses Experiments ist in der Abb. 41, S. 336 dargestellt.

a) Der Einfluß der Linse auf das Augenbecherwachstum.

Der Einfluß der Linse auf den Augenbecher ergibt sich aus dem Experiment 3 und aus der Kombination des Experiments 1 mit dem Experiment 2. — Experiment 3: Wird die schnell wachsende *Tigr.*-Linsenanlage über die langsam wachsende *punct.*-Augenblase gepflanzt, so wächst das Auge auf das 1,22fache (Reihe a, Spalte 9, Abb. 45, S. 346) und deckt man umgekehrt die langsam wachsende *punct.*-Linsenanlage über die schnell wachsende *Tigr.*-Augenblase, so wird diese auf das 0,83fache (Reihe b, Spalte 9) ihres Wachstums gebremst. — Experiment 1 und 2: Der Augenbecher von *Tigr.* zeigt auf *punct.* bei der Verpflanzung mit Ectoderm den Augenindex 1,61 (Reihe a, Spalte 2, Abb. 41 a, S. 336), bei Transplantation ohne Ectoderm den Augenindex 1,26 (Reihe a, Spalte 5, Abb. 44, S. 343). Im zweiten Fall, wo die schwach wachsende *punct.*-Linse

über dem *Tigr.*-Auge lag, ist es nur $0,78 (= \frac{1,26}{1,61}$, Reihe a, Spalte 7) mal so groß geworden wie mit der stark wachsenden *Tigr.*-Linse. Entsprechendes findet man in der Kombination *punct.* auf *Tigr.* Bei der Verpflanzung des ganzen Auges ist der Augenindex $0,63$ (Reihe b, Spalte 2). Wird die primäre Augenblase allein transplantiert, so ist der Augenindex $0,79$ (Reihe b, Spalte 5). Das Verhältnis Implantatauge: Wirtsaugewachstum verschob sich also zugunsten des Implantatauges, wenn es mit der stark wachsenden *Tigr.*-Wirtslinse ausgestattet war. Der Einfluß der Linse bedingte eine $1,25 (= \frac{0,79}{0,63}$, Reihe b, Spalte 7) fache Vergrößerung des Augenbechers. — Die Versuche zeigen klar einen Einfluß der Linse auf das Wachstum des Augenbechers. Die zu große Linse beschleunigte das Augenbecherwachstum um 22 bzw. 25 vH, die zu kleine reduzierte es um 17 bzw. 22 vH. Die Wirkung beträgt also etwa 20 vH. Diese Zahlen gelten natürlich nur für die Kombination *punct.*-*Tigr.* In anderen Kombinationen, wo die Wachstumsdifferenzen andere sind, wird man auch andere Zahlen erwarten.

Im Einklang mit diesen Ergebnissen HARRISONS stehen ältere Befunde anderer Autoren. So findet WACHS (1914, 400, Urodelenlarven) und WOERDEMAN (1922, 626, *Rana fusca*, Larven), daß nach der einseitigen Linsenexstirpation das operierte Auge hinter dem normalen im Wachstum zurückbleibt. Und WESSELY (1909; 1920, 664) fand bei neugeborenen Kaninchen, deren Linse durch Anstich der Linsenkapsel verkleinert worden war, eine harmonische Reduktion der Größe des Augenbulbus, in manchen Fällen um ein Drittel.

Für die Linsenwirkung auf den Augenbecher mag anhangsweise noch erwähnt werden, daß wir einerseits durch die Versuche von BECKWITH (1927, siehe oben S. 237) wissen, daß die Linse den Verschuß der fetalen Augenspalte günstig beeinflusst; andererseits ist bekannt, daß zu kleine Augen (*Microphthalmus*) häufig Augencolobome aufweisen (VON HIPPEL, SEEFELDER 1930 a, MEISNER 1917, 307). Da diese vielfach durch mangelnden Verschuß der Augenspalte entstehen, ergibt sich der Schluß, daß an der Bildung des *Microphthalmus*, also dem mangelnden Wachstum des Auges, defekte Linsenbildungen ursächlich beteiligt sein können.

b) Der Einfluß des Augenbechers auf das Linsenwachstum.

Der Einfluß des Augenbechers auf die Linse ergibt sich in den Versuchen HARRISONS aus Experiment 2 und der Kombination der Experimente 1 und 3 (Tabelle 4). — Experiment 2: Wird die schnell wachsende *Tigr.*-Augenblase durch Transplantation mit der langsam wachsenden präsumptiven *punct.*-Linse kombiniert, so wächst diese auf das 1,13fache (Reihe a, Spalte 6, Abb. 44). Kombiniert man umgekehrt die langsam wachsende *punct.*-Augenblase mit der schnell wachsenden *Tigr.*-Linse, so

wird diese auf das 0,79fache gehemmt (Reihe b, Spalte 6). — Experiment 1 und 3: Bei der Verpflanzung des ganzen Auges von *Tigr.* auf *punct.* ist der Linsenindex 1,60 (Reihe a, Spalte 3, Abb. 41, S. 336), bei der Transplantation der Linsenanlage allein 1,28 (Reihe a, Spalte 10, Abb. 45). Das Linsenwachstum ist im zweiten Fall nur das 0,80 ($= \frac{1,28}{1,60}$; Reihe a, Spalte 11) fache von dem im ersten. Bei der Kombination *punct.* auf *Tigr.* ist der Linsenindex bei der Transplantation des ganzen Auges 0,64 (Reihe b, Spalte 3), bei der des Linsenectoderms allein 0,68 (Reihe b,

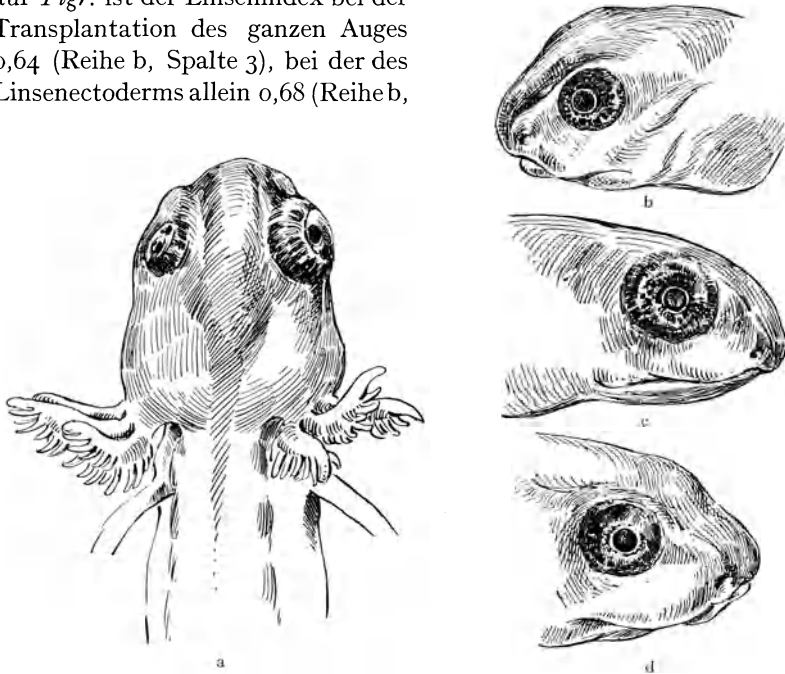


Abb. 45. Wachstumskorrelationen im Auge. Transplantation von präsumptiver Linse und präsumptivem Corneaepithel (= Ectoderm) von *Amblystoma tigrinum* auf die primäre Augenblase von *Amblystoma punctatum* im Schwanzknospenstadium, 41 Tage nach der Operation. $7\times$. a *punct.*-Larve von dorsal, rechts chimäres Auge (Augenbecher *punct.*, Linse und Corneaepithel *Tigr.*). — b dieselbe Larve von links mit normalem *punct.*-Auge. — c dieselbe Larve von rechts mit chimärem Auge. — d gleichalte *Tigr.*-Larve von rechts, Kontrolle. Das *Tigr.*-Ectoderm mit seinen Bildungen Linse und Corneaepithel beschleunigt das Wachstum des Augenbechers und wird selbst durch diesen in seinem Wachstum gehemmt, vgl. Abb. 41, S. 336. (HARRISON 1929 a.)

Spalte 10). Das Linsenwachstum wurde durch die stark wachsende *Tigr.*-Augenblase etwas gesteigert nämlich auf das 1,06fache ($= \frac{0,68}{0,64}$, Reihe b, Spalte 11). — Die Beeinflussung der Linse durch den Augenbecher ist nach den vorliegenden Zahlen offensichtlich, doch ist sie nicht so regelmäßig wie die des Augenbechers durch die Linse. Man findet eine Hemmung der schnell wachsenden Linse durch den langsam wachsenden Augenbecher um 21 bzw. 20 vH und eine Beschleunigung der langsam wachsenden Linse durch den schnell wachsenden Augenbecher um nur

13 bzw. 6 vH. Die hemmende Wirkung des Augenbeckers tritt mehr in Erscheinung als die fördernde. Da *Amblystoma punctatum* wahrscheinlich zu den Formen gehört, deren Linsenanlage schon vor der Berührung durch den Augenbecher selbstdifferenzierungsfähig ist, wird es vielleicht wahrscheinlich, daß auch bei diesen die Linsengröße dauernd vom Augenbecher kontrolliert wird. Untersuchungen an Fischen sind im Gang. (KESSELYAK.)

In Übereinstimmung mit diesen Feststellungen von HARRISON steht die *Erfahrung bei der Linsenregeneration*. Die neugebildete Linse ist dort anfangs viel zu klein und wächst allmählich unter dem Einfluß des Augenbeckers zur normalen Größe heran. Aber auch der Augenbecher bleibt relativ lange hinter der normalen Größe zurück, was wir wohl, wenn wir von dem Glaskörperdruck absehen, auf den Mangel eines normalgroßen Linsenpartners zurückführen können. Die Beeinflussung des Linsenwachstums durch den Augenbecher konnte auch WACHS (1914, 395, 405) sehr hübsch zeigen. Er transplantierte die kleine Linse einer jungen Larve von *Triton taeniatus* (Abb. 46 a) in das entlinste Auge einer alten Larve von *Triton taeniatus* (Abb. 46 b). 30 Tage nach der Operation hatte der Spender im Spenderauge (Abb. 44 a, rechts) eine kleine Linse regeneriert; die transplantierte Linse (Abb. 44 b, rechts) war gut eingeehlt und hatte an Größe die normale Spenderlinse (Abb. 46 a, links) beträchtlich überholt und nahezu die Größe der normalen Wirtslinse (Abb. 46 b, links) erreicht.

Diese Ergebnisse stehen in bester Übereinstimmung mit den Erfahrungen, welche wir bei der embryonalen Linsendetermination gemacht haben. Neben anderen Tatsachen fanden wir dort (S. 265 ff.), daß der Augenbecher die Linsenfaserbildung bestimmt und auch zur Erhaltung der Fasern notwendig ist. Da das Linsenwachstum durch die stetige Neubildung von Fasern am Epithelrand zustande kommt, erscheint die Wirkung des Augenbeckers über die ganze Entwicklung sehr ähnlich. Die Frage ist nun, ob der *Augenbecher mit den gleichen Mitteln* wirkt. Da der Augenbecher im Laufe der Entwicklung seine Struktur vom embryonalen bis zum hochdifferenzierten Zustand verändert, ist dies nicht gerade wahrscheinlich, wenn man nicht annehmen will, daß die Induktionsfähigkeit eine Eigenschaft ist, welche im Augenbecher trotz aller Veränderungen sich konstant erhält. Für letzteres sprechen allerdings trotz mancher Differenzen die Erfahrungen bei der Medullarplatteninduktion (MANGOLD 1929 a, 675). Von seiten des reagierenden Materials, des Linsenepithels, entstehen der Auffassung keine Schwierigkeiten, da man wohl annehmen kann, daß das Epithel trotz fortschreitenden Alters seine embryonalen Fähigkeiten behält. Hier erheben sich aber Bedenken, wenn wir die Linsenregeneration mit in Betracht ziehen. Bei ihr scheint es doch zweifelhaft, ob der differenzierte Irisrand dieselbe Fähigkeit hat wie die frühembryonale Epidermis. Ehe widerlegende Tat-

sachen vorliegen (SATO 1930, 452), halte ich es für wahrscheinlich, daß die Retina, die Linse und das Irisepithel mit fortschreitender Entwicklung auch ihre Induktions- und Reaktionsfähigkeit ändern, und zwar derart, daß ihre Korrelationsfähigkeit stets gewahrt bleibt. Zu erwägen

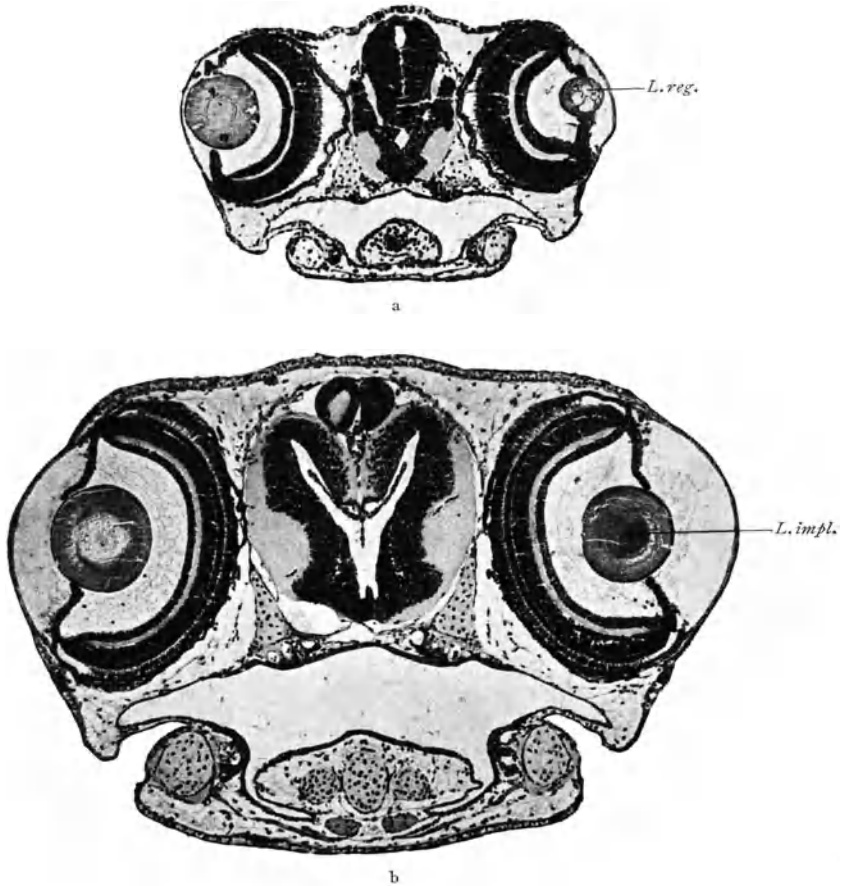


Abb. 46. Querschnitte durch den Kopf von *Triton taeniatus*-Larven, 42,5 \times . Größenregulation im Larvenstadium transplanteder Linsen. a Spenderkeim. b Wirtskeim, gleichzeitig fixiert. — a links: Auge mit normaler Linse; rechts: Spenderauge mit kleiner regenerierter Linse (*L.reg.*). — b links: Auge mit normaler Linse; rechts: Auge mit implantierter Linse (*L.impl.*). Die transplantierte Linse ist zur Zeit der Fixierung, 30 Tage nach der Operation, kleiner als die normale Wirtslinse und größer als die Spenderlinse. (WACHS 1914.)

ist schließlich noch, ob der Augenbecherfaktor, welcher die Linse induziert, erhält und wachsen macht, auch für die Corneaentwicklung verantwortlich zu machen ist. Dafür sprechen vielleicht die Züge, welche der Linse und Cornea gemeinsam sind (Pigmentfreiheit, Durchsichtigkeit). Die Verschiedenheit des Resultats könnte in der verschiedenen Reaktion der Epidermis in den verschiedenen Stadien ihre Erklärung finden.

Die endgültige Größe des Auges und die Größenrelation seiner Teile ist also die Resultante der verschiedenen Wirkungen der Teile, besonders des Augenbechers und der Linse. Die für *Amblystoma* charakteristischen Größenverhältnisse von Linse und Augenbecher wurden bei den chimären Augen im Experiment HARRISONS während der Larvenperiode nicht erreicht. Das Verhältnis der Durchmesser von Linse und Augenbecher ergibt bei den nichtchimären Augen 0,38 bzw. 0,39 (Tabelle 4, Spalte 4, Reihe a bzw. b), bei den chimären jedoch 0,34 bzw. 0,36 (Spalte 8, Reihe a, b) und 0,41 bzw. 0,32 (Spalte 12, Reihe a, b). Ob überhaupt eine vollkommene Größenharmonie sich einstellt, ist noch ungewiß, wird aber durch längere Versuchsdauer klar zu ermitteln sein.

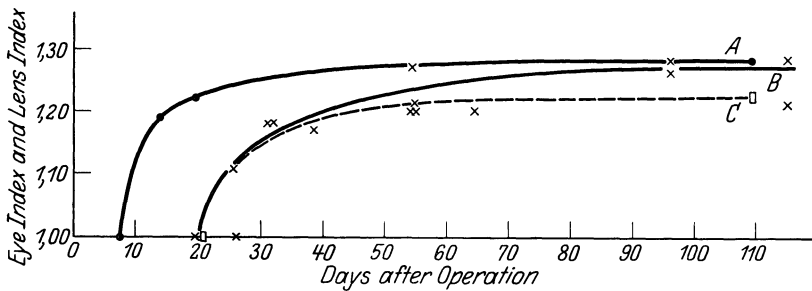


Abb. 47. Größenregulation im chimären Auge. Schematische Darstellung des Wachstums einer stark wachsenden Linse von *Amblystoma tigrinum* (A) und eines langsam wachsenden Augenbechers von *Amblystoma punctatum* (B) nach Transplantation von *Tigr.*-Linsenectoderm über die primäre Augenblase von *punct.* im Schwanzknospenstadium. Auf der Ordinate die Augenindices:

$$\left(\frac{\text{Durchmesser operiertes Auge}}{\text{Durchmesser normales Wirtsauge} = 1} \right)$$

und die Linsenindices: $\left(\frac{\text{Durchmesser Linse operiertes Auge}}{\text{Durchmesser Linse normales Wirtsauge} = 1} \right)$; auf der Abszisse die Zahl der Tage nach der Operation. Kurve C Augenbecherwachstum nach fixiertem Material. Die anfangs starke Größendifferenz verschwindet allmählich, ist aber am Ende der Beobachtung noch nicht ganz ausgeglichen. (HARRISON 1929 a.)

Über den zeitlichen Ablauf der Regulationsvorgänge im chimären Auge geben uns die Kurven Abb. 47 der Auskunft. Zugrunde liegen chimäre Augen, welche durch die Überpflanzung der langsam wachsenden *punct.*-Augenblase mit dem schnell wachsenden *Tigr.*-Ectoderm erhalten wurden. Die Kurven verzeichnen das lineare Wachstum der Linse (A) und des Bulbus (B) auf der Basis der errechneten Indices. (C ist die Kurve des Augenwachstums, die nach fixiertem Material konstruiert wurde.) Auf der Ordinate sind die Indices, auf der Abszisse die Tage nach der Operation aufgetragen. Man sieht, daß die Linse zwischen dem 10. und 20. Tag ihr maximales Wachstum hat, während der Augenbecher erst später nachkommt. Das Größenverhältnis ist im jungen Auge sehr gestört, wird aber mit fortschreitender Entwicklung mehr und mehr harmonisch.

Betrachtet man die Messungen HARRISONS im Hinblick auf die Intensität der regulativen Wachstumseinflüsse von Linse und Augenbecher,

so findet man überraschenderweise, daß die Linse stärker wirkt als der Augenbecher. Die Einwirkung der Linse auf den Augenbecher ergibt sich in der Tabelle 4 aus Spalte 7 und 9 (Hemmung 22 und 17, Beschleunigung 25 und 22 vH), die des Augenbeckers auf Linse aus Spalte 6 und 11 (Hemmung 21 und 20, Beschleunigung 13 und 6 vH). Die Abweichungen der Linsen vom herkunftsgemäßen Wachstum sind kleiner als die der Augenbecher.

6. Die Mittel der Teile bei der gegenseitigen Beeinflussung.

Wenn wir nun nach den Mitteln fragen, mit denen die Teile ihre Wirkungen ausüben, so stehen wir vor der Alternative: mechanisch oder chemisch. — Nicht unmöglich scheint es, einen großen Teil der mitgeteilten Erscheinungen direkt oder indirekt auf mechanische Wirkungen, wie Über- und Unterdruck, Zug, Spannung usw., zurückzuführen. So haben wir oben (S. 286) ein Experiment von WESSELY (1909; 1910 a, 302) mitgeteilt, aus dem hervorgeht, daß bei den Säugetieren die Spannung der Zonulafasern das Wachstum der Linse beeinflusst. Fallen in einem Sektor der Iris die Zonulafasern aus, so entsteht an der entsprechenden Linsenregion durch Herabsetzung des Wachstums ein Colobom. Doch wäre es sicher unrichtig, nunmehr die ganze Wirkung des Augenbeckers auf die Linsengröße durch die Spannungswirkung der Zonulafasern sich vorzustellen. Für mechanische Wirkung scheint auch der von HARRISON (1929 a, 31, 33) hervorgehobene Befund zu sprechen, daß bei der Regulation der Linsengröße durch den Augenbecher zu große Linsen mehr beeinflusst werden als zu kleine. Bei der mittelbaren Wirkung mechanischer Faktoren wird man speziell an die Druckwirkung des Glaskörpers und des Kammerwassers denken, denen ja wohl bei der Formbildung und dem Wachstum des Augapfels einige Bedeutung beigegeben werden kann (COTRONEI 1921, 26). Doch konnte WESSELY (1909) bei Kaninchen durch experimentelle Herabsetzung und Erhöhung des Innendrucks zeigen, daß dieser das Wachstum nur wenig beeinflusst. Mögen auch in einzelnen Fällen mechanische Wirkungen eine Rolle spielen, so wird man doch im allgemeinen mit chemischen Faktoren rechnen.

VII. Der Einfluß der Funktion (Zentralnervensystem und Lichtreiz) auf die Entwicklung und Regeneration des Auges.

Die Funktion des Auges ist einerseits an die Perzeption von Lichtreizen, andererseits an die Weiterleitung der Erregungszustände an das Zentralnervensystem gebunden. Um ihre Bedeutung für die Entwicklung und Regeneration des Auges zu prüfen, müssen daher die Lichtreize und die Verbindung mit dem Gehirn unterbrochen werden. Beide Ein-

griffe sind nur selten gleichzeitig ausgeführt worden; doch ergänzen sich die einzelnen Operationen in bester Weise.

A. Der Einfluß des Zentralnervensystems.

1. **In der Ontogenie:** Bei der Transplantation der Augenplatte bzw. der primären Augenblase, über die S. 221ff. berichtet wurde, machte man allgemein die Erfahrung, daß die Transplantate und die an der Entnahmestelle verbliebenen Anlagenfragmente sich ohne Verbindung mit dem Gehirn gut entwickeln und vollständig differenzieren können. Außer den erwähnten Autoren seien hier noch SCHAPER (1898, 193) und REVERBERI (1929 b, 43, Hühnchen) genannt. Auch bei den Mißbildungen finden sich Fälle, wo trotz Fehlens des Gehirns (Anencephalie) normale Augen vorhanden sind (z. B. VON HIPPEL 1909, 64 u. a. siehe SEEFELDER 1930 a, 562). Neuerdings ist die Frage von HARRISON (1929 a, 34—37) genau untersucht worden. Er findet, daß bei dem Austausch der primären Augenblase zwischen *Amblystoma tigrinum* und *punctatum* relativ häufig keine Verbindung des Transplantats mit dem Gehirn zustande kommt. Trotzdem sind die Augen hinsichtlich Differenzierung und Wachstum normal. Auch die Zahl der Stäbchen und Zapfen war völlig unbeeinflußt vom Gehirn. Anders verhält es sich aber offenbar mit den Ganglienzellen. Diese zeigten in dem eben erwähnten Versuch von HARRISON und bei der Replantation des ganzen Augapfels (STONE und USSHER 1927; BEERS 1929, 478; STONE 1930, 197, *Amblystoma punctatum*, Larven) eine starke Hypoplasie. Entsprechende Angaben bestehen über die Säugtiere. Wird am voll differenzierten Auge der Nervus opticus unter Schonung der Gefäße durchschnitten (HERTEL 1898, 302, 313; WESSELY 1910 a, 296, junge Kaninchen), so schwinden die Nervenfasern im Nervus opticus und Augapfel, atrophieren die Ganglienzellen der Retina, und es bleibt das operierte Auge gegenüber dem normalen sogar im Wachstum etwas zurück. Die Zerstörung des sympathischen Ganglion cervicale supremum hat jedoch keine Wachstumshemmung zur Folge (HERTEL 1899, 438). — Die Differenzierung und das Wachstum des Auges sind also in hohem Grade unabhängig vom Zentralnervensystem. Unter seinem Einfluß steht jedoch offenbar die quantitative Entwicklung der Ganglienzellen der Retina. Letzteres steht im Einklang mit den Erfahrungen über die quantitative Entwicklung des Zentralnervensystems (siehe S. 353). Die Angabe von STONE (1930, 240, *Amblystoma tigrinum* und *punctatum*, Larven), daß bei der heteroplastischen Augenreplantation trotz Fehlens des Nervus opticus die Zahl der Ganglienzellen normal sein kann, rät freilich zur Vorsicht. Im embryonalen Stadium ist zudem, wie schon S. 237 ausgeführt, die Entwicklung der fetalen Augenspalte vom Gehirn abhängig.

2. **In der Regeneration:** Wie in der Ontogenie ist auch in der Regeneration des Auges das Zentralnervensystem ohne wesentlichen Einfluß

auf den Ablauf der Vorgänge. So findet UHLENHUTH (1912, 740—741; 1914, 20, *Salamandra maculosa*, Larven), daß der ganze Augapfel, dorso-caudal von den Kiemen implantiert, zuerst seine Retina degeneriert und sie dann, auch wenn er keinen Anschluß an das Zentralnervensystem erlangt, wieder regeneriert. Dieselben Augen können auch die Linse nach der Excision wieder neu bilden (UHLENHUTH 1919, 520 ff.). Entsprechende Erfahrungen bei der Linsenregeneration machte schon PARDO (1906 a, 745), der bei *Triton* die Linse exstirpierte und den Nervus opticus durchschnitt.

B. Der Einfluß von Lichtreizen.

1. In der Ontogenie: Schon die gute Entwicklung der Augen bei lebendgebärenden Tieren erweist, daß das Licht für die Entwicklung des Auges nicht notwendig ist. Dazu kommen noch einige Experimente, in denen die Keime sofort nach der Ablage in Dunkelheit gesetzt und dort aufgezogen wurden. So arbeitete z. B. LOEB (1915, 54, 65) an *Fundulus heteroclitus*, dessen Augenentwicklung, wie die Cyclopieversuche zeigen, außerordentlich empfindlich gegen äußere Reize ist, mit negativem Ergebnis; ebenso PAYNE (1911) an *Drosophila*.

2. In der Regeneration ergeben sich dieselben Resultate. UHLENHUTH (1914, 20; 1916, 143) zeigte in den oben erwähnten Versuchen an Salamanderlarven die Regeneration der Retina in Augen ohne Lichtreize und ohne Anschluß an das Zentralnervensystem. Dabei war auch die Geschwindigkeit der Regeneration unabhängig vom Licht und Zentralnervensystem (UHLENHUTH 1916, 144), und die Retinastruktur konnte sich 4¹/₂ Jahre lang qualitativ normal erhalten (briefliche Mitteilung). Die Regeneration der Linse von Salamanderlarven nach einfacher Exstirpation in den Versuchen von FISCHEL (1898, 378 bzw. ergänzt 1900 a, 75) und BRACHET et BENOIT (1899, 279) war auch im Dunkeln vollkommen normal. Qualität und Geschwindigkeit (und wahrscheinlich weitgehend auch die Quantität) der Regeneration der Retina und Linse sind also unabhängig von Einwirkungen des Lichtes und des Zentralnervensystems.

3. Naturblinde Tiere: In Dunkelheit lebende Tiere der freien Natur zeigen nun allgemein mehr oder weniger verkümmerte Augen (z. B. *Myxine*, KOHL 1892; *Amblyopsis*, EIGENMANN 1901; *Tryplichthys subterraneus*, KOHL 1892; *Proteus anguineus*, SCHLAMPP 1892; KAMMERER 1912; *Siphonops annulatus*, KOHL 1892; *Talpa europaea*, HESS 1889; Larve von *Petromyzon*, STUDNÍČKA 1912, KEIBEL 1928; *Bdellostoma*, STOCKARD 1907 b, 1910 b u. a.). Die Frage ist, ob die Verkümmerng eine Folge der fehlenden Lichtreize und der fehlenden Funktion ist, die Natur also das Experiment mit positivem Ergebnis ausgeführt hat, oder ob die Verkümmerng primär etwa als Mutante aufgetreten ist und die Beschränkung der sehschwachen Tiere auf lichtlose Wohnbezirke durch

sekundäre Selektion bewirkt wurde bzw. die sehschwachen Tiere sich auf Grund negativer Phototaxis sekundär ins Dunkel zurückgezogen haben. Die Ergebnisse der oben erwähnten Experimente sprechen offenbar für die Entstehung der sehschwachen Tiere als Mutanten. Dieser Auffassung widerspricht auch nicht die Feststellung von KAMMERER (1912, 428 ff., 455) an *Proteus anguineus*, daß die volle Entwicklung des verkümmerten Auges durch ständige Zufuhr von weißen und roten Lichtstrahlen erreicht werden kann. Denn diese Feststellung zeigt ja nur die Entwicklungsfähigkeit des normalerweise verkümmerten Auges, erlaubt aber nicht den Schluß, daß die Verkümmerng durch den Lichtmangel bei ursprünglich ganz normalen Tieren sich entwickelt hätte.

Nach allem finden wir, daß die Funktion (nervöse Verbindung mit dem Gehirn und Lichtreize) für die Entwicklung und Regeneration der Augen ohne Bedeutung ist. Unsicher scheint mir aber bis jetzt, ob sie auch ganz bedeutungslos für die quantitative Entwicklung der Retina ist. Wie bei Muskeln könnte die Quantität der Funktionsreize die Quantität der Retinaelemente beeinflussen. Darauf scheint der Befund von HARRISON hinzudeuten, daß die Zahl der Ganglienzellen der Retina bei fehlender bzw. mangelnder Verbindung Hypoplasie aufweist; doch ist zweifelhaft, ob diese durch den Ausfall von Funktionsreizen bewirkt wird oder nur durch solchen von Wachstumsreizen der Nervenfasern. Gegen die Abhängigkeit der quantitativen Entwicklung der Retina von der Funktion und gegen den Vergleich mit der Muskulatur spricht aber die Tatsache, daß die funktionslose Retina keine Atrophie aufweist, wie UHLENHUTH (1916, 143 ff.) in 3 $\frac{1}{4}$ -jähriger Beobachtung der funktionslosen heterotopen Augen nachweisen konnte.

VIII. Der Einfluß des Auges auf die Entwicklung des Zentralnervensystems.

Der Einfluß der Peripherie auf die quantitative Entwicklung des Zentralnervensystems wurde im Determinationsproblem I, S. 200 ff. besonders behandelt. Hier sollen daher nur kurz die Beobachtungen mitgeteilt werden, welche hinsichtlich des Auges gemacht worden sind. STEINITZ (1906, 557 ff.), DÜRKEN (1912, 1913, 1930) und HERTER (1922) finden, daß nach der Exstirpation des Auges an jungen Anurenlarven die Wand des Mittelhirns schwächer entwickelt wird. Eine schwächere Entwicklung erfahren speziell diejenigen Teile des Mittelhirns, welche mit dem Nervus opticus unmittelbar verbunden sind. Entsprechende Beobachtungen macht HARRISON (1929, 43) bei dem Austausch der primären Augenblasen zwischen *Amblystoma punctatum* und *tigrinum*. Fehlt die nervöse Verbindung mit dem Gehirn, oder ist sie nur unvollständig, oder entwickelt das Implantat nur ein kleines Auge, so wird die der Opera-

tionsseite gegenüberliegende Wand des Mittelhirns hypoplastisch. Entwickelt das Implantat aber ein großes Auge (*Tigr. auf punct.*), so wird sie hyperplastisch. Letzteres wurde auch von PASQUINI (1927 c, 72) bei der Kombination zweier ganzer primärer Augenblasen beobachtet. Die Transplantation einer primären Augenblase in die Gehörregion und ihre Verbindung mit dem Gehirn (MAY and DETWILER 1927) ergaben neben der Hyperplasie der durchsetzten Gehirnregion zudem noch ein Wandern der Ganglienzellen des Gehirns gegen den einwachsenden Sehnerven in die Fasersubstanz. (Erklärung dieser Befunde siehe Determinationsproblem I, 194, 208. Erfahrungen an Mißbildungen siehe SEEFELDER 1930 a, 554.)

IX. Die Bedeutung der Formbildung für die Differenzierung.

Die endgültige histologische Differenzierung der Zellen tritt, wenn wir embryonale und larvale Differenzierungen außer Acht lassen, im allgemeinen erst ein, wenn die Grundform des Organs, zu dem sie gehören, erreicht ist; im Auge erst nach der Ausbildung des Augenbeckers und in der Linse erst nach der Ausbildung der Linsenblase. Die Formbildungsvorgänge schaffen neue Nachbarschaftsbeziehungen zu den umliegenden Organanlagen und zwischen den Anlagenteilen unter sich. Nun wurde die Erfahrung gemacht, daß Retina und Pigmentepithel sich histologisch differenzieren können, auch wenn keine Augenblase bzw. kein Augenbecher angelegt wurde (z. B. SPEMANN 1903 b, 462—463; 1912 b, 2, 33; PASQUINI e REVERBERI 1929, 21; REVERBERI 1929 b, 44; u. v. a.), und daß Linsenfasern auftreten, ohne daß ein Linsenbläschen entsteht (z. B. FISCHEL 1898, 375; 1903 a, 17, 75; ADELMANN 1928, 718; REVERBERI 1929 a, 119; Lentoiden siehe S. 321). Dies beweist, daß eine endgültige histologische Differenzierung auch erreicht werden kann, ohne daß die vorausgehenden Formbildungsprozesse normal ablaufen bzw. normale Nachbarschaftsbeziehungen hergestellt werden. Die Fähigkeit der Zellen, sich endgültig histologisch zu differenzieren, ist also unabhängig von diesen Voraussetzungen. In der Embryonalentwicklung ist dies freilich so aufzufassen, daß die Formbildungsvorgänge in dem Anlagenfragment vor der histologischen Differenzierung wohl durchgeführt werden, aber infolge des Fehlens der anderen Anlagenteile zu keiner klaren Form führen und daß die histologische Differenzierung erst nach ihnen in einem bestimmten Alterszustand der Zellen eintritt. Zweifelhaft scheint mir dies jedoch bei den Lentoiden FISCHELS (siehe S. 321) aus der hochdifferenzierten Retina, wo ja einzelne Zellen linsenfaserartigen Charakter angenommen haben sollen, also Zellvermehrung und Bläschenbildung ganz ausgefallen sind. Bei ihnen hat anscheinend die neugeschaffene Anlage nicht erst den Charakter der frühen embryonalen Linsenanlage gewonnen.

Ähnliche Verhältnisse finden wir bei der frühen Gastrula der Amphibien. Bis zum Eintritt der histologischen Differenzierung laufen hier die Gastrulation, Neurulation und viele andere Vorgänge ab. Die Entwicklung ventraler Keimhälften im Schnürexperiment (SPEMANN 1901—03; MANGOLD unveröffentlicht, *Triton taeniatus*) und die Isolation kleiner Keimfragmente der neuesten Zeit (DÜRKEN 1925, 1926; BAUTZMANN 1929 a, b; KUSCHE 1929; HOLTFRETER 1929 a, b) zeigen die Fähigkeit zu endgültiger (herkunftsgemäßer und herkunftsfremder) Differenzierung der Zellen, ohne daß die Formbildungsvorgänge normal abgelaufen sind und normale Nachbarschaftsbeziehungen geschaffen wurden. Zweifellos sind auch diese Fragmente erst in einem bestimmten Alter nach Erledigung der vorher ablaufenden Vorgänge in die Differenzierung eingetreten. Die Bedeutung der Formbildungsvorgänge liegt in den nur labil determinierten Stadien darin, daß sie die normalen Nachbarschaftsbeziehungen schaffen, die über das Schicksal der Zellen endgültig entscheiden. In der Isolation wird dies dagegen hauptsächlich nur durch die im Material selbst enthaltenen Potenzen bestimmt. Hier könnte vielleicht neben der wahrscheinlichen Dominanz bestimmter Potenzen und neben eventuell neu auftretenden determinativen Faktoren (eventuell Regulationen zum Ganzen, SPEMANN) die Reihenfolge der Differenzierung wesentlich sein derart, daß früh realisierte Potenzen, wie Chorda u. a., wenn sie in gleicher Stärke vorhanden sind und der zeitliche Differenzierungsabstand genügend groß ist, andere Potenzen unterdrücken, selbst wenn diese der prospektiven Bedeutung des Materials entsprechen. (S. auch BAUTZMANN 1929 c).

X. Einige phylogenetische Betrachtungen zum Linsen- und Augenproblem.

Nach der Aufklärung der fundamentalen Lebensvorgänge bildet die der phylogenetischen Entwicklung die wichtigste Aufgabe der Biologie. Daher ist auch verschiedentlich versucht worden, die Ergebnisse der Experimente am Auge für phylogenetische Probleme auszuwerten. Im folgenden mag kurz auf diese Versuche hingewiesen werden.

A. Die Determination und phylogenetische Ableitung der Linse.

Der Einfluß des Augenbeckers auf die Entstehung und Ausbildung der Linse einerseits und die bei verschiedenen Tierarten erwiesene Fähigkeit der Linsenanlage, ohne Augeneinfluß selbständig eine Linse zu bilden andererseits, gaben Anlaß die Frage aufzuwerfen, ob die vom Augenbecher abhängige oder unabhängige Entstehung der Linse das stammesgeschichtlich Primäre sei (z. B. BOVERI 1904, 421; SCHAPER 1904; SPEMANN 1912 a, 89; 1915; FISCHER 1914 a; VON UBISCH 1922, 277 u. a.). Wichtig für die Entscheidung der Frage ist die Theorie von KUPFFER,

daß die Linse mit den anderen Plakoden des Ectoderms (Gehörblase, Riechgrube, Sinnesorgane der Seitenlinie u. a.) homodynam sei und sich nach der Kombination mit dem Augenbecher unter Wechsel ihrer Funktion zur Linse umgewandelt habe. Würde dies zutreffen, so wäre die Linse schon vor der stammesgeschichtlichen Ausbildung des invertierten Wirbeltierauges als Organ vorhanden gewesen, ihre Entwicklung also nicht erst durch das Auftreten des Augenbeckers hervorgerufen worden. — Tatsache ist, daß alle diese Organe eine gewisse Ähnlichkeit in ihrer Entstehung, nämlich aus Verdickungen des Ectoderms, aufweisen und daß sie auch, da sie meist Sinnesorgane und Nervengewebe bilden können, eine gewisse funktionelle und histologische Verwandtschaft besitzen. Keine sensorische Funktion zeigen allerdings die Leuchtorgane der Fische, welche sich ebenfalls aus Plakoden entwickeln (BURKHARDT 1901) und die Linse. — Die Ähnlichkeit der Linse mit den Sinnesorganen der Seitenlinie ist von SCHAPER (1904, 313—314, *Rana esculenta*) an atypischen Linsen hervorgehoben worden. Die ohne Augenbecher entwickelten Linsen bildeten nämlich spindelförmige Ectodermverdickungen, deren zentrale Zellen faserartige Struktur und die Anordnung der Sinneszellen der Seitenlinienorgane aufwiesen. Ob diese allerdings als Hinweis auf die phylogenetische Zusammengehörigkeit von Linse und Sinnesorganen aufzufassen sind, ist recht fraglich; KALLIUS (1903, 324) denkt an Konvergenzerscheinungen. — Eine entwicklungsmechanische Stütze der KUPFFERSchen Theorie wäre gegeben, wenn sich eine potentielle Verwandtschaft der Plakoden nachweisen ließe etwa derart, daß sie alle eine Determinationsstufe „Ectodermverdickung“ aufweisen, auf die erst die weiteren speziellen Determinationsschritte folgen. Ein Befund von MANGOLD (MANGOLD u. SPEMANN 1927, 413 ff.) bei schwachen Medullarplatteninduktionen legte diese Annahme nahe. Träfe sie zu, so müßten die Plakoden sich gegenseitig vertreten können, also z. B. eine Nasenplakode oder Gehörplakode zur Linse werden und umgekehrt. Unter den Experimenten, welche die Ausbreitung der Linsenpotenz untersuchen, finden sich nun gelegentlich Fälle (LEWIS 1904, 519—520, 533, *Rana palustris*; EKMAN 1914 a, 338, *Hyla* u. a.), wo bei Operation nach Schluß der Medullarplatte eine Gehörplakode über die primäre Augenblase zu liegen kommt. Sie bildet aber nie eine Linse. Ob dies auch für die anderen Plakoden, besonders für die kleineren der Kopfganglien und Sinnesorgane der Seitenlinie gilt, ist noch fraglich. Doch scheint mir nach diesem Befund die einheitliche Determinationsstufe recht unwahrscheinlich. Ebenso unwahrscheinlich ist wohl die Möglichkeit, daß die primäre Determinationsstufe „Sinnesorgan“ sei und die Plakoden erst durch sekundäre Einflüsse sich zu anderen Organen entwickeln. Wenn diese Möglichkeit zuträfe, so wäre einigermaßen zu erwarten, daß die frühzeitig isolierten Plakodenanlagen stets Sinnesorgane liefern. Dafür haben wir bis jetzt gar keinen Anhaltspunkt, im

Gegenteil, die Plakoden bilden in diesem Fall, wenn sie überhaupt zur Entwicklung gelangen, stets ihr herkunftsentprechendes Organ. Wenig verträglich mit der KUPFFERSchen Theorie ist auch die Entstehung der Linse aus dem Augenbecher in der Regeneration (KEIBEL 1928, 450). Doch muß hierbei bemerkt werden, daß die Medullar- und Augenplatte ebenfalls Plakoden im weitesten Sinn darstellen, die Regeneration der Linse aus dem Augenbecher daher gerade auf eine potentielle Verwandtschaft hindeutet. Diese ist freilich recht beschränkt, denn in der Medullarplatte (S. 264) und manchen Augenbezirken (S. 319ff.) scheint sie nicht vorhanden zu sein. Schließlich ist geltend zu machen, daß ja auch Rumpfectoderm, welches normalerweise keinerlei Plakoden bildet, Linsen entwickeln kann (LEWIS 1904, 535).

Nach allem wird man nur feststellen können, daß die entwicklungsmechanischen Versuche keine Stütze für die Ableitung der Linse von Sinnesplakoden liefern, die oben gestellte Frage also offen bleiben muß.

Von großer prinzipieller Bedeutung ist schließlich der Nachweis, daß nicht nur die normalen Anlagen, sondern auch anderes Material Linse bilden kann und daß die normalen Anlagen gar nicht streng determiniert sind. Da demnach die Linsen aus fremder Kopf- und Rumpfhaut und die Linsen der vorderen Verdoppelungen nicht mehr, im Sinne der historischen Morphologie, mit den normalen Linsen homologisiert werden können, verfällt der Homologiebegriff der Auflösung (SPEMANN 1915).

Ein phylogenetischer Erklärungsversuch der Lokalisation der Linsenpotenz im oberen Irisrand des Auges wurde schon S. 322 angeführt.

B. Phylogenetische Entstehung des Wirbeltierauges und Ausbreitung der Augenpotenz.

BOVERI (1904) leitet in seiner Hypothese über die Phylogenie des Vertebratenauges die Augen der Wirbeltiere von den Sinneszellen des *Amphioxus* ab. Diese liegen über das ganze Neuralrohr verstreut in der Wand desselben und sollen durch Vorgänge ähnlich denen in der Ontogenese der Wirbeltiere über die Blasenaustrüpfung und Bechereinstülpung unter die Epidermis in die richtige Lage gelangen. SCHIMKEWITSCH (1902 b, 49) vertritt die Auffassung, daß die Vorfahren unserer Wirbeltiere drei Paare hintereinanderliegender Augen besaßen, von denen das erste durch das gewöhnliche Augenpaar, das zweite und dritte durch die nur noch selten entwickelten Paraphysealagen (*Hatteria*) und Epiphysealagen (*Petromyzon marinus*) dargestellt werden. Beide Ansichten gehen von einer Verbreitung der Augenpotenz über das ganze bzw. über einen großen Teil des Neuralrohrs aus. Und es würde wohl eine, wenn auch nicht notwendige Stütze für beide bedeuten, wenn die Potenzprüfungen der Medullarplatte ergeben hätten, daß die gesamte Medullarplatte Retina bilden kann. Die Versuche sind hier noch nicht abgeschlossen, da noch keine Transplantationen kleiner Medullarplatten-

stücke in die Augenregion und umgekehrt kleiner Augenplattenstücke in die Gehirn- und Rückenmarkregion durchgeführt sind. Doch machen es die bis jetzt vorliegenden Experimente wahrscheinlich, daß die Retinapotenz nicht oder nur beschränkt über die normale Augenplatte hinausreicht, und man kann nach einigen Ergebnissen von SPEMANN (1912 b) annehmen, daß es sich bei der Epiphyse ähnlich verhält. Die demnach wahrscheinliche enge Lokalisation der Augenpotenz im Neurulastadium bedeutet natürlich keinen Beweis gegen BOVERIS Auffassung, da ja gerade die Versuche über die Determination der Augen in schönster Weise zeigen, daß der Bereich der Augenpotenz im Lauf der Entwicklung eingengt wird.

XI. Mißbildungen des Auges, mit besonderer Berücksichtigung der Cyclopie.

Die Mißbildungen des Auges sind sehr gut bekannt. Sie kommen in den verschiedensten Formen vor und können das ganze Auge oder nur seine einzelnen Teile betreffen. Eine sehr übersichtliche Darstellung findet man bei SEEFELDER (1930a). Die meisten Mißbildungen sind bis jetzt nur durch Naturvorkommen bekannt geworden; doch sind zweifellos viele der experimentellen Analyse zugänglich. Hier sollen uns nur die bis jetzt experimentell dargestellten Formen beschäftigen, und zwar speziell die am ganzen Auge, welche sich um die Cyclopie im weitesten Sinn gruppieren. Zur causalen Analyse der Spaltbildungen (Colobome) mögen die S. 286 und 345 gemachten Angaben von Bedeutung sein.

A. Beschreibung (Abb. 48).

Die Cyclopie im weitesten Sinne kommt in verschiedenen Graden vor, indem die lateral stehenden paarigen Augen (a) ventral zusammenrücken (b), sich berühren (c), hantelförmig miteinander verschmelzen (d), ein normal gestaltetes einheitliches Auge bilden (e), dieses immer kleiner ausgebildet wird (f) und schließlich ganz fehlt (g). Parallel mit den Abnormitäten des Bulbus gehen die der Linsen, welche den Augen mit großer Regelmäßigkeit eingepaßt sind und im allgemeinen ein normales Größenverhältnis zum Bulbus aufweisen. Entsprechend verhalten sich auch meist die Nasenplakoden, die bei dem Zusammenrücken der Augen nach dorsal gedrängt werden und sich oft rüsselförmig entwickeln. Defekte des Mundes sind ebenfalls häufige Begleiterscheinungen der Cyclopie. Die Hilfsorgane des Auges (Orbita, Muskulatur usw.) sind wie das Auge median verschoben und dem Bulbus entsprechend ausgebildet. Je nach dem Grad der Mißbildung unterscheiden wir im Anschluß an WERBER (1915 a, 546; 1916 b, 501) an symmetrischen Formen:

1. Synophthalmia bilentica (Abb. 48 b, c, d),
2. Synophthalmia unilentica,

3. Cyclopia synophthalmia,
4. Cyclopia perfecta (Monophthalmia mediana , Abb. 48 e),
5. Microphthalmia mediana (Abb. 48 f).
6. Anophthalmia mediana (Abb. 48 g).

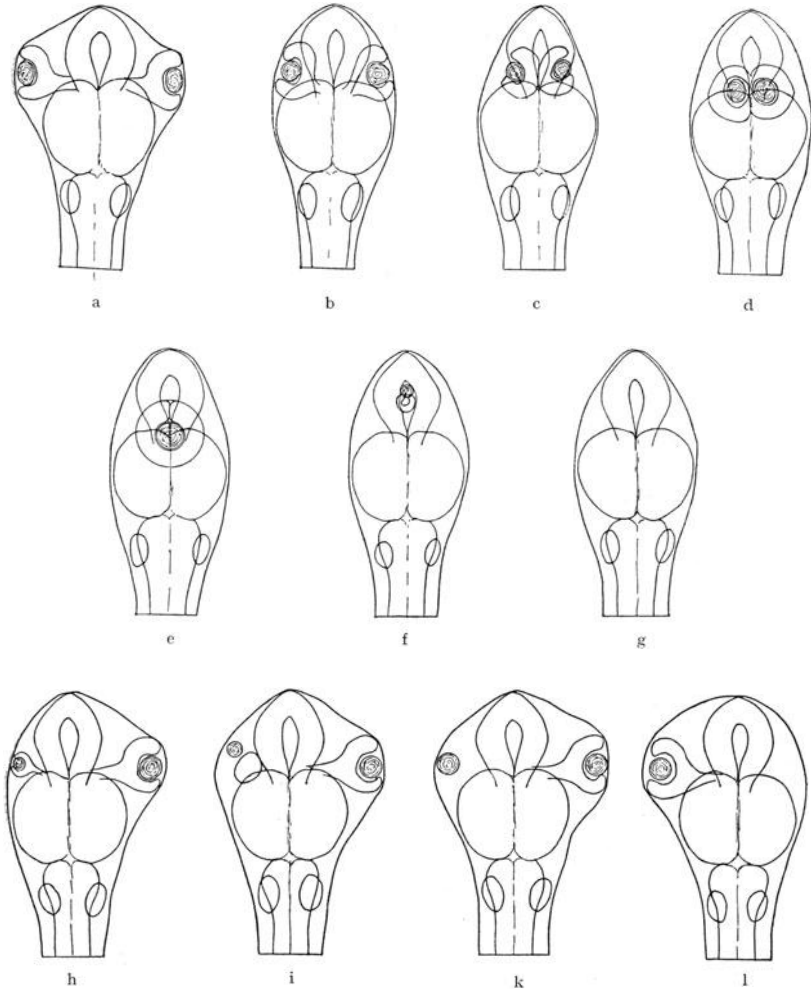


Abb. 48. Störungen der Augenentwicklung bei *Fundulus heteroclitus*, hervorgerufen durch Behandlung des befruchteten Keimes mit $MgCl_2$ -Seewasser. a normaler Embryo; b—g ansteigende Cyclopie; h—l Monophthalmus asymmetricus verschiedenen Grades. (STOCKARD 1909 c, S. 293.)

Zu diesen symmetrischen Mißbildungen kommen noch die asymmetrischen:

- Macrophthalmia asymmetrica,
- Microphthalmia asymmetrica (Abb. 48 h),
- Anophthalmia asymmetrica (Abb. 48 l).

Synophthalmie und Cyclopie findet sich auch bei schwacher medianer Verdoppelung des Vorderendes (*Duplicitas anterior*) bei Wirbeltieren, wobei die innenständigen Augen der beiden Köpfe die erwähnten Verschmelzungs- bzw. Ausbildungsgrade aufweisen können. Die Mißbildungen der Augen sind häufig mit solchen des Gehirns verknüpft; doch kommen sie auch ohne solche vor, wie Gehirnmißbildungen nicht stets solche der Augen im Gefolge haben müssen (STOCKARD 1909 c, 310; 1910 a, 389). Bei der vollkommenen Cyclopie fehlt dem Auge häufig der Nervus opticus (SPEMANN 1903 a, 609 ff., 615; 1904 b, 446; FISCHEL 1921, 397).

B. Vorkommen und experimentelle Herstellung.

Die beschriebenen Augendefekte sind seit MECKEL (1826) bei allen Wirbeltierklassen in der Natur beobachtet worden, worüber zusammenfassende Arbeiten über die Teratologie Auskunft geben. Einige Literatur mag hier ohne Anspruch auf Vollständigkeit mitgeteilt werden. Beim Menschen wurden sie von MALL (1908 eingehend), DURLACHER (1909), BUJARD (1923), IKEDA (1928), SEEFELDER (1930a) u. a. behandelt. Über die Mißbildungen des Vogels berichteten KÄSTNER (1898—1907 eingehend), POLITZER und STEINER (1926) u. a. Von Amphibien, speziell *Salamandra maculosa*, wurden natürliche Mißbildungen von O. SCHULTZE (1905), GROCHMALICKI (1909), KORSCHOLT und FRITSCH (1910), FESSLER (1920), FISCHEL (1921), TSUDA (1924) u. a. beschrieben. Bei Teleostiern fand MENCL (1903 a, 1908) und GEMMILL (1906 a, b) und bei Selachiern PAOLUCCI (1874) natürliche Augendefekte.

Die Mißbildungen fanden erhöhtes Interesse, als es gelang, sie experimentell herzustellen und so ihre causale Analyse in die Wege zu leiten. Als Versuchsobjekte dienten unter anderen Fische (*Fundulus heteroclitus*; STOCKARD 1907—1910; LEWIS 1909; McCLENDON 1912 a, b; LOEB 1915; WERBER 1915—1916; KELLICOT 1916 u. a.), Amphibien (*Triton taeniatus*; SPEMANN 1903 a, 1904 b; MANGOLD unveröffentlicht; *Rana fusca*, LEPLAT 1914, 1919; *Amblystoma punctatum*, STOCKARD 1913 b; *Bufo vulgaris*; COTRONEI 1921), Vögel (DARESTE 1891; RABAUD 1901; STOCKARD 1914) und Säugetiere (Meerschweinchen, STOCKARD 1913 a).

Die experimentellen Mittel sind verschiedener Art. Bastardierung und chemische, physikalische und mechanische Methoden führten zum Ziel. LOEB (1915, 56) fand bei der Bastardierung *Fundulus heteroclitus* ♀ × *Menidia* ♂ Embryonen, deren Augen anfangs normal waren, im Laufe der Entwicklung jedoch defekt wurden. — Mit chemischen Mitteln arbeitete STOCKARD (1907—1910) an *Fundulus heteroclitus* (MgCl₂, NaCl, Mg(NO₃)₂, Alkohol, Äther, Chloroform, Chloreton u. a.). Dabei erzielte er mit 3proz. Lösung von Äthylalkohol in Meerwasser, die nach der Befruchtung 24—36 Stunden einwirkte, in 90—98% aller Fälle Augendefekte

(1910 a, 371). WERBER (1915 b—1916 b) erhielt, ebenfalls bei *Fundulus*, Augenmißbildungen mit Buttersäure und Aceton; andere Stoffe des kranken Urins wirkten nicht. Und schließlich konnte LOEB (1915) bei

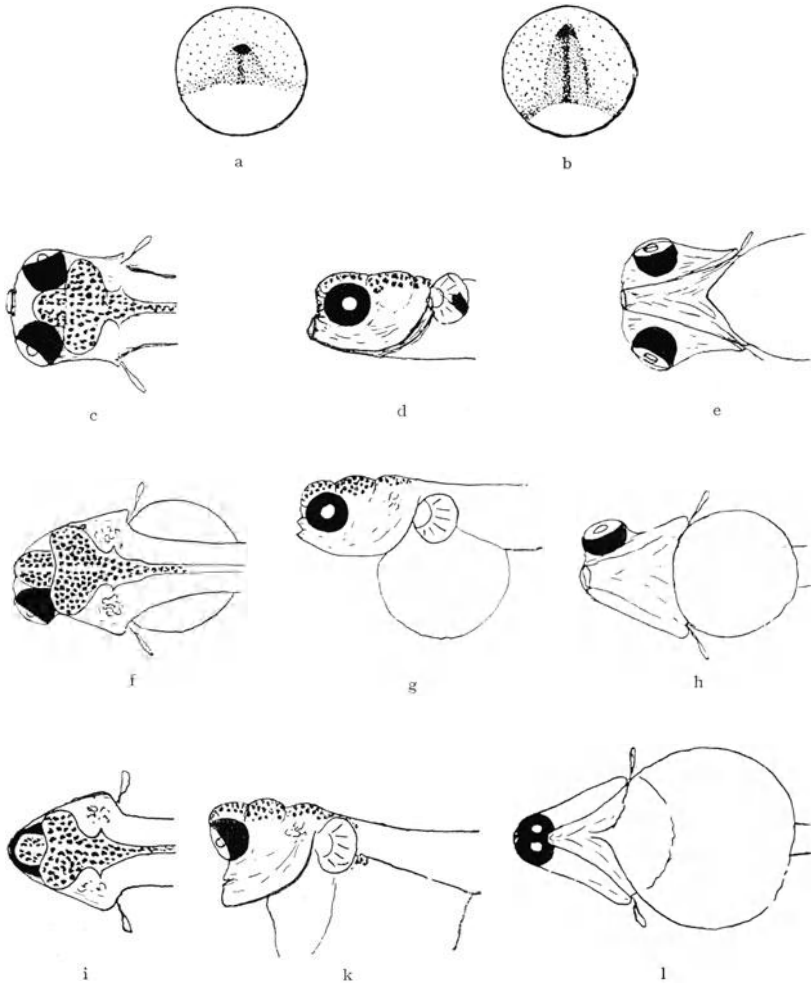


Abb. 49. Defektversuch an der Keimscheibe von *Fundulus heteroclitus*. — a und b Operationsstadien, der dunkle Bezirk den Materialverlust nach Anstich mit der Nadel zeigend. — c, d, e dorsale, laterale, ventrale Kopfansicht einer normalen Larve kurz nach dem Ausschlüpfen. — f, g, h Larve, bei der nach lateraler Defektsetzung im Stadium der Abb. b das rechte Auge ganz ausfiel. — i, k, l Larve mit cyclopischer Verschmelzung der beiden Augen nach medianer Defektsetzung im Stadium der Abb. b. (LEWIS, W. H. 1909, S. 176 und 178.)

Fundulus durch KCN-Lösungen und McCLENDON durch verschiedene Salzlösungen (1912 a), Änderung der relativen Konzentration der Meerwassersalze (1912 a, 292) und in seltenen Fällen durch Alkaloide (1912 b, 136) Augenmißbildungen erhalten. Bei Amphibien beschrieb LEPLAT

(*Rana fusca*, *Triton cristatus* und *marmoratus* 1914, 1919) Augenmißbildungen, welche durch Behandlung vor und während der Gastrulation mit verschiedenen Salzen (speziell LiCl), Äthylalkohol und Chloralhydrat entstanden. Auch VON UBISCH (1925 a, b; 1927, *Rana fusca*) konnte mit Salzlösungen Augendefekte erzielen. Durch Alkohol und Ätherdämpfe, welche auf Hühnereier wirkten, erhielt STOCKARD (1914, 36) cyclopische Defekte. Und beim Säugetier erreichte er solche durch Alkoholdämpfe auf die Eltern (auch nur den Vater) vor der Begattung (1913 a). — Abnorme Temperaturen wurden von DARESTE (1891) am Hühnerei, von LOEB (1915, 59) und KELICOT (1916) an *Fundulus* mit Erfolg verwandt. — Mechanische Methoden wurden ebenfalls sehr häufig benutzt. Cyclopische Defekte entstehen bei der medianen Einschnürung des jungen *Triton*-Keimes vom Zweizellenstadium bis zur Gastrulation (SPEMANN 1903 a, 1904 b). Dabei entstehen vordere Verdoppelungen, in denen einer oder beide Köpfe cyclopisch sich entwickeln können. Wenn die Verdoppelung nur die rostralen Bezirke umfaßt, so entsteht häufig statt der innenständigen Augen der beiden Köpfe ein Cycloopenauge. Auch die Excision medianer Bezirke der Medullarplatte mit dem unterlagernden Urdarmdach bei Amphibien (STOCKARD 1913 b, *Amblystoma punctatum*) bzw. des Embryonschildes bei Fischen (LEWIS 1909, *Fundulus heteroclitus*, Abb. 49) kann zu cyclopischen Defekten führen. Ja selbst die Entfernung des Urdarmdachs allein, welches unter dem rostralen Viertel der Medullarplatte liegt, hat häufig Cyclopie zu Folge (MANGOLD, *Triton taeniatus*, unveröffentlicht, Abb. 50, S. 365) — Einseitigen oder doppelseitigen Anophthalmus und Microphthalmus erreicht man durch halbseitige bzw. beiderseitige ganze oder teilweise Excision der Augenanlage im Medullarplatten- und Schwanzknospenstadium. Sie wurden von den S. 221 ff. zitierten Autoren häufig erzielt. Eine besondere Art von Synophthalmus entsteht bei der Transplantation einer überzähligen primären Augenblase neben eine normale (Autoren zit. S. 238).

C. Der Zeitpunkt der Entstehung.

Wir können hier drei Entwicklungsperioden unterscheiden: a) die Periode der Keimzellbildung, b) die Periode von der Befruchtung bis zur Neurulation, die die Periode der labilen Determination genannt werden soll, und schließlich c) die mit der Neurulation beginnende Periode.

1. In der Periode der Keimzellbildung.

Eine Abänderung des Idioplasmas oder des Cytoplasmas während der Ausbildung der Geschlechtszellen könnte zur Entwicklung der Mißbildungen führen. Die Änderung des Idioplasmas könnte erbliche Augendefekte verursachen. Die Erblichkeit ist bei den Augenmißbildungen

weit verbreitet, für die Cyclopie aber noch nicht nachgewiesen; theoretisch ist sie möglich. Recht wohl denkbar ist ferner, daß das Cytoplasma in der Ovocyte nicht normal ausgebildet wird und dann Cyclopie oder auch andere Mißbildungen entstehen. WILDER (1908, 428) hat unter anderen diesen Fall in Erwägung gezogen. Experimente sind mir aus der entwicklungsmechanischen Literatur nicht bekannt.

2. In der Periode der labilen Determination.

In die frühen Entwicklungsstadien fällt nach der übereinstimmenden Ansicht aller Forscher die Entstehung der Hauptmasse der cyclopischen Defekte, sowohl der natürlichen als auch der experimentellen (FISCHEL 1903 b, 289; 1921, 390, 435, 438; SPEMANN 1903 a, 564; 1904 b, 441, 449, 452; WILDER 1908, 427; STOCKARD 1909 c, 294; 1910 c, 475; 1913 b, 268; KORSCHULT und FRITSCH 1910, 311; WERBER 1915 a, 558, 1916 b, 508, 532 u. v. a.). Sehr demonstrativ sind hier die Versuche von STOCKARD (1910 a, 387) an *Fundulus heteroclitus* mit Magnesiumchloridlösungen in Seewasser. Die Keime wurden $3\frac{1}{2}$, 5, $7\frac{1}{4}$, 11, 15 Stunden nach der Befruchtung und später oder, nach Entwicklungsstadien betrachtet, im 8-Zellen-, 16—32-Zellen-, 64-Zellen-, frühen Periblast-, beginnenden Keimringsstadium und später in die $MgCl_2$ -Lösungen gebracht und die Zahl der Augenmißbildungen festgestellt. Diese waren häufig in den von den Furchungsstadien ab, selten bei den vom frühen Periblaststadium ab und sehr selten in den vom beginnenden Keimringstadium ab behandelten Keimen. Die Wirkung des Mediums hört also auf, wenn der Keimring über die Dotterkugel zu wachsen beginnt und der Embryonalschild sich anlegt, nämlich etwa 15 Stunden nach der Befruchtung. Die Augen erscheinen erst 30 Stunden nach der Befruchtung (STOCKARD 1913 b, 279). Ganz entsprechende Erfahrungen machte WERBER (1915 a, 531) bei der Behandlung der *Fundulus*-Keime mit Buttersäure und Aceton. Bei den Amphibien liegen die Verhältnisse im allgemeinen wohl ähnlich; die cyclopischen Defekte entstehen hier vor der endgültigen Determination der Augenanlage (SPEMANN 1904 b), also in den Stadien vor der mittleren Neurula, wahrscheinlich vor oder während der Gastrulation. Es besteht kein Bedenken, dieses Resultat auf alle Wirbeltiere zu übertragen.

3. Im determinierten Keim.

Wenn auch die Hauptmasse der cyclopischen Mißbildungen vor der endgültigen Determination der Augenanlage und des Gehirns entsteht, so ist doch wahrscheinlich, daß sie sich auch noch im determinierten Keim bilden können. Dafür sprechen die Verschmelzungen von ganzen primären Augenblasen im Experiment, über die S. 238 berichtet wurde, und vielleicht die Defektversuche an *Fundulus* im Embryonalschildstadium von LEWIS (1909, Abb. 49). Im Keim mit endgültig determinier-

ten Augen muß der Defekt genau lokalisiert sein und das beschädigte Material aus dem Keim entfernt werden. Beides dürfte in der Natur nur sehr selten zutreffen; daher werden nach diesem Modus, etwa durch Druck des Amnions, Entzündungen u. a., keine natürlichen Cyclopien entstehen. Allgemein schädigende Mittel, wie chemische, physikalische u. a., wirken in diesem Stadium nicht mehr lokalisiert (STOCKARD 1910 a, 388; WEBER 1915 a, 531 u. a.). Die Versuche an der frühen Neurula bei Amphibien (STOCKARD 1913 b, ADELMANN 1929 a, 284) können an dieser Stelle nicht beigezogen werden, da die Augenplatten in diesem Stadium wahrscheinlich noch nicht endgültig determiniert sind (siehe S. 221).

D. Die Art der Entstehung.

Bei den soeben erwähnten Cyclopien aus dem determinierten Stadium macht uns die Vorstellung der Entwicklung keine Schwierigkeiten. Nach der Entnahme der medianen Anlagen der rostro-ventralen Gehirnbezirke rücken die lateralen Reste der Augenanlagen zusammen und entwickeln sich unter Entfaltung der S. 238 berichteten regulativen Fähigkeiten mehr oder weniger gemeinsam. Im determinierten Keim entstehen also die Cyclopien nach dem Verschmelzungsstypus (LEWIS 1909; SPEMANN 1912 a.). Im frühen Neurulastadium läßt sich die Herstellung von Cyclopien durch planmäßige mediane Defekte an Urodelen nicht ohne weiteres erreichen (ADELMANN 1929 a, 284; MANGOLD unveröffentlicht). Die entfernten Teile werden nämlich mehr oder weniger vollständig reguliert bzw. regeneriert. Möglich ist, daß die Art des Wundverschlusses die direkte Vereinigung der lateralen Augenanlagenreste, welche ja eine Voraussetzung für das Gelingen des Experiments ist, verhindert. Möglich ist aber auch, daß nach dem Verschuß des Defekts über den Rest des noch vorhandenen Materials in Richtung auf das Normale neu disponiert wurde. Planmäßige mediane rostrale Defekte im Neuralrohr nach Abschluß der Neurulation haben wohl andere Ergebnisse.

Bei den vor der endgültigen Determination entstandenen Cyclopien ist die Erklärung schwieriger. Sehr instruktiv sind hier die vorderen Verdoppelungen mit cyclopischen Defekten an *Triton taeniatus* von SPEMANN (1903 a, 1904 b), welche bei medianer Schnürung im Zweizellenbis frühen Gastrulastadium entstehen. Ist die Verdoppelung nur schwach, so zeigen die beiden innenständigen Augen der beiden Köpfe die cyclopischen Erscheinungen, bei etwas stärkerer Verdoppelung können aber auch einer oder beide Köpfe für sich Cyclopie aufweisen. Sind sie verschieden groß, so zeigt sie mit Vorliebe der kleinere. Nun ist bekannt, daß die Bildung des Kopfes und der Augen im animalen Blastoderm unter dem determinierenden Einfluß des Urdarmdachs (Organisators) sich vollzieht. Zwei Materialien wirken also zusammen. Der die

Cyclopie bedingende Faktor könnte demnach die Änderung a) des reagierenden Materials oder b) des Organisators oder c) beider zugleich bewirken. Im vorliegenden Experiment lassen unsere Kenntnisse über die Vorgänge bei der Determination der Medullarplatte und der Regulation

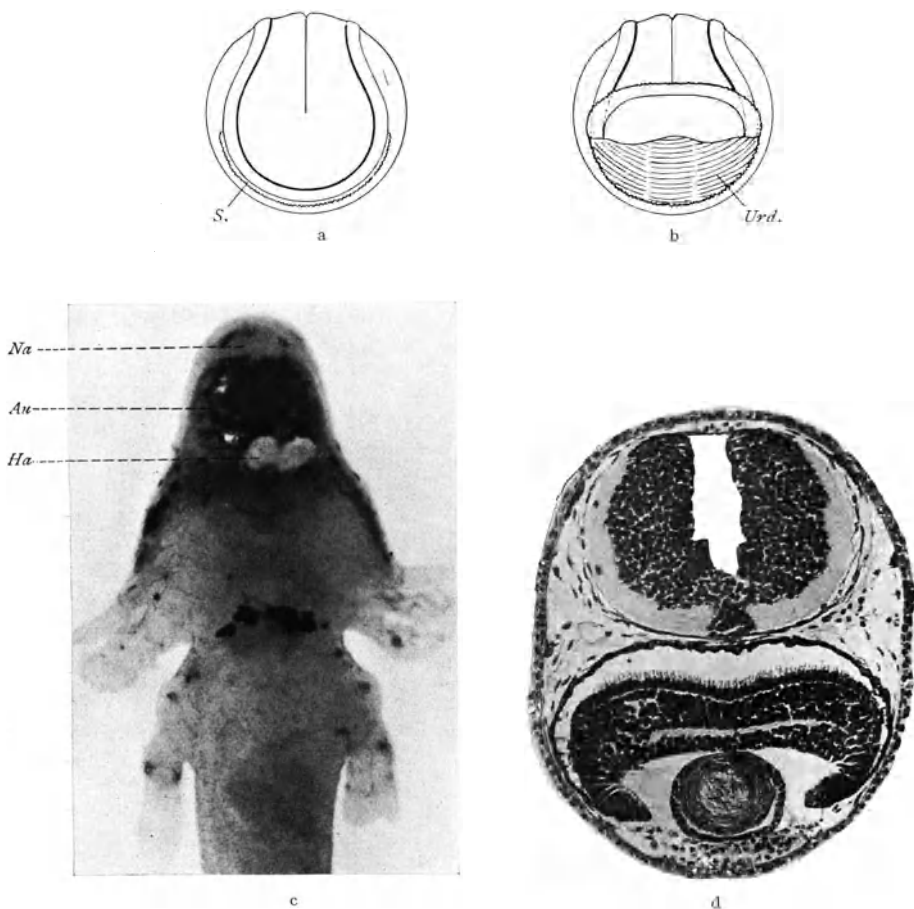


Abb. 50. Herstellung von Synophthalmus und Cyclopie an der frühen Neurula von *Triton*. — a, b Experiment schematisch: Umschneiden des cephalen Viertels der Medullarplatte peripher vom Wulst (S. in Abb. a), Aufklappen der Medullarplatte, Entfernen des unterlagernden Urdarmdachs (*Urd.* in b), Zurückklappen der Platte (zu a). — c *Au.* 23. Embryo 10 Tage nach Operation von ventral, 18 mal; spitzer Kopf, 1 Nase (*Na*), 1 Auge (*Au*), 2 ventral zusammengrückte Haftfäden (*Ha*). — d Querschnitt durch Kopf in der Augenregion (53 mal); ein nahezu vollkommen einheitliches Auge mit einer monocentrischen Linse. (MANGOLD. Original).

bei Verdoppelungen mit großer Wahrscheinlichkeit darauf schließen, daß das Urdarmdach für das Resultat verantwortlich ist. Der Eingriff ändert also den Organisator, indem er in dem verdoppelten Urdarmdach unvollkommene Ganzregulation bedingt. Die Cyclopie beruht auf einer mangelhaften Determination. Die Bedeutung des Urdarmdachs für die

Cyclopie zeigen die schon erwähnten neuen Versuche von MANGOLD an *Triton taeniatus* (Abb. 50). In der durch Pigment oder Wülste gerade abgegrenzten jungen Medullarplatte wurde das vordere Viertel mit dem Wulst hochgehoben, das unterlagernde Mesoderm herausgeschnitten und die Medullarplatte wieder zurückgeklappt. Diese heilte dann ohne jeglichen Zellverlust wieder glatt an. Von 22 so behandelten Keimen zeigten 4 Cyclopia synophthalmia (Abb. 48 d—e), 14 Synophthalmus verschiedenen Grads (Abb. 48 b—d) und 2 Synophthalmus asymmetricus; normal waren nur 2 Köpfe. Da hier mit der Operation als Ursache kaum zu rechnen ist (wird noch geprüft), können wir wohl das Wegfallen des Urdarmdachs verantwortlich machen; ob dabei der Verlust des mechanischen Widerlagers oder bestimmter Determinationsfaktoren maßgebend ist, ist vorerst fraglich; wahrscheinlich ist wohl das letztere. Das Experiment hat eine Vermutung von ADELMANN (1929 b, 313, siehe S. 241) bestätigt, und es erinnert an die mangelhafte bilaterale Gliederung des Neuralrohrs bei Urdarmdachdefekten, wie sie LEHMANN (1926) zeigen konnte. — Auch in den anderen Fällen, speziell den durch chemische und physikalische Einflüsse erhaltenen Cyclopien, wird man die oben gekennzeichneten Möglichkeiten, Änderung des reagierenden Materials und des Determinators, im Auge behalten müssen. Wer von beiden primär der Änderung unterliegt, kann bei den verschiedenen Experimenten und den verschiedenen Wirbeltieren, deren Determinationsablauf ja nur recht beschränkt bekannt ist, verschieden sein.

Wenn wir die Cyclopie auf eine Störung im Determinationsprozeß zurückführen, so erledigen sich die Fragen: a) ob man die im labil determinierten Keim entstandenen Cyclopien durch Verschmelzung von ursprünglich doppelten Anlagen (SPEER 1819; MECKEL 1826, 239; DARESTE 1891, 373—383; GEOFFROY St. HILAIRE, siehe HERBST 1901, 61; SPEMANN 1904 b, 457; 1912 a, 79; WERBER 1915 a, 554, 557; 1916 b, 508; 1916 c, 260; FISCHER 1921, 390, 396—397 u. a.) oder durch Hemmung ursprünglich einheitlicher Anlagen (HUSCHKE 1832, 25; STOCKARD 1909 c, 308, 322; 1913 b, 268, 272—273; LEPLAT 1914, 285, 287; 1919, 299 u. a.) zustande kommen läßt und b) wie die Augen zu ihren Linsen kommen, relativ einfach. Im Determinationsprozeß wird wohl sofort ein cyclopischer Kopf determiniert, in dem die Anlagen von allem Anfang an den Bedürfnissen der Cyclopie entsprechend gelagert sind. Bei den Arten, wo die Linsenanlage stark vom Augenbecher abhängt, kann diese auch erst sekundär vom cyclopischen Auge bestimmt werden. Das Anlagenmuster des cyclopischen Kopfes deckt sich dabei nur beschränkt mit dem des normalen. Die normalen Anlagen erfahren daher teilweise eine anderweitige Verwendung. Wenn sie aber im Moment des Eingriffs schon einen ziemlich hohen Determinationsgrad erreicht haben, so können sie sich auch herkunftsgemäß entwickeln, und es entstehen dann abnorme Cyclopien. Dies dürfte für die Linsenanlagen bei Fischen zutreffen.

Denn bei ihnen fanden sich (zitiert S. 280) gelegentlich Linsen fern vom Augenbecher, die wohl auf die normalen Anlagen zurückgeführt werden können. Auf der Basis dieser Erklärung der Cyclopie halte ich es nicht für zulässig, die Befunde an der Cyclopie für die Beurteilung der Lage und Potenz der normalen Augenanlage zu verwerten, wie es häufig geschehen ist.

Unter Berücksichtigung des Umstandes, daß im frühen Keim noch keine abgrenzbaren Bezirke vorhanden sind, die eine nachweisbare Potenz, sich zu Augen zu entwickeln, aufweisen, wird man die Cyclopie weder als Verschmelzung einer Doppelanlage, noch als eine gehemmte einheitliche Anlage auffassen, sondern sie durch einen abnormen Determinationsvorgang erklären. — Betrachtet man jedoch nur die materielle, nach den Ergebnissen der Kinematik doppelte Anlage des Augenpaares (S. 206 und 204), so muß man die Cyclopie durch Verschmelzung entstehen lassen. Zieht man aber die potentielle Anlage in Betracht, so ist damit zu rechnen, daß diese zuerst als einheitlicher (oder schwach doppelter?) Zerstreuungskreis determiniert wird und erst mit der fortschreitenden Determination Doppelnatur gewinnt. Die Cyclopie erklärt sich dann durch die Hemmung des Determinationsvorgangs. Im endgültig determinierten Stadium entstehen die (theoretisch möglichen) Cyclopien durch Verschmelzung der materiellen und potentiellen Anlagen.

E. Die Art der Ursachen.

Die Teratologie hat die in der Natur gefundenen Mißbildungen auf die verschiedensten Ursachen zurückgeführt. Es werden unter anderen genannt:

- a) Psychisches Versehen,
- b) Übertragung durch Gene,
- c) Druck durch die Eihüllen, durch das Amnion, durch Amnionfalten, durch den Uterus,
- d) lokale Entzündungsprozesse,
- e) abnorme chemische Einflüsse wie Befruchtung durch fremdes oder krankes Sperma, Krankheit der Mutter, schlechte Ernährung infolge ungenügender Anheftung an den Uterus und
- f) abnorme Temperatur

(z. B. O. SCHULTZE 1905, 489; GEMMILL 1906 a, 447; MALL 1908; WILDER 1908; DURLACHER 1909, 1660; STOCKARD 1909 c, 330 ff.; 1913 b, 268 ff.; KELLCOT 1916, 472; WEBBER 1916 b, 559; SEEFELDER 1930 a u. a.). Dazu kommen die Erfahrungen der experimentellen Untersuchungen, welche zeigten, daß durch Bastardierung, durch chemische Mittel verschiedenster Art, durch abnorme Temperaturen und durch mechanische Methoden entsprechende Mißbildungen hervorgerufen werden können. Sie bewiesen damit die prinzipielle Richtigkeit der oben unter c), d), e) und f) für die Entstehung der natürlichen Mißbildungen angeführten Ur-

sachen. Dazu ist aber geltend zu machen, daß sich der Laboratoriumsversuch von dem Naturexperiment durch seine planmäßige Ausführung unterscheidet, was im Experiment geht also in der Natur nicht vorzukommen braucht. Dies gilt hauptsächlich für c), d) und f). Da schließlich psychische Versehen für die exakte Forschung nicht in Frage kommen und die Übertragung durch Gene wohl für sehr viele Augenmißbildungen (siehe FRANCESCHETTI 1930), nicht aber für die Cyclopie nachgewiesen werden konnte, werden heute zur Erklärung der natürlichen Cyclopien nur noch Schädigungen durch einen abnormen Chemosmus geltend gemacht. Diese gilt es nun auf der Basis der experimentellen Versuche etwas genauer zu untersuchen.

Bei der großen Zahl chemischer Mittel, mit denen bis jetzt cyclopische Defekte erzielt werden konnten, fällt vor allem auf, daß sie keinerlei Verwandtschaft untereinander zeigen. Ihre Wirkung ist also keinesfalls spezifisch (LEPLAT 1914, 282). Sie ist auch nicht nur lähmend, indem sie besonders den anästhetisch wirkenden Stoffen zukommt, wie STOCKARD (1909 b, 172; 1910 a, 380) nach seinen ersten Versuchen vermutete (McCLENDON 1912 b, 132), auch nicht allein durch erhöhten osmotischen Druck bedingt, da sowohl hypo- als auch hypertonische Lösungen wirksam sind. Auch entscheidet nicht die Giftigkeit der Mittel allein; denn die Resultate sind bei Stoffen gleicher Giftigkeit sehr verschieden. So liefert bei *Fundulus heteroclitus* Äthylalkohol nahezu in 100 vH aller Fälle Augenmißbildungen, während man sie mit Alkaloiden nur in 1 vT aller Fälle erzielt (McCLENDON 1912 b, 139). Unter Heranziehung der Permeabilität des Keimes nimmt daher McCLENDON (1912 b, 132, 133) an, daß der Einfluß der chemischen Mittel allgemein physiko-chemisch ist, und daß das Ergebnis abhängt einmal von der Fähigkeit, die Permeabilität der Keimoberfläche zu erhöhen, und weiterhin von der Fähigkeit giftig zu wirken. Letzten Endes ist es also die Giftwirkung des in den Keim eingedrungenen Mittels, welche die Mißbildung veranlaßt. Die Ursache der Mißbildung ist also eine allgemeine Schädigung des Keimes.

Dies steht in bestem Einklang mit der Erfahrung, daß abnorme Temperaturen und Bastardierung ebenso wirken können. Die Lokalisation des Defektes muß unter diesen Umständen durch die Konstitution des Keimes selbst bedingt werden. Offenbar ist er in frühen Stadien im Bereich der Augen- und Gehirnanlage besonders empfindlich, was sich mit den Anschauungen von CHILD (siehe MANGOLD 1928 d, 713 ff.) gut verträgt.

Bei starken Schädigungen bleibt es nicht beim cyclopischen Defekt. Dies zeigen besonders die Versuche von WEBBER (1915—1916). Nach der Behandlung der Keime von *Fundulus* mit Seewasserlösungen von Buttersäure und Aceton tritt eine weitgehende Zerspaltung und Fragmententwicklung des Anlagenmaterials auf (blastolytische Fragmentation).

WERBER (1915 a, 559; 1915 b, 240) nimmt an, daß das Medium die Durchlässigkeit der Eimembran veranlaßt, in das Ei eindringt und durch seine Giftwirkung die Entwicklung mehr oder weniger großer Keimbereiche unterdrückt (toxische Blastolyse) und der infolge des eindringenden Wassers erhöhte Druck die Anlagen zersprengt (osmotische Blastolyse) (vgl. S. 242 ff.).

Mit der Zurückführung der Cyclopie auf eine allgemeine Schädigung des Keimes in frühesten Stadien hat sie eine überraschend einfache Erklärung gefunden. Ihre harmonische Ausbildung birgt aber für den Analytiker dieselben Rätsel und Aufgaben wie die normale Entwicklung.

XII. Tabellarische Zusammenstellung der Experimente, welche für die Analyse der Augendetermination in Betracht gezogen wurden.

Sie sind nach Tiergruppen und innerhalb dieser nach Entwicklungsstadien geordnet. Auf Vollständigkeit kann kein Anspruch erhoben werden. Unvollständig sind die Augenplantationen, die Explantationsexperimente und die Versuche zur Herstellung von Mißbildungen aufgeführt.

Tierart	Stadium	Versuch	Verfasser	Veröffentlicht	Hauptproblem
Teleostier <i>Fundulus heteroclitus</i>	Furchungsstadien	Behandlung mit Seewasserlösungen von Mg-Salzen, Na-Salzen, Alkohol, Äther und anderen Betäubungsmitteln	STOCKARD	1907a—1910c	Cyclopie
„	2-Zellstadien — Augenblasenstadien	Behandlung mit NaCl oder LiCl oder NaOH oder Alkohol in Aq. dest.; oder mit Lösungen von NaCl, LiCl, MgCl ₂ , Äthylalkohol, Amylalkohol, Aceton, Äther, Schwermetallen in Seewasser	McCLENDON	1912a	Cyclopie
„	„	Behandlung mit Alkaloiden	„	1912 b	Cyclopie
„	frühe Furchungsstadien	1. Behandlung mit Seewasserlösungen von KCN 2. Behandlung mit niederen Temperaturen (0—7° C) 3. Aufzucht im Dunkeln	J. LOEB	1915	Cyclopie — Funk- tion
„	Furchungsstadien	1. Seewasserlösungen von Blut- bzw. Urinsubstanzen vom Menschen, besonders Aceton, Buttersäure u. a. 2. Niedere Temperaturen	WERBER	1915a—1916c 1915b	Cyclopie „
„	frühembryonale Stadien	niedere Temperaturen	KELLCOTT	1916	Cyclopie
„	Embryonalschild	Anstich vorderes Ende des Embryonalschildes mit heißer Nadel	LEWIS	1909	Lokal. Augen- anlage, Cyclopie
„	frühe Embryonalstadien	lokalisierte Defekte	HOADLEY	1928	Determination
Gobiidae (versch.)	erwachsen?	1. Augenbecher + Linse + innere Hornhaut entfernt 2. Linse allein entfernt	HARMS	1914	Corneadeterm.
<i>Salmo fario</i> <i>Carassius auratus</i> <i>Leuciscus rutilus</i>	geschlüpft	Linse durch Schnitt ins Auge extirpiert	GROCHMALICKI	1908	Linsenregen.

	Embryo mit Dottersack	Linse exstirpiert	BAURMANN	1922	Corneadeterm. Linsenregen.
<i>Salmo fario</i>					
<i>Oncorhynchus MASOU</i>	8—22 mm lange Larven	„	KOBAYASHI	1926 c	Linsenregen.
<i>Salmo fario</i> <i>Phoxinus laevis</i>	2—4 cm lang 3—6 cm lang	1. Linse allein entfernt 2. Linse entfernt + Retina und Chorioidea teilweise entfernt 3. Linse entfernt + Retina verletzt.	ALBERTI	1923	Linsen- u. Augen- regen.
Teleostier und Amphibien					
<i>Salmo fario</i> (<i>Cyprinus vulgaris</i>) (<i>Leuciscus rutilus</i>) <i>Amblystoma mexicanum</i> <i>Triton</i> (Anuren)	1—3,5 cm lang jung — 1—3,5 cm lang erwachsen Larven	Linse entfernt	RÖTHIG	1898	Linsenregen.
<i>Perca vulgaris</i> <i>Carassius vulgaris</i> <i>Leuciscus cephalus</i> <i>Tinca vulgaris</i> <i>Pelobates fuscus</i> <i>Rana temporaria</i>	erwachsen	auto-, homo-, hetero- und xenoplastische Linsenreplantation	WIESNER	1923	Artspezifität der Linse — Funktion
Urodelen					
<i>Triton taeniatus</i>	2-Zellstadien — Neurula	Schnährungsversuche	SPEMANN	1901 c—1903 a 1904 b	Determination Cyclopie
„	2-Zellstadien — Blastula	„	MANGOLD (bei MAN- GOLD-SEIDEL)	1927, S. 649, 655	Determination
<i>Triton taeniatus</i>	Gastrula	1. Austausch von präsumptiver Epidermis und präsumptiver Medullarplatte 2. Transplantation von oberer Urmundlippe verschieden alter Gastrulen in verschiedene Bezirke der präsumptiven Epidermis der Gastrula	SPEMANN	1918, 1921 a 1927	Determination
<i>Triton taeniatus</i> <i>Triton alpestris</i> <i>Triton cristatus</i>	Gastrula — Neurula	hetero- und homoplastischer Austausch von Bezirken der 3 Keimblätter	MANGOLD	1923	Determination
<i>Triton taeniatus</i>	Gastrula	Trennung der lateralen, dorsalen und ventralen Keimhälfen durch Schnürung oder Schnitt mit Glasfäden	G. RUUD u. H. SPF- MANN	1922	Augendeterm.

Tabellarische Zusammenstellung der Experimente (Fortsetzung).

Tierart	Stadium	Versuch	Verfasser	Veröffentlichung	Hauptproblem
<i>Triton</i>	Gastrula	Transplantation von Urnundlippenmaterial	VOER	1922	Determination
<i>Triton taeniatus</i>	Gastrula — Neurula	paramediane Spaltung und Vereinigung von je 2 großen und 2 kleinen Häften	SPERMANN und ELSE BAUTZMANN	1927	Augendetern.
"	Gastrula bis Neurula	Drehung eines lateralen Stücks Ectoderm um 180° (präsumptive Medullarplatte und Epidermis)	LEHMANN	1929	Augendetern.
<i>Amblystoma mexicanum</i>	Neurula	lokale Vitalfärbung in Medullarplatte	WOERDEMAN	1929	Lokalisation des Auges
<i>Triton taeniatus</i> <i>Triton alpestris</i> <i>Amblystoma mexicanum</i> <i>Pleurodeles Waillyi</i>	Neurula	lokale Vitalfärbung in Medullarplatte	MANCHOT	1929	"
<i>Amblystoma punctatum</i>	"	1. bestimmte Defekte in Gehirnplatte 2. Drehung der medianen Region der Gehirnplatte um 180°	STOCKARD	1913b	Lokal. und Determ. des Auges
<i>Triton</i>	"	Augenanlage in Rumpfectoderm transplantiert	ADELMANN	1928	Augendetern. und Linsenregen. -determ.
<i>Triton taeniatus</i> <i>Amblystoma punctatum</i>	frühe — späte Neurula	1. planmäßige Defekte im rostralen Bezirk der Medullarplatte 2. Transplantation kleiner medianer Stücke der Medullarplatte mit Unterlagerung in Bauchepidermis	ADELMANN	1929a 1929b	Augendetern.
<i>Triton taeniatus</i>	frühe — späte Neurula	aufheben des rostralen Viertels der Medullarplatte und: a) wieder zurückklappen; b) herausscheiden des unterlagernden Urdrumdachs und zurückklappen der Medullarplatte	MANGOLD	unveröffentlicht	Augendetern. Cyclopié.
<i>Amblystoma punctatum</i>	Medullarplatte geschlossen	1. Linsenectoderm durch Kiemen- bzw. laterales Rumpfectoderm ersetzt. 2. primäre Augenblase + Linsenectoderm um 180° gedreht 3. zuerst Op. 2, dann anschließend Op. 1	BECKWITH	1927	Determ. Augenspalte Linsenregen.

<i>Amblystoma punctatum</i>	Medullarplatte Medullarpl. geschlossen	1. Augenanlage entfernt 2. Augenanlage entfernt 3. Ectoderm mit Linsenanlage an abnorme Kör- perstelle verpflanzt 4. Kopfectoderm oder Rumpfectoderm über Augenanlage 5. verschieden große Ectodermstücke über pri- märes Augenblase entfernt	HARRISON	1920	Linsendetern.
<i>Triton taeniatus</i>	primäre Augenblase und etwas später	distaler Bezirk des Auges mit Linsenanlage ab- geschnitten	SPEMANN	(1904c) 1905	"
"	Schwanzknospe	1. primäre Augenblase teilweise entfernt 2. 2 halbe primäre Augenblasen zusammengesetzt	LEVY	1906	Augendetern.
<i>Discoglossus pictus</i>	primäre Augenblasen	2 Embryonen rostral an Augengrenze je 1 Stück entfernt, dann Kopf gegen Kopf zusammen- gesetzt	ANASTASI	1913	"
<i>Amblystoma punctatum</i>	Medullarplatte geschlos- sen (Linsenanlage un- sichtbar) bis Kiemen- stämmchen verzweigt (Linse mit hohem Fa- serkegel)	Augenbecheranlage entfernt	LE CRON	(1906) 1907	Linsendetern.
<i>Amblystoma punctatum</i>	Schwanzknospe	1. primäre Augenblase + Linsenectoderm ortho- top-heteroplastisch getauscht 2. primäre Augenblase allein orthotop-hetero- plastisch getauscht 3. Linsenectoderm allein orthotop-heteroplastisch getauscht	HARRISON	(1925) 1929	Wachstumkor- relation Augen- becher — Linse
Axoloti	"	1. Augenblase + bedeckendes Ectoderm ganz oder teilweise entfernt 2. Augenblase + bedeckendes Ectoderm neben normales Auge transplantiert 3. Augenblase allein entfernt	PASQUINI	1927d 1927d 1927b, d	Augendetern. Linsendetern.
<i>Pleurodeles Wallii</i>	"	Augenblase neben Augenblase transplantiert	TRUNGER	1927	Augendetern.
<i>Triton cristatus</i>	"	primäre Augenblase in Gehörregion verpflanzt	MAY and DETWILER	1927	"
<i>Amblystoma punctatum</i>	Medullarrohr geschlossen bis erstes Pigment	1. Augenblase + bedeckendes Ectoderm um 180° gedreht 2. wie 1, dann vor Metamorphose Linse extirpiert 3. wie 1, dann vor Metamorphose Irisring in 6 Stücke geteilt und jedes Stück in entlastes Auge einer gleichalten Larve implantiert	SATO	unveröffentlicht	Detern. fetale Augenspalte und Linsenregen.

Tabellarische Zusammenstellung der Experimente (Fortsetzung).

Tierart	Stadium	Versuch	Verfasser	Veröffentlicht	Hauptproblem
<i>Triton taeniatus</i> <i>Triton alpestris</i> <i>Triton palmatus</i>	Spender: Linsenplatte bis differenzierte Linse; Wirt: Gastrula	Transplantation der Linsenplatte bis differenzierten Linse in Blastocöl	KRÜGER	1930	Linsendeterm.
<i>Triton</i>	erwachsen	Augapfel mit Linse teilweise entfernt	BONNET	1781	Augenregen.
<i>Triton</i>	"	1. Linse + Glaskörper entfernt durch Cornea-schnitt 2. großer Teil des Augapfels entfernt 3. Augapfel ganz entfernt	PHILPEAUX	1880	"
<i>Triton</i>	"	1. Augapfel ganz entfernt 2. ganze Cornea + Linse + Glaskörper entfernt ein Teil von Cornea und Augapfel + Linse + Glaskörper entfernt 3. ganze Cornea + $\frac{2}{3}$ Augapfel + Linse + Glaskörper entfernt	COLUCCI	1891	"
<i>Triton taeniatus</i> <i>Triton cristatus</i>	larval und metamorphostiert	1. Linse allein exstirpiert 2. Verlagerung der Linse in den Glaskörper 3. Linse durch Glaskörper und hintere Bulbuswand entfernt 4. Linse exstirpiert + Tier nach Durchschneidung der Medulla in Rückenlage gehalten 5. Linse belassen, Iris allein verletzt	WOLFF	1894, 1895 1900 1901	Linsenregen.
<i>Triton</i>	3—6 cm lang	Linse durch Schnitt in Cornea exstirpiert	E. MÜLLER	1896	"
<i>Salamandra maculosa</i>	Larven	Linse exstirpiert und Larve in schwacher Äthernarkose in Rückenlage gehalten	REINKE	1902	"
<i>Triton</i>	erwachsen	1. Sehnerv durchschnitten und Linse exstirpiert 2. Linse und ihr Regenerat nacheinander entfernt 3. Augenbulbus auto- und homoplastisch replantiert	PARDO "	1906a 1906b	" Augenregen.
<i>Salamandra maculosa</i> (<i>Triton alpestris</i>)	Larven	Transplantation des Augenbulbus in Nackengegend: a) alt auf jung, b) jung auf alt, c) alt (kurz vor Metamorphose) auf jung, d) Operation im Licht oder e) im Dunkeln gehalten f) bei Operationstieren Linsen im normalen und transplantierten Auge entfernt, g) in verschiedener Achsenorientierung	UHLENHUTH	1913c 1914, 1916 1919 1912, 1913b	Determ. der Metamorphosefunktion Linsenregen. Augenregen.

<i>Salamandra maculosa</i> Triton	Larven	Augenbulbus heteroplastisch und heterotrop transplantiert	UHLENHUTH	1913 b, 353	Irispigment
<i>Amblystoma punctatum</i> <i>Amblystoma tigrinum</i>	Larven	einer Larve (<i>punct.</i>) beide Augen mit Kopfhaut entnommen und in den Nacken von 2 verschiedenen alten Larven (<i>punct.</i> oder <i>tigr.</i>) verpflanzt	"	1917	Determin. der Metamorphose
<i>Triton taeniatus</i> <i>Triton cristatus</i> <i>Salamandrina perspicillata</i> Axolotl	Larven	<ol style="list-style-type: none"> 1. Linse durch Corneaschnitt extirpiert 2. Linse und ihr Regenerat nacheinander entfernt 3. Linse nur teilweise entfernt 4. Transplantation einer kleinen Linse in entlastetes großes Auge: a) homoplastisch, b) heteroplastisch 5. fixierte Linse oder Paraffinlinse in entlastetes Auge eingesetzt 6. Linse heraus- und wieder implantiert oder 7. abgeschnittenes Irisstück in hintere Augenkammer verlagert 8. Linse extirpiert und homoplastisch Irisstück in hintere Augenkammer 9. 1 Stück Iris unter Haut und in Labyrinth transplantiert: a) mit oder b) ohne Retinafragment 10. oberes Irisfragment in Labyrinth + gleichzeitige Linsenextirpation im Wirtsaug 11. oberes Irisstück in linsenhaltiges Auge eingeschoben 12. Auge nach Durchschneidung der Conjunctiva und Muskeln um 180° gedreht, und nach Anheilung Linse entfernt 13. obere und untere Irisstücke in Glaskörper verpflanzt 14. Extirpation der Linse + der ganzen Retina 15. Extirpation der Linse + eines Teils der Retina 	WACHS	1914	Linsenregen.
<i>Triton</i>	große Larven		"	1920a	"
<i>Salamandra maculosa</i>	Larven 35 mm lang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Linse extirpiert + oberer Irisrand entfernt 2. Linse extirpiert + oberer Irisrand abgeschnitten und im Auge gelassen 3. Linse extirpiert + Tiere in Dunkelheit gelassen 4. Linse in Glaskörper verlagert 5. Linsenextirpation im Sommer und Winter 6. Linse + Iris + obere Pars ciliaris retinae entfernt 7. Linse extirpiert und durch Kartoffelstückchen oder Brotkügelchen oder frische Cornea ersetzt 	FISCHEL	1898, 1900a " " " " " " " " 1900a " " " 1903a	Linsenregen.

Tabellarische Zusammenstellung der Experimente (Fortsetzung).

Tierart	Stadium	Versuch	Verfasser	Veröffentlicht	Hauptproblem
<i>Salamandra mactiosa</i>	Larven 30 mm lang	unter Kopf- und Rumpfhaut gepflanzt: 1. voldifferenzierte Linse 2. insenlose Augen 3. Augenfragmente 4. Augenmaterial ohne Zellverband	FISCHEL	(1915), 1917	Linsen- und Corneadeterm.
"	Larven	1. Cornea linear durchschnitten 2. Corneapithel abgeschabt 3. Cornea stark gedrückt	FISCHEL	1900c	Corneadeterm.
"	Larven 35 mm lang	Gehirn und Rückenmark verletzt	FISCHEL	1914a	Linsenregen.
"	Larven kleine Tiere	1. Linse durch Corneaschnitt extirpiert, Tiere a) in Licht, b) im Dunkeln gehalten 2. Linse durch Corneaschnitt extirpiert, oberen Irisrand vertikal eingeschnitten	BRACHET et BE- NOIT	1899	"
<i>Diemyctilus</i>	erwachsen	1. Linse extirpiert 2. Linse extirpiert + oben Irislappen freigelegt, einseitig anhängend 3. Linse extirpiert + oberen Irisrand durch Corneaschnitt gezogen 4. Linse extirpiert + 1 Stück obere Iris in Glaskörper oder Retina geschoben	OGAWA	1921	"
<i>Triton taeniatus</i>	Larven 30 mm lang	Linse homoplastisch, heterotop unter Haut gesteckt	FILATOW	1925c	Linsendeterm.
<i>Amblystoma punctatum</i> <i>Diemyctilus viridescens</i>	Larven 20 mm lang	Augapfel replantiert: a) in normaler Orientierung b) 90° bzw. 180° um proximo-distale Achse nach vorn gedreht	STONE and USSHER	1927	Funktion
<i>Amblystoma punctatum</i> <i>Amblystoma tigrinum</i>	Larven 24 mm	je 1 Augapfel heteroplastisch replantiert	STONE	1930	Augenwachstum
<i>Triton taeniatus</i> <i>Triton alpestris</i> <i>Salamandra maculosa</i>	Larven vor Metamorphose	1. Linse extirpiert: a) durch Cornea, b) durch Mundhöhle 2. Iris eines Augapfels in 6 Teile geteilt und jeden Teil in ein entlastetes Auge implantiert: a) homoplastisch, b) xenoplastisch (<i>alp.</i> in <i>Saz.</i> und <i>Saz.</i> in <i>alp.</i>)	SATO	1930	Linsenregen. (Lokalis.) (Geschwindigkeit)
<i>Proteus anguineus</i>	neugeboren	Aufzucht a) im Tageslicht, b) in Dunkelheit, c) in rotem Licht	KAMMERER	1912	Funktion

<i>Salamandra maculosa</i> <i>Triton taeniatus</i> <i>Triton cristatus</i> <i>Salamandra maculosa</i> <i>Triton taeniatus</i>	Larven erwachsen metamorphosiert „ —	Salamanderauge in Orbita von <i>Triton Triton</i> -Auge in Orbita von <i>Salamandra Triton</i> -Auge in Orbita und Nackengegend von <i>Siredon</i> wechselseitige Augenreplantation zwischen weißen und schwarzen <i>Siredon</i> : a) mit, b) ohne Hautring	KOPFÁNYI	1923	Kinematik Augenpigment
<i>Siredon pisciforme</i> (weiß und schwarz)	—	—	—	—	—
<i>Triton</i>	schlüpfende Larven	Augen mit Thermocauter exstirpiert	HERLING	1921	„
<i>Amblystoma punctulatum</i>	Larven 22 mm lang	Augapfel einseitig homoplastisch replantiert	BEERS	1929	Funktion
<i>Salamandra maculosa</i>	Larven	Linse exstirpiert + Behandlung des Regenerats mit Röntgenstrahlen	POLITZER	1929a, b	Linsenregen.
<i>Siredon pisciforme</i>	5 cm lang	Exstirpation: 1. Cornea; 2. Cornea + Linse; 3. Cornea + Linse + Iris; 4. Cornea + Linse + Iris + Corpus ciliaris; 5. Cornea + Linse + Iris + Corpus ciliaris + Retina; 6. wie 5 + Tapetum ausgeschabt; 7. Linse allein; 8. Linse + Retina; 9. ganzer Bulbus	SCHAXEL	1921	Augen- u. Linsenregen.
Axolotl	—	auto-, hetero-, dysplastische Replantation des Augenbulbus und autoplastische homopleurale Transplantation an Stelle der Extremität	SCHAXEL und HAEDEKE	1928	Augenregen.
Urodelen und Anuren					
<i>Rana fusca</i> <i>Triton cristatus</i> <i>Triton marmoratus</i>	Furchung — Neurula	Behandlung mit Lösungen von: NaCl, KCl, LiCl, BaCl ₂ , MgCl ₂ , Äthylalkohol, Chloroform. Chloralhydrat; besonders mit LiCl, Äthylalkohol, Chloralhydrat	LEPLAT	1914, 1919	Cyclopie
Urodelen Anuren	Furchung — Neurula	lokale Vitalfärbung	VOGT	1923/24, 1925, 1929	Kinematik
<i>Triton taeniatus</i> <i>Triton alpestris</i> <i>Triton cristatus</i> <i>Pleurodeles Waltlii</i> <i>Amblystoma mexicanum</i> <i>Bombinator pachypus</i> <i>Rana temporaria</i> <i>Rana esculenta</i>	Gastrula	homo-, hetero- und xenoplastische Organisator- und Ectodermtransplantationen	GEINITZ	1925	Determin.

Tabellarische Zusammenstellung der Experimente (Fortsetzung).

Tierart	Stadium	Versuch	Verfasser	Veröffentlicht	Hauptproblem		
<i>Triton taeniatus</i>	Gastrula als Wirt	1. Aus der frühen bis späten Neurula werden Medullarplattenbezirke verschiedener Größe und Lage entnommen (mit oder ohne Unterlagerung)	MANGOLD	1926, 1927 (bei MANGOLD und SEEMANN), 1929a, b unveröffentlicht	Augendeterm.		
<i>Triton taeniatus</i> <i>Triton alpestris</i> <i>Triton cristatus</i> Axolotl	Neurula als Spender	2. und in das Blastocöl der Gastrula gesteckt			Linsendeterm. Augendeterm.		
<i>Rana esculenta</i>	beginnende Gastrula bis 2 cm lange Larven	3. ebenso das Linsen- und Nasectoderm der späten Neurula mit und ohne Medullarwulst			Augendeterm.		
<i>Triton taeniatus</i> <i>Triton alpestris</i> <i>Triton cristatus</i>	Neurulae bis 1 cm lang Larven als Spender: späte Neurulae als Wirte	4. entnommen werden: a) Teile des (präsumptiven) Gehirns; b) Teile des (präsumptiven) Gehirns + Auge; c) Augen 5. und ins Blastocöl der Gastrula von <i>Triton taeniatus</i> gesteckt			1928a, 1929a, b	Augendeterm.	
<i>Rana fusca</i>	Neurulae bis 1 cm lang Larven als Spender: späte Neurulae als Wirte	6. entnommen wird a) Augenanlage, b) ganzes differenziertes Auge, c) bestimmte Teile des differenzierten Auges und 7. unter Ectoderm der beendeten Neurula gesteckt			1926 (vorl.)	Linsendeterm.	
Spender: Axolotl <i>Triton taeniatus</i> <i>Triton alpestris</i> <i>Bombinator pachyypus</i> <i>Rana fusca</i>	Blastula bis beendete Neurula	vom Spender verschiedene Bezirke entnommen und isoliert: a) in Cölom b) in Lymphräumen des Mesenchyms c) in Salzlösungen			HOLTFRETER	(1925) 1929a, b	Determ.
Wirt: Axolotl <i>Rana fusca</i> <i>Hyla arborea</i>	2—3 cm große Larven						
<i>Triton taeniatus</i> <i>Rana fusca</i> <i>Rana esculenta</i> <i>Bombinator pachyypus</i>	Neurula	großes, rechteckiges Stück der Gehirnlplatte mit Unterlagerung um 180° um proximal-distale Achse gedreht	SPEMANN	(1906a, 1907 b) 1912b	Augendeterm.		
<i>Rana palustris</i> <i>Rana sylvatica</i>	Medullarpl. geschlossen	1. Augenanlage ganz oder teilweise ohne Linsen-anlage in Gehörregion unter Ectoderm gesteckt 2. Linsenectoderm von <i>R. pal.</i> entfernt und Kopfhälfte von <i>R. sylv.</i> angesetzt. 3. Kumpfectoderm von <i>R. sylv.</i> auf Augenanlage von <i>R. pal.</i> 4. Linsenectoderm abgehoben und gleich wieder aufgeheilt	L.FEWS	1904, 1907 a, b, c 1904 b 1904 b 1907 a	Linsendeterm.		

<i>Rana palustris</i> <i>Rana sylvatica</i> <i>Amblystoma punctatum</i>	späte Neurula bis Linsenablösung und Corneadifferenzierung	<p>5. primäre Augenblase entfernt</p> <p>6. Augenbecher + Linse nach Linsenabschnürung entfernt</p> <p>7. teilweise Entfernung der primären Augenblase</p> <p>8. Linse nach Ablösung mit Augenbecherfragment entfernt</p> <p>9. Augenbecher bei Linsenablösung ohne Linsenbläschen entfernt</p> <p>10. Nach Linsenabschnürung Corneanlage ganz entfernt</p> <p>11. Augenbecher + Linse + Cornea entfernt</p> <p>12. Augenbecher + Linse nach Corneadifferenzierung entfernt</p> <p>13. hetero. (<i>R. sylv.</i>, × <i>pal.</i>) und xenoplastische (<i>R. sylv.</i>, bzw. <i>pal.</i>, × <i>Ambly. punct.</i>) Transplantation wie 1 bis 3</p>	<p>1905, 1907c</p> <p>1905</p> <p>„</p> <p>„</p> <p>„</p> <p>„</p> <p>„</p> <p>1907c</p>	<p>Corneadeterm.</p> <p>„</p> <p>„</p> <p>„</p> <p>„</p> <p>„</p> <p>„</p> <p>Linsendeterm.</p>	
<i>Bufo vulgaris</i> <i>Rana esculenta</i> <i>Rana temporaria</i> Axolotl	große Schwanzknospe, Linsenplatte	Auge mit Linsenanlage in Ringer gezüchtet	FILATOW	1926	Linsen- und Augendeterm.
<i>Rana esculenta</i> „ „	primäre Augenblase, Medullarplatte	Augenblase ganz oder teilweise mit Linsenanlage in Ringer gezüchtet. Augenplatte entfernt Augenanlage mit und ohne benachbarte Epidermis in Ringer gezüchtet	FILATOW	1926 1926	Linsen- und Augendeterm.
<i>Amblystoma punctatum</i> (<i>Rana palustris</i>)	Schwanzknospe	<p>1. primäre Augenblase + Linsenektoderm an Stelle der Gehörblase implantiert</p> <p>2. wie 1. und Keime in Licht oder Dunkelheit gehalten</p>	LAURENS and WILLIAMS	1947	Augendeterm.
<i>Bufo vulgaris</i> <i>Rana esculenta</i> <i>Triton cristatus</i>	„ „	Prosencephalon mit Augenblase und Epidermis einseitig entfernt und durch Dotter und Bauchepidermis ersetzt	SPIRITO	1928 b 1930 a	„ „
<i>Rana esculenta</i> <i>Triton cristatus</i> <i>Triton taeniatus</i> Axolotl <i>Bufo vulgaris</i> <i>Hyla arborea</i>	„ „	<p>1. primäre Augenblase, Nasalplakode, Kopfepidermis mit Linsenanlage einzeln oder verschiedenen gruppiert xenoplastisch, heterotop oder orthotop verpflanzt</p> <p>2. wie 1. <i>Triton</i> in <i>Rana</i> und nach verschiedener Implantationsdauer in <i>Triton</i> zurück</p> <p>3. wie 1. Axolotl- und <i>crist.</i>-Augenblasen in <i>B. vulg.</i> oder in <i>H. arb.</i> — und <i>B. vulg.</i> in Axolotl bzw. <i>laeh.</i> oder <i>crist.</i></p>	<p>COTRONEI e SPIRITO</p> <p>PERI</p> <p>COTRONEI e SPIRITO</p>	<p>1929, 1930a, b, c</p> <p>bei COTRONEI 1930 b 1930 b</p>	<p>Artspezifität Augendeterm.</p>

Tabellarische Zusammenstellung der Experimente (Fortsetzung).

Tierart	Stadium	Versuch	Verfasser	Veröffentlichung	Hauptproblem
<i>Rana</i> <i>Pleurodeles Waltlii</i> <i>Triton</i>	Schwanzknospe	a) an primäre Augenblase dorsal, ventral, anterior, posterior und distal Defekte gesetzt b) primäre Augenblase ganz entfernt (Axolotl) c) wie a) und eine überzählige primäre Augenblase mit oder ohne Ectoderm angesetzt, homoplastisch d) wie c) <i>Rana</i> auf <i>Triton</i> ; <i>Triton</i> auf <i>Rana</i> ; Axolotl auf <i>Triton</i> ; <i>Rana</i> auf Axolotl; Axolotl auf <i>Rana</i>	PASQUINI	1929a 1929a 1927c, 1929b 1929c	Augendeterm.
Axolotl					
Anuren Salamander	Larven	Augen mit Thermokauter ganz exstirpiert	Kochs	1897	Augenregen.
<i>Triton</i> <i>Rana fusca</i>	"	Linse durch Schnitt in Cornea exstirpiert	"	1897	Linsenregen.
<i>Rana sylvatica</i> " <i>esculentia</i> <i>Bufo vulgaris</i> Axolotl	vorgeschrittene Larven Larven mit 3 Zehen an Vorderextremitäten	Linse entfernt	PASQUINI e DELLA MONICA	1929	Linsenregen.
Urodelen Anuren	Larven	1. dorsal von Cornea angeschnitten, Linse und ganzer Augenbecher entfernt 2. Linse heterotop unter Haut gesteckt 3. Teile des Auges (Retina) unter Haut gesteckt. 4. Augengewebssaft unter Haut gebracht	FISCHEL	1919	Corneadeterm.
<i>Triton</i> <i>Rana</i>	erwachsen?	1. Nerv. opt. mit Gefäßen hinter Bulbus durchschneiden 2. wie 1., dazu Entfernung der Retina und Linse	FUJITA	1913	Augenregen.
Anuren <i>Bufo vulgaris</i>	früheste Entwicklungsstadien	Lösungen von Li-Salzen	COTRONEI	1921	Mißbildungen
<i>Rana esculentia</i>	Blastula und Gastrula	zentrifugiert	PASQUINI e REVERBERI	1929	"
<i>Rana fusca</i>	Spender: Blastula — Neurula Wirt: Larven	1. in Wirt Augapfel ohne äußere Cornea exstirpiert, dann 2. bestimmte Bezirke der Spender in Augenhöhle implantiert	DÜRKEN (siehe auch KUSCHE)	(1925) 1926 (1929)	Augendeterm.

	mittlere Gastrula	präsumptive Augenplatte mit Urdarmdach in Epidermissäckchen isoliert	BAUTZMANN	1929 a	Augendeterm.
<i>Bombinator pachyypus</i>					
<i>Rana palustris</i>	Medullarplatte	1. Vorderhirn- und Augenanlage ganz oder teilweise extirpiert 2. Augenanlage extirpiert 3. Vorderhirnanlage extirpiert 4. Auge ganz extirpiert	KING	1905	Augen- und Linsendeterm.
"	12 mm lange Larven				
"	Neurula	Stücke der Medullarplatte in Mesenchym älterer Larven transplantiert	LEWIS	1906	Augendeterm.
<i>Rana fusca</i> u. a. Anuren	"	1. Augenanlage aus Medullarplatte ganz oder teilweise extirpiert 2. Augenanlage aus Medullarplatte ausgeschnitten und gedreht, daß vorn-hinten vertauscht	WACHS	1919 a, 1920 a	Augendeterm.
<i>Rana fusca</i>	Medullarplatte	1. Extirpation der Augenanlage ganz oder teilweise mit helber Nadel 2. Extirpation der Augenanlage ganz oder teilweise mit Glasnadel 3. wie 2. 4. primäre Augenblase ohne Linsenektoderm ganz oder teilweise entfernt 5. Linsenektoderm durch Rumpfectoderm ersetzt 6. Kopfectoderm einerseits um 180° gedreht, daß vorn-hinten getauscht a) mit, b) ohne Distalteil der Augenblase 7. Linsenektoderm abgehoben und wieder aufgeheilt 8. wie 1.; 9. wie 2. 10. wie 5. 11. wie 4.; 12. wie 6 a und 6 b		1901 a 1907 b, 1912 a 1907 b, 1912 a 1912 a 1912 a 1912 a	Augen- und Linsendeterm.
<i>Bombinator pachyypus</i>	Medullarplatte Neuralrohr geschlossen		SPEMANN		
"	"				
"	"				
"	"				
<i>Rana esculenta</i>	Medullarplatte Neuralrohr geschlossen			1907 b, 1912 a 1907 b, 1912 a 1912 a	Linsendeterm.
<i>Bombinator pachyypus</i>	Medullarplatte	Augenanlage von <i>R. esc.</i> durch Augenanlage von <i>Bomb. pach.</i> ersetzt	"	1907 b	Linsendeterm.
<i>Rana esculenta</i>					
<i>Bombinator pachyypus</i>	Schluß Medullarplatte—primäre Augenblasen	Linsenektoderm um 180° gedreht	WOERDEMAN	1924	Blat. Linse
<i>Rana esculenta</i>					
<i>Hyla arborea</i>	Medullarpl. geschlossen	1. Kopfectodermis um 180° gedreht, daß vorn-hinten vertauscht 2. Kopfectoderm durch Rumpfectoderm ersetzt	EKMAN	1914 a	Linsendeterm.
<i>Rana esculenta</i>					
<i>Bombinator pachyypus</i>					
<i>Bombinator pachyypus</i>	Medullarplatte	Kiemenektoderm gedreht — Nebenresultat Doppelbildungen im Auge	EKMAN	1914 b	Augendeterm.
<i>Rana esculenta</i>					

Tabellarische Zusammenstellung der Experimente (Fortsetzung).

Tierart	Stadium	Versuch	Verfasser	Veröffentlicht	Hauptproblem
<i>Rana fusca</i>	beginnende Gastrula Medullarplatte	1. NaCl-Lösungen 2. Augenanlage einseitig entfernt und Keime in verschiedenen Temperaturen	v. UBISCH	1925a, b 1923—1927, bes. 1925b	Linsen- und Augendetern.
"	Medullarplatte	3. Augenanlage einseitig entfernt und Zucht in NaCl-Lösung (0,6%)		1927	
<i>Bombinator pachyphus</i>	Medullarplatte im Schluß	4. Augenanlage einseitig entfernt und Berücksichtigung der individuellen Entwicklungsfähigkeit		1927	
"	Medullarplatte im Schluß	5. Kopf mit Linsenectoderm zwischen normalen und vital gefärbten Keimen orthotop getauscht		1927	
<i>Rana fusca</i>	Medullarplatte im Schluß	6. Kopfctoderm mit Linsenanlage ersetzt durch Bauchctoderm		1927	
"	Medullarpl. geschlossen	7. Linsenectoderm entfernt		1927	
"	"	8. Augenanlage + Linsenanlage extirpiert, Wunde durch Kumpfhaut bedeckt		1927	
"	"	9. Linsenectoderm in Ringer gezüchtet		1927	
"	Medullarrohr geschlossen	10. Epidermistransplantationen: a) orthotop, homopleural aa, dd, mm, verschiedene Bezirke b) orthotop, homopleural, ap, av, mm c) heterotop, homopleural aa, dd, mm d) heterotop, homopleural, ap, av, mm, Schwanz in Kopf		1927	
<i>Rana fusca</i>					
<i>Rana esculenta</i>	Medullarrohr geschlossen	1. Linsenectoderm + Distalteil der primären Augenblase in Bauchregion implantiert	FILATOV	1925a, b	"
<i>Bufo vulgaris</i>	"	2. Linsenectoderm durch ortsfremdes Ectoderm ersetzt		1925a	
<i>Rana temporaria</i> <i>Rana arvalis</i> (?)	"	3. Linsenectoderm von <i>R. esc.</i> ersetzt durch Bauchectoderm von <i>R. arv.</i> und <i>B. vulg.</i>		1925b	
<i>Rana temporaria</i> <i>Bufo vulgaris</i>	"	Augenanlage ohne Linsenanlage entfernt.	SCHAPOSCHNIKOWA	1925	"
<i>Rana esculenta</i> <i>Bufo vulgaris</i> <i>Rana arvalis</i> (?)	Schwanzknospe	Augenblase + Linsenanlage ventrolateral von Gehörplakode implantiert	DRAGOMIROV	1929	"

<i>Rana esculenta</i>	Schwanzknospe	ganze Larve frontal durch Augenblasen durchschneiden, Hälften etwas verschoben zusammengeheilt	BORN	1897, 389	Augendeterm.
<i>Bombinator igneus</i>	"	großer vorderer und großer hinterer Teil (Schnitt durch Auge) zweier Larven zusammengesetzt	"	1897, 406	"
"	"	große caudale Teile von 2 Larven (Schnitt durch Augenregion) in Oppositionstellung zusammengesetzt	"	1897, 534	"
<i>Rana esculenta</i>	"	durch Frontalschnitt Neuralrohr abgeschnitten	SCHAFER	1904	Linsendeterm.
"	"	1. Gehirn und primäre Augenblase einerseits vorn entfernt	BELL	(1905) 1906 a, b	"
"	"	2. Linsenetoderm abgehoben und primäre Augenblase proximo-distal invertiert		1906 b	
<i>Rana fusca</i>	"	eine primäre Augenblase mit Linsenetoderm dicht neben normale primäre Augenblase gepflanzt	DETWILER	1929	Augendeterm.
<i>Rana temporaria</i>	"	Gehörblase homoplastisch ersetzt durch	MAY	1927 a, b	"
<i>Bufo vulgaris</i>	"	1. Augenblase allein			
"	"	2. Augenblase + Riechgrube 3. Augenblase + Riechgrube + ein Stück Vorderhirn			
<i>Rana esculenta</i>	kleine Schwanzknospe bis gutes Schwänzchen	Transplantation der ganzen Augen zwischen verschiedenen alten Larven	SPIRITO	1928 a, c	Auge, Differenzierungsgeschw.
"	Larven mit kurzen Kiemen	bestimmte Defekte in Kopf und Zentralnervensystem	SCHAFER	1898	Augenregen.
<i>Rana fusca</i>	Larven 15 mm lang	beide Augen ganz extirpiert	STEINIZ (SCHAFER)	1906	Det. Hilfsorgane
"	Larven	Linse entfernt	WOERDEMAN	1922	Linsenregen.
"	"	Augapfel dorsal angeschnitten und ein Stück fremdes Gewebe eingesteckt	PETERSEN	1921	"
"	Larven 10 mm lang	Linse entfernt	ALBERTI	1922	"
<i>Rana pipiens</i>	—	Fragmente der Iris in verschiedenen Medien gezüchtet	UHLENHUTH	1919	"
<i>Rana esculenta</i>	Larven mit sprossenden Kiemenstämmchen	Epidermis + Linsenanlage + distaler Augenbezirk entfernt	WACHS	1920 a	"
<i>Pelobates fuscus</i>	Larven	Linse und ein Teil des Auges entfernt	"	1920 a	"

Tabellarische Zusammenstellung der Experimente (Fortsetzung).

Tierart	Stadium	Versuch	Verfasser	Veröffentlicht	Hauptproblem
<i>Pelobates fuscus</i> <i>Hyla arborea</i>	Larven	Linse allein entfernt	WACHS	1920 a	Linsenregen.
<i>Rana nigromaculata</i>	Larven mit Linsenplatte	entfernt wird: 1. Deckschicht der Linsenanlage, 2. vordere oder hintere Hälfte der Linsenanlage 3. ganze Linsenanlage	KOBAYASHI	1926 c	"
"	Larven 9,5, 11, 14 u. 15 mm lang	Linse ganz oder teilweise extirpiert	"	1926 c	"
Anuren (<i>Rana</i>)	—	Linse entfernt	WOLFF	1895	"
<i>Rana fusca</i>	Larve	Paraffinkugel unter Haut gesteckt	BAURMANN	1922	Corneadeform.
<i>Rana clamitans</i> <i>Rana catesbeiana</i>	Larven 20—100 mm lang	Schwanz-, Rücken- und Bauchhaut verpflanzt: 1. über das normale Auge entlang einem rechteckigen Schnitt. Larven a) im Licht, b) im Dunkeln gehalten 2. über Augen mit durchschnittenem Nerv. opt., Larven im Licht gehalten 3. über Augenhöhle nach entferntem Bulbus, Larven im Licht gehalten 4. auf andere Körperregionen; Larven im Licht gehalten 5. über Glas oder Celloidinhalbkugeln am Rumpf, Larven im Licht gehalten 6. über Glas oder Celloidinhalbkugeln am Rumpf, Larven im Dunkeln gehalten 7. in Schwanzregion, Larven in Licht gehalten	COLE	1922	"
<i>Rana fusca</i>	Larven (4,5—8 mm Mund-Afterlänge)	1. Augenbulbus + Linse entfernt; Conjunctiva (= Brille? = distaler Corneateil?) belassen 2. Conjunctiva (distaler Corneateil?) entfernt 3. Conjunctiva (distaler Corneateil?) durch Rückenhaut (mit verschiedenen Mengen Bindegewebe und Cutis) ersetzt	GROLL	1924	"
"	Larven 10—11 mm lang Larven 22 mm lang	1. totale Augenexstirpation mit heißer Nadel 2. Augenbecher ohne Cornea entfernt und Ex-tremitätenknospe in Orbita implantiert	DÜRKEN	1912, 1913 1916	"

Tabellarische Zusammenstellung der Experimente (Fortsetzung).

Tierart	Stadium	Versuch	Verfasser	Veröffentlicht	Hauptproblem
Vögel					
Huhn	4—33 Stunden bebrütet	bestimmte Embryobezirke in Allantois	HOADLEY	1926a	Augen- u. Linsendeterm.
"	früher Embryo	bestimmte Defekte	"	1926b	"
"	7—10 Somiten	in Chorioallantois des 7—9 Tage bebrüteten Embryos wird implantiert: 1. Linsenanlage 2. Kopfortsatz mit Augen- und Linsenanlage 3. Augenanlage mit anhängender Linsenanlage 4. ganze Keimscheibe oder bestimmte Teile derselben	DANGHAKOFF	1926 1924	"
"	7 Somiten	primäre Augenblase mit Linsenektoderm ganz oder teilweise abgeschnitten und manchmal neben Schnittstelle liegen gelassen	REVERBERI	1929a, b	Augendeterm.
"	2. u. 3. Bebrütungstag	Linsenanlage mit ganzem Auge bzw. distalem Augenbezirk zerstört	BARFURTH DRAGENDORFF	1902 1903	Linsenregen.
"	64—72 Std. bebrütet	Augenbecher + Linsenanlage in Plasma und Embryonalextrakt gezüchtet	STRANGEWAYS and FELL	1926	Linsendeterm.
"	3—5 Tage bebrütet	Linse extirpiert	KOBAYASHI	1926 c	Linsenregen.
"	2—5 Tage bebrütet	Züchtung in vitro: a) distales Augenfragment + Linsenbläschen b) Linse + schmaler Irisrand c) ganze, reine Linse d) reine Linse gespalten e) reines Linsenepithel, in verschiedenen Medien	KIRBY	1927a	Linsendeterm.
"	9 Tage bebrütet	Züchtung in vitro: f) Cornea g) Irisepithel h) Pigmentepithel		1927b	

Vögel und Säugetiere	beginnende Entwicklung, trächtige Mütter	Behandlung mit Alkohol und Äther in Dämpfen oder durch Injektion	STOCKARD	1914	Cyclopie
Huhn Meerschweinchen	3 Wochen alt	Auge luxuriert, Nerv. opt. durchschnitten bzw. unterbunden	HERTEL	1898	Funktion
"	neugeboren	1. Herabsetzung des Innendrucks im Auge (Iridectomie, Iridenkleisis, Sclerotomya posterior) 2. Defekte an Chlarkörper und Zonula 3. Verminderung der Linsengröße durch Spaltung der LinsenkapSEL 4. 4 oder 2 Musc. recti proximalwärts verlagert 5. Anschnitt der Linse	WESSELY	1909 1909, 1910a 1909 (1910b)	Augenwachstum Linsenform. Augenwachstum
versch. Säugetiere	sehr jung			1909 1920	Augenform. Augenwachstum
Kaninchen	ganz jung	Augapfel entfernt	FICK (1857), GUDDEN (1874), LESSHAFT (1892) nach WESSELY	1920	Det. Hilfsorgane
"	erwachsen	Hornhautdefekt mit Trepan	SALZER	1910	Cornearregen
Kaninchen Katze Hund Meerschweinchen	---	Linse angestochen und in vitro gezüchtet	BOEVE	1927	Linsendetern.

XIII. Literatur.

- ADELMANN, H. B. (1): The formation of lenses from the margin of the optic cup in eyes implanted in the belly wall of *Triton* and the possibility of the formation of lenses from belly ectoderm. Roux' Arch. **113**, 704—723 (1928).
- (2): Experimental studies on the development of the eye. I. The effect of the removal of median and lateral areas of the anterior end of the urodelan neural plate on the development of the eyes (*Triton taeniatus* and *Amblystoma punctatum*). J. of exper. Zool. **54**, 249—290 (1929 a).
- (3): Experimental studies on the development of the eye. II. The eye-forming potencies of the median portions of the urodelan neural plate (*Triton taeniatus* and *Amblystoma punctatum*). Ebenda **54**, 291—317 (1929 b).
- ALBERTI, W. (1): Zur Frage der Linsenregeneration bei den Anuren. Arch. Entw.mechan. **50**, 355—374 (1922).
- (2): Zur Frage der Linsenregeneration bei den Teleosteen. Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **98**, 496—504 (1923).
- ANASTASI, O.: Sul comportamento di alcuni innesti di occhi nelle larve di *Discoglossus pictus*. Arch. Entw.mechan. **37**, 222—232 (1913).
- BALINSKY, B. J.: Ein Fall der abhängigen Entwicklung von Linsenfasern bei völligem Mangel eines Augenbeckers bei *Triton*. Roux' Arch. **122**, 12—21 1930.
- BARFURTH, D. (u. DRAGENDORFF, O.): Versuche über Regeneration des Auges und der Linse beim Hühnerembryo. Anat. Anz. **21**, Erg.-H., 185—200 (1902).
- BAURMANN, M.: Über metaplastische Umwandlung der Cornea bei Forellenembryonen. Klin. Mbl. Augenheilk. **68**, 73—81 (1922).
- BAUTZMANN, H. (1): Experimentelle Untersuchungen zur Abgrenzung des Organisationszentrums bei *Triton taeniatus*. Roux' Arch. **108**, 283—321 (1926).
- (2): Über Induktionsleistungen von Chorda und Mesoderm bei *Triton*. (Vorl. Mitt.). Anat. Anz. **66**, Erg.-H., 193—197 (1928).
- (3): Über Züchtung von Organanlagenstücken junger Embryonalstadien von Urodelen und Anuren in *Bombinator*-Hautbläschen (vorgetragen am 11. Dezember 1928). Sitzgsber. Ges. Morph. u. Physiol. Münch. **39**, 1—18 (1929 a).
- (4): Über Induktion durch vordere und hintere Chorda der Neurula in verschiedenen Regionen des Wirtes. Roux' Arch. **119**, 1—46 (1929 b).
- (5): Über bedeutungsfremde Selbstdifferenzierung aus Teilstücken des Amphibienkeimes. Naturwiss. **17**, 818—827 (1929 c).
- BECKWITH, C. J.: The effect of the extirpation of the lens rudiment on the development of the eye in *Amblystoma punctatum*, with special reference to the choroid fissure. J. of exper. Zool. **49**, 217—259 (1927).
- BEERS, D. N.: Return of vision and other observations in transplanted Amphibian eyes. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 477—479 (1929).
- BELL, E. T. (1): Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklung des Auges bei Froschembryonen. Sitzgsber. niederrhein. Ges. Natur- u. Heilkunde Bonn, S. 56—57 (1905).
- (2): Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklung des Auges bei Froschembryonen. Arch. mikrosk. Anat. **68**, 279—296 (1906 a).
- (3): Experimental studies on the development of the eye and the nasal cavities in frog embryos. (Preliminary Communication.) Anat. Anz. **29**, 185—194 (1906 b).

- BELL, E. T. (4): Some experiments on the development and regeneration of the eye and the nasal organ in frog embryos. Arch. Entw.mechan. **23**, 457—478 (1907).
- BLUMENBACH: Specimen Physiologiae comparativae inter animantia calidi et frigidi sanguinis. Comment. soc. veg. sci. Göttingen **8**, 95 (1787).
- BOEVE, W. J.: Das Verhalten der verwundeten Augenlinse außerhalb des Auges, in verschiedenen Flüssigkeiten. Diss. Groningen (holl.) (nach Ber. ges. Biol. **3**, 727 [1927]).
- BONNET: Œuvres d'Histoire naturelle et de Philosophie. **5**, 1. partie, 356. Neuchâtel 1781.
- BORN, G.: Über Verwachsungsversuche mit Amphibienlarven. Arch. Entw.-mechan. **4**, 349—465, 517—623 (1897).
- BOVERI, TH.: Über die phylogenetische Bedeutung der Sehorgane des *Amphioxus*. Zool. Jb., Suppl. **7**, Festschr. f. WEISSMANN, S. 409—428 (1904).
- BRACHET, A. u. BENOIT, F.: Sur la régénération du cristallin chez les Amphibiens Urodèles. Bibliogr. anatomique **7**, 277—295 (1899).
- BUJARD, E.: Cyclopean monsters. C. r. Soc. Phys. et Hist. natur. Genève **40**, 29—33 (1923).
- BURCKHARDT, R.: Die Einheit des Sinnesorgansystems bei den Wirbeltieren. Verh. 5. internat. Zoologenkongr. Berlin 1901.
- BURKhardt, L.: Beitrag zur Entwicklungsmechanik der Hilfsorgane des Auges. (Nach Untersuchungen an Anuren.) Roux' Arch. **121**, 533—544 (1930).
- BURNS, R. K.: Further observations on parabiotic amphibian larvae. Anat. Rec. **31**, 301 (1925).
- a. L. M.: The growth of the whole organism and of the limbs in two species of *Amblystoma* united in parabiosis. J. of exper. Zool. **53**, 455—477 (1929).
- BYTINSKI-SALZ, H. (1): Untersuchungen über das Verhalten des präsumptiven Gastrulaectoderms der Amphibien bei heteroplastischer und xenoplastischer Transplantation ins Gastrocoel. Roux' Arch. **114**, 593—664 (1929 a).
- (2): Die Wirkung von xenoplastischen Implantaten und Embryonal-extrakten auf die Entwicklung junger Amphibienkeime. Ebenda **114**, 665 bis 685 (1929 b).
- (3): Untersuchungen über die Determination und die Induktionsfähigkeit einiger Keimbezirke der Anuren. Ebenda **118**, 121—163 (1929 c).
- COLE, W. H.: The transplantation of skin in frog tadpoles, with special reference to the adjustment of grafts over eyes, and to the local specificity of integument. J. of exper. Zool. **35**, 353—410 (1922).
- COLUCCI, V.: Sulla rigenerazione parziale dell'occhio nei Tritoni. Istogenesi e sviluppo. Mem. della R. Accad. Sci. Ist. Bologna, Ser. 5, **1**, 593—629 (1891).
- COTRONEI, G. (1): Sulla morfologia causale dello sviluppo oculare del *Bufo vulgaris*. Atti Accad. naz. Lincei, Rend. Roma **30**, 25—26 (1921).
- (2): Lineamenti storici e impostazioni concrete in esperienze di trapianti tra Anuri e Urodeli. Monit. zool. ital. **41**, 1—8 (1930).
- e SPIRITO, A. (1): Costituzione zoologica e trapianti esperienze tra Anuri e Urodeli. Rend. Accad. naz. Lincei **10**, 212 (1929).
- — (2): Costituzione zoologica e trapianti esperienze tra Anuri e Urodeli. Ebenda **11**, 425—429 (1930 a).
- — (3): Costituzione zoologica e trapianti. Nuove esperienze tra Anuri e Urodeli. Ebenda **11**, 854—856 (1930 b).

- COTRONEI, G. e SPIRITO, A. (4): Processi di sviluppo e di regolazione nei trapianti di abozzi embrionali di Anuri in embrioni di Urodeli. *Monit. zool. ital.* **40**, 425—429. (1930 c).
- LE CRON, W. L. (1): Experiments on the origin and differentiation of the lens in *Amblystoma*. *Amer. J. Anat.* **5** (l. p. XI), (1906) *Proc. Assoc. amer. Anat.*
- (2): Experiments on the origin and differentiation of the lens in Amphibia. *Amer. J. Anat.* **6**, 245—258 (1907).
- DANCHAKOFF, VERA (1): Wachstum transplantierter embryonaler Gewebe in der Allantois. *Z. Anat.* **74**, 401—431 (1924).
- (2): Lens ectoderm and optic vesicles in allantois grafts. *Contrib. to Embryol.* **18**, 63—78 (1926).
- DARESTE, C.: Recherches sur la production artificielle des monstruosités ou essais de tératogénie expérimentale, 2. Aufl., S. 366—383. Paris 1891.
- DETWILER, S. R.: Some observations upon grafted eyes of frog larvae. *Roux' Arch.* **116**, 555—566 (1929).
- DRAGENDORFF, O.: Experimentelle Untersuchungen über Regenerationsvorgänge am Auge und an der Linse von Hühnerembryonen. Inaug.-Diss. Rostock 1903.
- DRAGOMIROV, N. (1): On the lens-forming action of the optic cup. *Mém. Cl. Sci. Physiques et Mathém. Acad. Sci. Ukraine* **4** (1927).
- (2): Über die Faktoren der embryonalen Entwicklung der Linse bei Amphibien. *Roux' Arch.* **116**, 633—668 (1929).
- DRIESCH, H.: Die organischen Regulationen. Leipzig 1901.
- DÜRKEN, B. (1): Über einseitige Augenexstirpation bei jungen Froschlarven. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1912**, 1—8.
- (2): Über einseitige Augenexstirpation bei jungen Froschlarven. *Z. Wiss. Zool.* **105**, 192—242 1913.
- (3): Das Verhalten transplantierter Beinknospen von *Rana fusca* und die Vertretbarkeit der Quelle des formativen Reizes. *Z. Zool.* **115**, 58—128 (1916).
- (4): Das Verhalten embryonaler Zellen im Interplantat. *Verh. dtsh. zool. Ges.*, 30. Jahresvers., S. 84—88. Jena 1925.
- (5): Das Verhalten embryonaler Zellen im Interplantat. Mit Berücksichtigung des Geschwulstproblems. *Roux' Arch.* **107**, 727—828 (1926).
- (6): Zur Frage nach der Wirkung einseitiger Augenexstirpation bei Froschlarven. *Biol. generalis (Wien)* **6**, 511—552 (1930).
- DURLACHER: Über kongenitalen doppelseitigen Anophthalmus. *Dtsch. med. Wschr.* **35**, 1659—1660 (1909).
- ECKER-GAUPP: Anatomie des Frosches. 3. Abt.: Lehre von den Eingeweiden, dem Integument und den Sinnesorganen. 2. Aufl., S. 3—961. Braunschweig 1904.
- EIGENMANN, C. H.: The history of the eye in *Amblyopsis*. *Proc. Indiana Acad. Sci.* **1901**.
- EKMANN, G. (1): Experimentelle Beiträge zum Linsenbildungsproblem bei den Anuren mit besonderer Berücksichtigung von *Hyla arborea*. *Arch. Entw.-mechan.* **39**, 328—351 (1914 a).
- (2): Zur Frage nach der frühzeitigen Spezifizierung der verschiedenen Teile der Augenanlage. *Ebenda* **40**, 121—130 (1914 b).
- EMERY: Wer hat die Regeneration der Augenlinse aus dem Irisepithel zuerst erkannt und dargestellt? *Anat. Anz.* **13**, 63—64 (1897).
- EYCLESHYMER, A. C.: The Development of the Optic Vesicles in Amphibia. *J. of Morph.* **8** (1893).

- FESSLER, F.: Zur Entwicklungsmechanik des Auges. Arch. Entw.mechan. **46**, 169—201 (1920).
- FILATOW, D. (1): Über die unabhängige Entstehung (Selbstdifferenzierung) der Linse bei *Rana esculenta*. Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **104**, 50—71 (1925 a).
- (2): Ersatz des linsenbildenden Epithels von *Rana esculenta* durch Bauchepithel von *Bufo vulgaris*. Roux' Arch. **105**, 475—482 (1925 b).
- (3): Die Transplantation der Linse bei Larven von *Triton taeniatus* und das Verhalten des Epithels im Bereich des Transplantats. Rev. Zool. Russe, Moskou, S. 3—11 (1925 c).
- (4): Über die Entwicklung des Augenkeimes einiger Amphibien in vitro. Roux' Arch. **107**, 575—582 (1926).
- FISCHEL, A. (1): Über die Regeneration der Linse. Anat. Anz. **14**, 373—380 (1898).
- (2): Über die Regeneration der Linse. Anat. H. (MERKEL u. BONNET) **14**, 1—256 (1900 a).
- (3): Zur Frage der Linsenregeneration. Anat. Anz. **18**, 324—326 (1900 b).
- (4): Zur Histologie der Urodelencornea und des Flimmerepithels. Anat. H. **15**, 233—266 (1900 c).
- (5): Weitere Mitteilungen über die Regeneration der Linse. Arch. Entw.-mechan. **15**, 1—138 (1903 a).
- (6): Über den gegenwärtigen Stand der experimentellen Teratologie. Verh. dtsh. path. Ges. **5**, 255—356 (1903 b).
- (7): Über einen sehr jungen pathologischen menschlichen Embryo. Z. Heilk. **24**, 1—13 (1903 c).
- (8): Über gestaltende Ursachen bei der Entwicklung des Auges. Prager med. Wschr. **39**, Nr 25 (1914 a).
- (9): Über das Differenzierungsvermögen der Gehirnzellen. Arch. Entw.-mechan. **40**, 653—665 (1914 b).
- (10): Über Linsen- und Augentransplantation. Klin. Mbl. Augenheilk. **55**, 528—531 (1915).
- (11): On transplantation of the lens and globe. Amer. J. Ophthalm. **33**, 79—82. St. Louis 1916.
- (12): Über rückläufige Entwicklung. I. Die Rückbildung der transplantierten Augenlinse. II. Über Umbildung des Hautepithels bei Urodelenlarven. Arch. Entw.mechan. **42**, 1—71 (1917).
- (13): Zur Frage der Bildungsursachen des Auges. Ebenda **44**, 647—651 (1918).
- (14): Über den Einfluß des Auges auf die Entwicklung und Erhaltung der Hornhaut. Klin. Mbl. Augenheilk. **62**, 1—5 (1919).
- (15): Über normale und abnorme Entwicklung des Auges. I. Über Art und Ort der ersten Augenanlage sowie über die formale und kausale Genese der Cyklopie. II. Zur Entwicklungsmechanik der Linse. Arch. Entw.mechan. **49**, 383—462 (1921).
- FISCHER, F.: Ein Lentoid in einem menschlichen Mikrophthalmus. Z. Augenheilk. **69**, 30—37 (1929).
- FRANCESCHETTI, A.: Die Vererbung von Augenleiden. KURZ, Handbuch der Ophthalmologie I. Berlin: Julius Springer 1930.
- FRORIEP, A.: Die Entwicklung des Auges der Wirbeltiere. HERTWIGS Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere **2**, 139—266 (1906).
- FUCHS, FRANZISKA: Über Augenregeneration nach Entfernung des Bulbus bei *Alytes* und *Bufo*. Zool. Jb., Abt. Allg. Zool. u. Physiol., **41**, 121—178 (1924).

- FUJITA, H.: Regenerationsprozeß der Netzhaut des Tritons und des Frosches. Arch. vergl. Ophthalm. **3**, 356—368 (1913).
- GEINITZ, B.: Embryonale Transplantation zwischen Urodelen und Anuren. Roux' Arch. **106**, 357—408 (1925).
- GEMMILL, J. F. (1): On cyclopia in osseous fishes. Proc. Zool. Soc. Lond. **1**, 443—449 (1906 a).
- (2): Notes on Supernumerary Eyes, and Local Deficiency and Reduplication of the Notocord in Trout Embryos. Ebenda **1**, 449—452 (1906 b).
- GIESBRECHT, E.: Beiträge zur Entwicklung der Cornea und zur Gestaltung der Orbitalhöhle bei den einheimischen Amphibien. Z. Zool. **124**, 305 bis 359 (1925).
- GOERTTLER, K.: Die Formbildung der Medullaranlage bei Urodelen. Roux' Arch. **106**, 503—541 (1925).
- GOETTE, A.: Die Entwicklungsgeschichte der Unke als Grundlage einer vergleichenden Morphologie der Wirbeltiere. Leipzig 1875.
- GROCHMALICKI, J. (1): Über die Linsenregeneration bei den Knochenfischen. Z. Zool. **89**, 164—172 (1908).
- (2): Über Mißbildungen von Salamanderlarven im Mutterleib. Arch. Entw.mechan. **28**, 181—209 (1909).
- GROLL, O.: Über Transplantation von Rückenhaut an Stelle der Conjunctiva bei Larven von *Rana fusca* (RÖSEL). Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.-mechan. **100**, 385—429 (1924).
- GUYÉNOT, E. et SCHOTTÉ, O.: Démonstration de l'existence de territoires spécifiques de régénération par la méthode de la déviation. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 1050 (1926).
- HARMS, W. (1): Über die Augen der am Grunde der Gewässer lebenden Fische. Zool. Anz. **44**, 35—41 (1914).
- (2): Brillen bei Amphibienlarven. Ebenda **56**, 136—142 (1923).
- HARRISON, R. G. (1): Experiments on the lens in *amblystoma*. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **17**, 199—200 (1920).
- (2): Heteroplastic transplantation of the eye in *Amblystoma*. Anat. Rec. **31**, 4, 299 (Abstr.) (1925).
- (3): Correlation in the development and growth of the eye studied by means of heteroplastic transplantation. Roux' Arch. **120**, 1—55 (1929 a).
- (4): Heteroplastic transplantation in amphibian embryos. Proc. X. Internat. Zool. Congr. Budapest 1927 (1929 b).
- HERBST, C. (1): Formative Reize in der tierischen Ontogenese. S. 1—125. Leipzig: H. Georgi 1901.
- (2): Entwicklungsmechanik oder Entwicklungsphysiologie der Tiere. Handwörterbuch der Naturwissenschaften **3**, 542—634. Jena 1913.
- HERTEL, E. (1): Über die Folgen der Sehnervendurchschneidung bei jungen Tieren. Graefes Arch. **46**, 277—328 (1898).
- (2): Über die Folgen der Exstirpation des Ganglion cervicale supremum bei jungen Tieren. Ebenda **49**, 430—454 (1899).
- HERTER, K.: Ein Fall von echter Entwicklungskorrelation aus der Natur bei *Rana esculenta* L. Arch. Entw.mechan. **51**, 59—65 (1922).
- HERTLING, H.: Mitteilung über Augenexstirpation und Augenregeneration bei *Triton taeniatus*. Ebenda **49**, 545—550 (1921).
- HESS, C. (1): Beschreibung des Auges von *Talpa europaea* und von *Proteus anguineus*. Graefes Arch. **35**, 1—19 (1889).
- (2): Pathologie des Linsensystems. GRAEFE-SÄEMISCH, Handbuch der gesamten Augenheilkunde, 2. Aufl., **6**, 206 (1905).
- v. HIPPEL, E. (1): Die Mißbildungen und angeborenen Fehler des Auges. Handbuch der Augenheilkunde, 2. Aufl., **2**, Kap. IX, 81 (1900).

- v. HIPPEL, E. (2): Die Mißbildungen des Auges. SCHWALBE, Die Morphologie der Mißbildungen III. Teil, 2. Abt., 1—66 (siehe S. 24 f.) (1909).
- HOADLEY, L. (1): The independent differentiation of isolated chick primordia in chorio-allantois grafts. I. The eye, nasal region, otic region, and mesencephalon. Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole **46**, 281—315 (1924).
- (2): Developmental potencies of parts of the early blastoderm of the chick. I. The first appearance of the eye. J. of exper. Zool. **43**, 151—178 (1926 a).
- (3): The in situ development of sectioned chick blastoderms. Archives de Biol. **36**, 225—309 (1926 b).
- (4): On the localization of developmental potencies in the embryo of *Fundulus heteroclitus*. J. of exper. Zool. **52**, 7—44 (1928).
- HOLTFRETER, J. (1): Defekt- und Transplantationsversuche an der Anlage von Leber und Pancreas jüngster Amphibienkeime. Roux' Arch. **105**, 330—384 (1925).
- (2): Über die Aufzucht isolierter Teile des Amphibienkeimes. I. Methode einer Gewebezüchtung in vivo. Ebenda **117**, 421—510 (1929 a).
- (3): Über histologische Differenzierungen von isoliertem Material jüngster Amphibienkeime. Verh. dtsch. zool. Ges., S. 174—181 (1929 b).
- HUSCHKE, E. (1): Über die erste Entwicklung des Auges und die damit zusammenhängende Cyklopie. Meckels Arch. Anat. u. Phys. **6**, 1—47 (1832).
- (2): Über einige Streitpunkte aus der Anatomie des Auges. Ammons Z. Ophthalm. **4**, 272—295 (1835).
- IKEDA, Y.: Beiträge zur anatomischen Kenntnis der menschlichen Zyklopie mit besonderer Berücksichtigung der Kopfmuskeln. Arb. anat. Inst. Sendai **1928**, H. 13, 258—332.
- JOKL, A. (1): Zur Entwicklungsgeschichte des Wirbeltierauges. Anat. Anz. **51**, 209—239 (1918 a).
- (2): Über ein natürlich entstandenes Lentoid. Arch. Entw.mechan. **44**, 643—646 (1918 b).
- KAESTNER, S.: Doppelbildungen an Vogelkeimscheiben. Arch. f. Anat. **1898**, 81—94; **1899**, 28—32; **1901**, 297—306; **1902**, 117—148; **1907** 129—208.
- KALLIUS, E.: Sehorgan (Referat). Erg. Anat. (MERKEL-BONNET) **13**, 233 bis 367 (1903).
- KAMMERER, P.: Experimente über Fortpflanzung, Farbe, Augen und Körperreduktion bei *Proteus anguinus* LAUR. Arch. Entw.mechan. **33**, 349 bis 461 (1912).
- KEIBEL, F.: Beiträge zur Anatomie, zur Entwicklungsgeschichte und zur Stammesgeschichte der Sehorgane der Cyclostomen. Z. mikrosk.-anat. Forschg **12**, 391—456 (1928).
- KELLICOT, W. E.: The effects of low temperature upon the development of *Fundulus*. Amer. J. Anat. **20**, 459—482 (1916).
- KESSLER, L. (1): Untersuchungen über die Entwicklung des Auges, angestellt am Hühnchen und *Triton*. Diss. Dorpat 1871.
- (2): Zur Entwicklung des Auges der Wirbeltiere. S. 1—112. Leipzig 1877.
- KING, HELEN DEAN: Experimental Studies on the Eye of the Frog Embryo. Arch. Entw.mechan. **19**, 85—107 (1905).
- KIRBY, D. B. (1): A study of the nutrition of the crystalline lens. The cultivation of lens epithelium. Trans. amer. Acad. Ophthalm. a. Otol. **1926**, 137—150.
- (2): The cultivation of lens epithelium in vitro. J. of exper. Med. **45**, 1009 bis 1016 (1927 a).
- (3): Die Züchtung von Geweben des Auges „in vitro“. Graefes Arch. **119**, 315—324 (1927 b).

- KNAPP, P.: Über Heilung von Linsenwunden beim Frosch. *Z. Augenheilk.* **3** (1900).
- KOBAYASHI, SH. (1): Über die Spezifität von Eiweiß der *Diemyctylus*-Linse, die sich nach der Heteromorphose aus dem Irisepithel regeneriert. *Kyoto Igaku Zassi* **23**, H. 9 (1926 a).
- (2): Über den Einfluß der Linsensubstanz auf die Linsenregeneration. *Ebenda* **23**, H. 12 (1926 b).
- (3): Studium der Linsenregeneration (japanisch). Diss. Kais. Univ. Kyoto (1926 c).
- KOCHS, W.: Versuche über die Regeneration von Organen bei Amphibien. *Arch. mikrosk. Anat.* **49**, 441—461 (1897).
- KÖLLIKER, A.: Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere, 2. Aufl. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1884.
- KOHL, C.: Rudimentäre Wirbeltieraugen, Teil I. *Bibliotheca zoologica* **1892**, H. 13, 1—140.
- KOLMER, W.: Über den Befund einer zweiten Linse (Spontanlentoidbildung) im Auge eines Welses. *Arch. Entw.mechan.* **46**, 1—3 (1920).
- KOPPANYI, TH.: Die Replantation von Augen. II—VI. *Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan.* **99**, 15—81 (1923).
- KORSCHULT, E. u. FRITSCH, C.: Über eine Mißbildung der Larve von *Salamandra maculata*. *Arch. Entw.mechan.* **30**, 291—317 (1910).
- KRÜGER, F.: Transplantation junger Linsen in das Blastocoel bei *Triton*. *Roux' Arch.* **122**, 1—11 (1930).
- KUPFFER: Studien zur vergleichenden Entwicklungsgeschichte des Kopfes der Kranioten. H. 1—4. München u. Leipzig: Lehmann 1893—1900.
- KUSCHE, W.: Interplantation umschriebener Zellbezirke aus der Blastula und der Gastrula von Amphibien. I. Versuche an Urodelen. *Roux' Arch.* **120**, 192—271 (1929).
- LAURENS, H. u. WILLIAMS, J. W.: Photomechanical changes in the retina of normal and transplanted eyes of *Amblystoma* larvae. *J. of exper. Zool.* **23**, 71—83 (1917).
- LEHMANN, F. E. (1): Entwicklungsstörungen in der Medullaranlage von *Triton*, erzeugt durch Unterlagerungsdefekte. *Roux' Arch.* **108**, 243—282 1926.
- (2) Die Entwicklung der Differenzierungspotenzen im Ectoderm der *Triton*-Gastrula. *Verh. dtsh. zool. Ges.*, 32. Jahresvers., S. 267—272 (1928). Leipzig: Akadem. Verlagsges. m. b. H.
- (3): Die Entwicklung des Anlagenmusters im Ectoderm der *Triton*-Gastrula. *Roux' Arch.* **117**, 312—383 (1929).
- LEPLAT, G. (1): Localisation des premières ébauches oculaires chez les Vertébrés. *Pathogénie de la cyclopie.* *Anat. Anz.* **46**, 280—289 (1914).
- (2): Action du milieu sur le développement des larves d'amphibiens. Localisation et différenciation des premières ébauches oculaires chez les vertébrés. *Cyclopie et Anophtalmie.* *Archives de Biol.* **30**, 231—320 (1919).
- LEVI, G.: Sullo sviluppo della cornea e della camera anteriore dell'occhio. *Monit. zool. ital.* **40**, 79—90 (1929).
- LEVY, O.: Entwicklungsmechanische Studien am Embryo von *Triton taeniatum*. I. Orientierungsversuche. *Arch. Entw.mechan.* **20**, 335—379 (besonders S. 336—345) (1906).
- LEWIS, W. H. (1): Experimental studies on the development of the eye in Amphibia. I. On the origin of the lens. *Rana palustris.* *Amer. J. Anat.* **3**, 505—536 (1904).
- (2): Experimental studies on the development of the eye in Amphibia. II. On the cornea. *J. of exper. Zool.* **2**, 431—447 (1905).

- LEWIS, W. H. (3): Experiments on the regeneration and differentiation of the central nervous system in Amphibian embryos. Amer. J. Anat. 5 (Proc. Ass. amer. Anat., p. XI) (1906).
- (4): Experimental studies on the development of the eye in Amphibia. III. On the origin and differentiation of the lens. Amer. J. of Anat. 6, 473—509 (1907 a).
- (5): Lens-formation from strange ectoderm in *Rana sylvatica*. Ebenda 7, 145—169 (1907 b).
- (6): Experiments on the origin and differentiation of the optic vesicle in Amphibia. Ebenda 7, 259—278 (1907 c).
- (7): The experimental production of cyclopia in the fish embryo (*Fundulus heteroclitus*). Anat. Rec. 3, 175—181 (1909).
- LINDEMAN, V. F.: An experimental study on the nictitating membrane of the frog, *Rana pipiens*. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 27, 177 (1929).
- LOEB, J.: The blindness of the cave fauna and the artificial production of blind fish embryos by heterogeneous hybridization and by low temperatures. Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole 29, 50—67 (1915).
- MALL, F. P.: A Study of the Causes underlying the Origin of Human Monsters J. of Morph. 19, 3—368 (1908).
- MANCHOT, ELISABETH: Abgrenzung des Augenmaterials und anderer Teilbezirke in der Medullarplatte; die Teilbewegungen während der Auffaltung (Farbmarkierungsversuche an Keimen von Urodelen). Roux' Arch. 116, 689—708 (1929).
- MANGOLD, HILDE, geb. PRÖSCHOLDT †: Organisatortransplantationen in verschiedenen Kombinationen bei Urodelen. Ein Fragment, mitgeteilt von OTTO MANGOLD. Ebenda 117, 697—710 (1929).
- MANGOLD, O. (1): Fragen der Regulation und Determination an umgeordneten Furchungsstadien und verschmolzenen Keimen von *Triton*. Arch. Entw.mechan. der Org. 47, 249—301 (1920).
- (2) Transplantationsversuche zur Frage der Spezifität und der Bildung der Keimblätter. Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. 100, 198—301 (1923).
- (3): Die Bedeutung der Keimblätter in der Entwicklung. Naturwiss. 13, 213—218, 231—237 (1925).
- (4): Über formative Reize in der Entwicklung der Amphibien. Ebenda 14, 1169—1175 (1926).
- (5): Das Determinationsproblem. I. Das Nervensystem und die Sinnesorgane der Seitenlinie unter spezieller Berücksichtigung der Amphibien. Erg. Biol. 3, 152—227 (1928 a).
- (6): Neue Experimente zur Analyse der frühen Embryonalentwicklung des Amphibienkeims. Naturwiss. 16, 387—392 (1928 b).
- (7): Probleme der Entwicklungsmechanik. Ebenda 16, 661—665 (1928 c).
- (8): Entwicklungsmechanik der Tiere. Meth. wiss. Biol. 2, 679—803 (1928 d).
- (9): Experimente zur Analyse der Determination und Induktion der Medullarplatte. Roux' Arch. 117, 586—696 (1929 a).
- (10): Die Induktionsfähigkeit der Medullarplatte und ihrer Bezirke. Verh. dtsh. zool. Ges., S. 166—173 (1929 b).
- (11): Das Determinationsproblem. II. Die paarigen Extremitäten der Wirbeltiere in der Entwicklung. Erg. Biol. 5, 290—404 (1929 c).
- (12): Entwicklung der paarigen Wirbeltierextremität. Klin. Wschr. 8, (1929 d), 1937—1941.
- MANGOLD, O. und SEIDEL F.: Homoplastische und heteroplastische Verschmelzung ganzer Tritonkeime. Roux' Arch. 111, 593—665 (1927).

- MANGOLD, O. u. SPEMANN, H.: Über Induktion von Medullarplatte durch Medullarplatte im jüngeren Keim, ein Beispiel homöogenetischer oder assimilatorischer Induktion. Roux' Arch. **111**, 341—422 (1927).
- MAY, R. M. (1): Modification of nerve centers due to the transplantation of the eye and olfactory organ in anuran embryos. Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **13**, 372—374 (1927 a).
- (2): Modification des centres nerveux due à la transplantation de l'œil et de l'organe olfactif chez les embryons d'anoures. Archives de Biol. **37**, 335—396 (1927 b).
- (3) et S. R. DETWILER: Les rapports nerveux d'yeux transplantés avec les centres nerveux en voie de développement chez l'*Amblystoma punctatum*. Bull. Soc. Ophth. Paris **1927**, Nr 1, 31—36.
- McCLENDON, J. F. (1): An attempt toward the physical chemistry of the production of one-eyed monstrosities. Amer. J. Physiol. **29**, 289—297 (1912 a).
- (2): The effects of alcaloids on the development of fish (*Fundulus*) eggs. Ebenda **31**, 131—140 (1912 b).
- MECKEL, J. F.: Über Verschmelzungsbildungen. Arch. f. Anat. **1**, 238—315 (1826).
- MEISNER, W.: Ein Mikrophthalmus congenitus mit Membrana pupillaris persistens corneae adhaerens und andere Anomalien. Graefes Arch. **94**, 301—315 (1917).
- MENCL, E. (1): Ein Fall von beiderseitiger Augenlinsenausbildung während der Abwesenheit von Augenblasen. Arch. Entw.mechan. **16**, 328—339 (1903 a).
- (2): Ist die Augenlinse eine Thigmomorphose oder nicht? Anat. Anz. **24**, 169—173 (1903 b).
- (3): Neue Tatsachen zur Selbstdifferenzierung der Augenlinse. Arch. Entw.mechan. **25**, 431—450 (1908).
- MÜLLER, E.: Über die Regeneration der Augenlinse nach Exstirpation derselben bei *Triton*. Arch. mikrosk. Anat. **47**, 23—33 (1896).
- NICHOLAS, J. S. Transplantations of tissues in fetal rats. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **26**, 731—732.
- OGAWA, C.: Experiments on the regeneration of the lens in *Diemyctylus*. J. of exper. Zool. **33**, 395—407 (1921).
- PAOLUCCI, L.: Sopra una forma mostruosa della *Myliobatis noctula*. Atti Soc. ital. Sci. natur. **17**, 60—63 (1874).
- PARDO, R. (1): Osservazioni sulla rigenerazione del cristallino. Atti Accad. naz. Lincei, Ser. V, Rend. **15**, 744—746 (1906 a).
- (2): Enucleazione ed innesto del bulbo oculare nei tritoni. Ebenda, Ser. V, Rend. **15**, 746—748 (1906 b).
- PASQUINI, P. (1): La capacità lentogena della vescicola ottica negli embrioni di anfibi e l'„organizzatore“ del cristallino. Ebenda **6**, 537—541 (1927 a).
- (2): Trapianti omeoplastici degli abbozzi oculari negli embrioni di *Pleurodeles Waltheri*. Ebenda, Ser. VI, Rend. **5**, 453—456 (1927 b).
- (3): Ricerche di embriologia sperimentale sui trapianti omeoplastici della vescicola ottica primaria in *Pleurodeles Waltheri*. Boll. Ist. zool., Univ. Roma **5**, 1—83 (1927 c).
- (4): Sul trapianto dell'occhio nei vertebrati (risultati di ricerche sperimentali sull'abbozzo oculare di anfibi urodéli). Riv. di Biol. **9**, 515—523 (1927 d).
- (5): Sulla presunta rigenerazione dell'occhio negli embrioni di *Rana esculenta*. Monit. zool. ital. **39**, 78—83 (1928).
- (6): Fenomeni di regolazione e di riparazione nello sviluppo dell'occhio

- degli Anfibi (risultati di nuovi esperimenti di asportazione e trapianto della vescicola ottica in *Pleurodeles*, *Axolotl* e *Rana*). Rend. Accad. naz. Lincei, Cl. Sci. fis., mat. e nat. **9**, 99—104 (1929 a).
- PASQUINI, P. (7): Relazioni nervose dell'occhio e organo olfattorio trapiantati, come abozzi primari, in embrioni di Axolotl. Ebenda **10**, 680—687 (1929 b).
- (8): A proposito di trapianti embrionali. Monit. zool. ital. **40**, 263—269 (1929 c).
- (9): La vescicola ottica primaria sistema equipotenziale autodifferenziabile. Risultati di esperimenti sulla meccanica dello sviluppo dell'occhio degli Anfibi anuri e urodeli. Atti Pont. Accad. Sci. **82**, 103—115 (1929 d).
- (10) e DELLA MONICA, A.: Rigenerazione del cristallino nelle larve di Anfibi anuri. Rend. Accad. naz. Lincei, Cl. Sci. fis., mat. e nat. **10**, 218—224 (1929).
- (11) e REVERBERI, G.: Studi sulla determinazione nello sviluppo degli Anfibi. Boll. Ist. Zool. Roma **7**, 1—55 (1929).
- PAYNE, F.: *Drosophila amenophila* LOEW bred in the dark for sixty nine generations. Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole **21**, 297—301 (1911).
- PETERSEN, H. (1): Bildung einer überzähligen Linse bei *Rana temporaria*. Arch. Entw.mechan. **47**, 239—249 (1921).
- (2): Berichte über Entwicklungsmechanik. I. Entwicklungsmechanik des Auges. Erg. Anat. **24**, 327—347 (1923); **25**, 623—660 (1924).
- PHILIPPEAUX: Note sur la production de l'œil chez la salamandre aquatique. Gaz. Méd. Paris, **51**, sér. 6, 2, 435 (1880).
- POLITZER, G. (1): Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die embryonale Linse. Wien. med. Wschr. **1929** (a), Nr 17.
- (2): Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Regeneration der Linse. Roux' Arch. **121**, 39—71 (1929 b).
- (3) u. STEINER, K.: Prosopthalmie und Encephaloschisis. Ebenda **107**, 557—574 (1926).
- RABAUD, E.: Recherches embryologiques sur les Cyclocéphaliens. J. Anat. et Physiol. **37/38** (1901).
- RABL, C. (1): Über den Bau und die Entwicklung der Linse. I. Selachier und Amphibien. Z. Zool. **63**, 496—572 (1898).
- (2): Über den Bau und die Entwicklung der Linse. II. Reptilien und Vögel. Ebenda **65**, 257, 367 (1899).
- (3): Über den Bau und die Entwicklung der Linse. III. Säugetiere. Ebenda **67**, 1—138 (1900).
- RANDOLPH, R. L.: The regeneration of the crystalline lens. Contrib. Sci. of Med. **1900**, 237—263.
- RANZI, S.: Correlazioni tra organi di senso e centri nervosi in via di sviluppo. Roux' Arch. **114**, 364—370 (1928).
- REINKE, FR. (1): Die Regeneration der Linse und ihr Verhältnis zum Zweckbegriff. Arch. Ver. Freunde Naturgesch. Mecklenburg, **1902**, 1—7.
- (2): Die Beziehungen des Lymphdrucks zu den Erscheinungen der Regeneration und des Wachstums. Arch. f. micr. Anat. u. Entw.gesch. **68**, 252—278 (1906).
- REMAK: Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbeltiere. Berlin 1855.
- REVERBERI, G. (1): Risultati di esperimenti sullo sviluppo dell'occhio nell'embrione di pollo. Rend. Accad. naz. Lincei, ser. VI a, **10**, 115—119 (1929 a).
- (2): Risultati di esperimenti di asportazione parziale e totale della vesci-

- cola ottica nell'embrione di pollo. Boll. Ist. Zool. Univ. Roma 7, 1—52 (1929 b).
- RÖTHIG, P.: Über Linsenregeneration. Inaug.-Diss., S. 1—31. Berlin 1898.
- ROUX, W.: Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik. Leipzig 1895.
- RÜDINGER: Über die Bildung der primären und sekundären Augenblasen bei *Triton alpestris*. Sitzgsber. bayer. Akad. Wiss., Math.-physik. Kl. 19 (1889).
- RUUD, GUDRUN u. SPEMANN, H.: Die Entwicklung isolierter dorsaler und lateraler Gastrulahälften von *Triton taeniatus* und *alpestris*, ihre Regulation und Postgeneration. Arch. Entw.mechan. 52, 95—166 (1922).
- SAINT-HILAIRE, IS. GEOFF.: Traité de tératologie 5, 2, 404 ff. (1832—1837).
- SALZER, F.: Über die Regeneration der Hornhaut. Ber. 36. Vers. ophthalm. Ges. Heidelberg, S. 244—253 (1910).
- SATO, T.: Beiträge zur Analyse der WOLFFSchen Linsenregeneration. I. Roux' Arch. 122, 451—493 (1930).
- SCHAPER, A. (1): Experimentelle Studien an Amphibienlarven. Erste Mitteilung: Haben künstlich angelegte Defekte des Zentralnervensystems oder die vollständige Elimination desselben einen nachweisbaren Einfluß auf die Entwicklung des Gesamtorganismus junger Froschlarven? Arch. Entw.mechan. 6, 151—197 (1898).
- (2): Über einige Fälle atypischer Linsenentwicklung unter abnormen Bedingungen. Anat. Anz. 24, 305—326 (1904).
- (3): Upon LEWIS' experimental studies on the development of the eye in Amphibia. Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole 9 (1905).
- (4) u. COHEN, C.: Beiträge zur Analyse des tierischen Wachstums. II. Über zellproliferatorische Wachstumszentren und deren Beziehung zur Regeneration und Geschwulstbildung. Arch. Entw.mechan. 19, 348 bis 445 (1905).
- SCHAPOSCHNIKOWA: Zur Frage über die Entstehung der Linse nach der Entfernung des Augenkeimes. Rev. Zool. Russe 5, 106—109 (1925).
- SCHAXEL, J. (1): Untersuchungen über die Formbildung der Tiere. I. Teil: Auffassungen und Erscheinungen der Regeneration. Arb. exper. Biol. 1921, 43 ff.
- (2) u. HAEDEKE, MARGARETE: Regenerations- und Transplantationsstudien. III. Augentransplantationen. Zool. Anz. 78, 164—169 (1928).
- SCHIMKEWITSCH, W. (1): Über die atavistische Bedeutung der Linsenregeneration bei Amphibien. Trav. Soc. imp. Natur. St.-Petersbourg 33 (1902 a).
- (2): Über den atavistischen Charakter der Linsenregeneration bei Amphibien. Anat. Anz. 21, 48—50 (1902 b).
- SCHLAMPP, K. W.: Das Auge des Grottenolmes. Z. Zool. 53, 537—557 (1892).
- SCHULTZE, O.: Über partiell albinotische und mikrophthalmische Larven von *Salamandra maculosa*. Ebenda 82, 472—493 (1905).
- SEEFELDER, R. (1): Die Mißbildungen des menschlichen Auges. Kurzes Handbuch der Ophthalmologie 1, 519—630 (1930 a).
- (2): Die Entwicklung des menschlichen Auges. Ebenda 1, 476—518 (1930 b).
- SPEER: De *Cyclopia* sive unione partium capitis in statu normali disjunctarum. Diss. Halae 1819 (zitiert von MECKEL, 1826).
- SPEMANN, H. (1): Über Korrelationen in der Entwicklung des Auges. Verh. anat. Ges., 15. Vers. Bonn, S. 61—79 (1901 a).
- (2): Demonstration einiger Präparate von Experimenten über Korrelationen bei der Entwicklung des Auges. Sitzgsber. physik.-med. Ges. Würzburg vom 2. Mai (1901 b).

- SPEMANN, H. (3): Entwicklungsmechanische Studien am *Triton*-Ei. I. Arch. Entw.-mechan. **12**, 224—264 (1901 c).
- (4): Entwicklungsmechanische Studien am *Triton*-Ei. II. Ebenda **15**, 448—534 (1902).
- (5): Entwicklungsphysiologische Studien am *Triton*-Ei. III. Ebenda **16**, 551—631 (1903 a).
- (6): Über Linsenbildung bei defekter Augenblase. Anat. Anz. **23**, 457 bis 464 (1903 b).
- (7): Über neue Linsenversuche. Sitzgsber. physik.-med. Ges. Würzburg vom 3. November (1904 a).
- (8): Über experimentell erzeugte Doppelbildungen mit cyclopischem Defekt. Zool. Jb., Suppl. **7**, Festschr. f. A. WEISMANN, S. 429—470 (1904 b).
- (9): Über Linsenbildung nach experimenteller Entfernung der primären Linsenbildungszellen. C. r. 6^{me} congrès internat. Zool., Session Berne 1904, S. 233—234 (1904 c).
- (10): Über Linsenbildung nach experimenteller Entfernung der primären Linsenbildungszellen. Zool. Anz. **28**, 419—432 (1905).
- (11): Über eine neue Methode der embryonalen Transplantation. Verh. dtsh. zool. Ges., S. 195—202 (1906 a).
- (12): Über embryonale Transplantation. Dtsch. med. Wschr., Nr 41, 1—12 und Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. 78. Vers. Stuttgart, S. 3—15 (1906 b).
- (13): Zum Problem der Korrelation in der tierischen Entwicklung. Ver. dtsh. zool. Ges. Rostock, S. 22—48 (1907 a).
- (14): Neue Tatsachen zum Linsenproblem. Zool. Anz. **31**, 379—386 (1907 b).
- (15): Neue Versuche zur Entwicklung des Wirbeltierauges. Verh. dtsh. zool. Ges., Stuttgart, Nr 18, 101—110 (1908).
- (16): Zur Entwicklung des Wirbeltierauges. Zool. Jb. **32**, 1—98 (1912 a).
- (17): Über die Entwicklung umgedrehter Hirnteile bei Amphibienembryonen. Zool. Jb., Suppl. XV., **3**, 1—48 (Festschr. f. J. W. SPENGLER) (1912 b).
- (18): Zur Geschichte und Kritik des Begriffs der Homologie. „Kultur der Gegenwart“ **3**, IV, 63—86 (1915).
- (19): Über die Determination der ersten Organanlagen der Amphibienembryonen. I—VI. Arch. Entw.-mechan. **43**, 448—555 (1918).
- (20): Experimentelle Forschungen zum Determinations- und Individualitätsproblem. Naturwiss. **1919**, H. 32, 581—591.
- (21): Die Erzeugung tierischer Chimären durch heteroplastische Transplantation. Arch. Entw.-mechan. **48**, 533—570 (1921 a).
- (22): Mikrochirurgische Operationstechnik. ABDERHALDEN, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3, S. 1—30 (1921 b).
- (23): Neue Arbeiten über Organisatoren in der tierischen Entwicklung. Naturwiss. **15**, 946—951 (1927).
- (24) u. BAUTZMANN, ELSE geb. WESSEL: Über Regulation von *Triton*-Keimen mit überschüssigem und fehlendem medianem Material. Roux' Arch. **110**, 557—577 (1927).
- (25) u. GEINITZ, B.: Über Weckung organisatorischer Fähigkeiten durch Verpflanzung in organisatorische Umgebung. Ebenda **109**, 129—175 (1927).
- (26) u. MANGOLD, HILDE: Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.-mechan. **100**, 599—638 (1924).

- SPIRITO, A. (1): Osservazioni sul trapianto della vescicola ottica primaria in *Rana esculenta* sull'influenza dei diversi stadi embrionali nel successivo differenziamento. Atti Accad. naz. Lincei 7, 781—784 (1928 a).
- (2): Processi regolativi della regione encefalica degli embrioni di Anuri. Nota I. Rend. Accad. Lincei 8, 429—430 (1928 b).
- (3): Studi sul trapianto della vescicola ottica in *Rana esculenta*. Boll. Ist. Zool. Univ. Roma 6 (1928 c).
- (4): Osservazioni sui processi regolativi in relazione allo sviluppo degli emisferi cerebrali negli embrioni di Anuri. Nota II. Rend. Accad. Lincei 9, 797—799 (1929 a).
- (5): Processi di rigenerazione e di regolazione encefalica degli embrioni di Urodeli. Ebenda 10, 215—218 (1929 b).
- (6): Rigenerazione e regolazioni nell'encefalo degli Anfibi. Roux' Arch. 122, 152—178 (1930).
- STEINITZ, E.: Über den Einfluß der Elimination der embryonalen Augenblasen auf die Entwicklung des Gesamtorganismus beim Frosche. Arch. Entw.mechan. 20, 537—578 (1906).
- STOCKARD, C. R. (1): The artificial production of a single median cyclopean eye in the fish embryo by means of sea water solution of Magnesiumchlorid. Ebenda 23, 249—258 (1907 a).
- (2): The embryonic history of the lens in *Bdellostoma Stouti* in relation to recent experiments. Amer. J. Anat. 6, 511—515 (1907 b).
- (3): The influence of external factors, chemical and physical, on the development of *Fundulus heteroclitus*. J. of exper. Zool. 4, 165—201 (1907 c).
- (4): The Question of *Cyclophia*. Science (N. Y.), N. s. , 28, 455—456 (1908).
- (5): The origin of certain types of monsters. Amer. J. Obstetr. 59, 1—12 (1909 a).
- (6) The artificial production of one-eyed monsters and other defects, which occur in nature, by the use of chemicals. Anat. Rec. 3, 167—173 (1909 b).
- (7): The development of artificially produced cycloplan fish — „The magnesium embryo“. J. of exper. Zool. 6, 285—337 (1909 c).
- (8): The influence of alcohol and other anaesthetics on embryonic development. Amer. J. Anat. 10, 369—392 (1910 a).
- (9): The independent origin and development of the crystalline lens. Ebenda 10, 393—423 (1910 b).
- (10): The experimental production of various eye abnormalities and an analysis of the development of the primary parts of the eye. Arch. vergl. Ophthalmol. 1, 473—480 (1910 c).
- (11): The effect on the offspring of intoxicating the male parent and the transmission of the defects to subsequent generations. Amer. Naturalist 47, 641—682 (1913 a).
- (12): An experimental study of the position of the optic anlage in *Amblystoma punctatum*, with a discussion of certain eye defects. Amer. J. Anat. 15, 253—289 (1913 b).
- (13): The Artificial Production of Eye Abnormalities in the Chick Embryo. Anat. Rec. 8, 33—38 (1914).
- STONE, L. S. (1): Heteroplastic transplantation of eyes between the larvae of two species of *Amblystoma*. J. of exper. Zool. 55, 193—254 (1930).
- (2) a. USSHER, N.T.: Return of Vision and other Observations in Replanted Amphibian Eyes. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 213—215 (1927).
- STRANGEWAYS, T. S. P. a. FELL, H.B.: Experimental studies on the differentiation of embryonic tissues growing in vivo and in vitro. II. The de-

- velopment of the isolated early embryonic eye of the fowl when cultivated in vitro. Proc. roy. Soc. Lond. (B) **100**, 273—283 (1926).
- STUDNIČKA, F. K.: Über die Entwicklung und die Bedeutung der Seitenaugen von *Ammocoetes*. Anat. Anz. **41**, 561—578 (1912).
- v. SZILY, A. (1): Über das Entstehen eines fibrillären Stützgewebes im Embryo und dessen Verhältnis zur Glaskörperfrage. Anat. H. **107**, 651—757 (1908).
- (2): Über die Organspezifität der ausgebildeten Linse und über ihre Art-spezifität in embryonaler Zeit. Klin. Mbl. Augenheilk. **49**, 150—153 (1911).
- (3): Die Deutung der Zusammenhänge der wichtigsten Entwicklungsphasen des Wirbeltierauges. Graefes Arch. **106** (1921).
- (4): Vergleichende Entwicklungsgeschichte der Papilla nervi optici und der sogenannten axialen Gebilde. II. Morphogenese des Sehnerveneintrittes, der „Leiste“ (Processus falciformis) und des Linsenmuskels (Musc. retractor lentis, *Campanula Halleri*) bei der Bachforelle. Ein Beispiel für die primitivste Papillenform in der Wirbeltierreihe oder eines „reinen Becherspaltentypus der Knochenfische“. Ebenda **109**, 3—105 (1922).
- TRETIJAKOFF, D.: Zur Anatomie des Auges der Kröte. Z. Zool. **105**, 537—573 (1913).
- TRIEPEL, H.: Ein doppelseitiger Anophthalmus. Weitgehende Selbstdifferenzierung. Arch. Entw.mechan. **47**, 25—42 (1921).
- TRUNIGER, F.: Contributo alla conoscenza della regolazione e fusione delle vescicole oculari in *Trilon cristatus*. Boll. Ist. Zool. Univ. Roma **5**, 115 bis 124 (1927).
- TSUDA, SH.: Über eine zyklische Fehlbildung bei *Salamandra maculosa*. Fol. anat. jap. **2**, 107—118 (1924).
- TWITTY, V. C. a. SCHWIND, J. L.: Growth of Heteroplastically Transplanted Eyes and Limbs in *Amblystoma*. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 686 bis 687 (1928).
- v. UBISCH, L. (1): Über die Harmonie des tierischen Entwicklungsgeschehens. Naturwiss. **10**, 271—278 (1922).
- (2): Linsenbildung bei *Rana fusca* trotz Entfernung des Augenbeckers. Verh. dtsch. zool. Ges., 28. Vers. Leipzig, S. 35—36 (1923 a).
- (3): Das Differenzierungsgefälle des Amphibienkörpers und seine Auswirkungen. Arch. Entw.mechan. **52**, 641—670 (1923 b).
- (4): Über den Entwicklungsmodus der Amphibienlinse. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg (N. F.) **48**, 1—8 (1924 a).
- (5): Über den Einfluß verschieden hoher Temperatur auf die Bildung der Linse bei *Rana esculenta* und *Bombinator pachypus*. Z. Zool. **123**, 37—102 (1924 b).
- (6): Über unabhängige Linsenbildung bei *Rana fusca*. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg, N. F. **50**, 197—198 (1925 a).
- (7): Über die unabhängige Linsenbildung bei *Rana fusca*. Roux' Arch **106**, 27—40 (1925 b).
- (8): Beiträge zur Erforschung des Linsenproblems. Z. Zool. **129**, 213 bis 252 (1927).
- UHLENHUTH, E. (1): Die Transplantation des Amphibienauges. Arch. Entw.-mech. **33**, 723—747 (1912).
- (2): Die synchrone Metamorphose transplantierte Salamanderaugen. (Zugleich: Die Transplantation des Amphibienauges. II.) Ebenda **36**, 211—261 (1913 a).
- (3): Der Einfluß des Wirtes auf das transplantierte Amphibienauge. (Die

- Synchronie der Metamorphose.) Arch. vergl. Ophthalmol. (3. Jg. 1912, ausgeg. 1913) 3, 343—355 (1913 b).
- UHLENHUTH, E. (4): Die Bedeutung des funktionellen Reizes für die Erhaltung transplantierte Amphibienaugen. Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. 85. Vers., II. Teil, 2. Hälfte, 18—22 (1913 c).
- (5): Die Bedeutung des funktionellen Reizes für die Erhaltung transplantierte Amphibienaugen. Ebenda (1914).
- (6): Are function and functional stimulus factors in producing and preserving morphological structure? Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole 29, 138—147 (1916).
- (7): A further contribution to the metamorphosis of amphibian organs. The metamorphosis of grafted skin and eyes of *Amblystoma punctatum*. J. of exper. Zool. 24, 237—301 (1917).
- (8): Studien zur Linsenregeneration bei den Amphibien. Arch. Entw.-mechan. 45, 498—570; 46, 149—168 (1919/20).
- VOGT, W. (1): Die Einrollung und Streckung der Urmundlippen bei *Triton* nach Versuchen mit einer neuen Methode embryonaler Transplantation. Verh. dtsh. zool. Ges. 27, 49—51 (1922).
- (2): Morphologische und physiologische Fragen der Primitiventwicklung, Versuche zu ihrer Lösung mittels vitaler Farbmarmierung. Sitzsber. Ges. Morph. u. Physiol. München 35 (1923/24).
- (3): Gestaltungsanalyse am Amphibienkeim mit örtlicher Vitelfärbung I. Roux' Arch. 106, 542—610 (1925).
- (4): Gestaltungsanalyse am Amphibienkeim mit örtlicher Vitalfärbung. II. Teil: Gastrulation und Mesodermbildung bei Urodelen und Anuren. Roux' Arch. 120, 384—706 (1929).
- VRTELOWNA, SYDONJA (1): Sur la métamorphose des yeux homotransplantés chez les têtards de *Pelobates fuscus* (LAUR.). C. r. Soc. Biol. Paris 92, 381 bis 383 (1925 a).
- (2): Die Metamorphose des homoplastisch transplantierte Kaulquappenaugen von *Pelobates fuscus*. Roux' Arch. 105, 45—62 (1925 b). s
- (3): Augenreplantationen bei *Pelobates fuscus* (LAUR.). Ebenda 115, 889 bis 910 (1929).
- WACHS, H. (1): Neue Versuche zur WOLFFSchen Linsenregeneration. Arch. Entw.-mechan. 39, 384—451 (1914).
- (2): Zur Entwicklungsphysiologie des Auges der Wirbeltiere. 1. Die Linsenbildung aus der Haut. 2. Die regenerative Bildung der Linse aus der oberen Iris. Naturwiss. 7, 322—327, 705—712 (1919 a).
- (3): Über die Wiederherstellung des Auges nach Entfernung der Linse und der ganzen Retina. (Vorl. Mitt.) Abh. naturforsch. Ges. Rostock 7 (1919 b).
- (4): Über Augenoperationen an Amphibienlarven. Sitzsber. Ges. naturforsch. Freunde Berl. S. 132—154 (1920 a).
- (5): Restitution des Auges nach Exstirpation von Retina und Linse bei Tritonen. Arch. Entw.-mechan. 46, 328—390 (1920 b).
- (6): Entwicklung, ihre Ursachen und deren Gestaltung. Vortrag S. 1—25. (1920 c). Freiburg i. B.: Th. Fischer.
- (7): Linsenregeneration bei *Triton taeniatus* nach Drehung des Auges um 180°. Bildarchiv Nr 46 (1920 d).
- WEISS, P.: Ganzregenerate aus halbem Extremitätenquerschnitt. Roux' Arch. 107, 1—53 (1926).
- WERBER, E. I. (1): Experimental Studies Aiming at the Control of Defective and Monstrous Development. A survey of recorded monstrosities with

- special attention to the ophthalmic defects. *Anat. Rec.* **9**, 529—562 (1915 a).
- WERBER, E. I. (2): Further experiments aiming at the control of defective and monstrous development. Year Book **14** of the Carnegie Inst. Washington, S. 240—241 (1915 b).
- (3): On the blastolytic origin of the „independent“ lenses of some teratophthalmic embryos and its significance for the normal development of the lens in Vertebrates. *J. of exper. Zool.* **21**, 347—367 (1916 a).
- (4): Experimental Studies on the Origin of Monsters. I. An Etiology and an Analysis of the Morphogenesis of Monsters. *Ebenda* **21**, 485—573 (1916 b).
- (5): Blastolysis as a morphogenetic factor in the development of monsters. *Anat. Rec.* **10**, 258—262 (1916 c).
- (6): Critical notes on the present status of the lens problem. *Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole* **34**, 219—249 (1918).
- WESSELY, K (1): Über Versuche am wachsenden Auge. *Münch. med. Wschr.* **1909**, Nr 44.
- (2): Versuche am wachsenden Auge. I. Mitt.: Über experimentell erzeugte Linsencolobome. *Arch. Augenheilk.* **65**, 295—309 (1910 a).
- (3): Über einen Fall von im Glaskörper flottierendem „SOEMMERRINGschen Kristallwulst“ nebst Bemerkungen über die Bildung von Ringlinsen nach Extraktionen am neugeborenen Tier. *Ebenda* **66**, 277—280 (1910 b).
- (4): Über Korrelationen des Wachstums. (Nach Versuchen am Auge.) *Z. Augenheilk.* **43**, 654—681 (1920).
- WIESNER, B. P.: Die Replantation der Kristalllinse entwickelter Tiere. *Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan.* **99**, 134—139 (1923).
- WILDER, H. H.: The morphology of *Cosmobia*. *Amer. J. Anat.* **8**, 355—440 (1908).
- WOERDEMAN, M. W. (1): Über Linsenexstirpation bei Grasfroschlarven. *Arch. Entw.mechan.* **51**, 625—627 (1922).
- (2): Over de ontwikkeling van den bouw der ooglenzen bij Amphibien. (Über die Entwicklung der Augenlinsenstruktur bei Amphibien.) *Vers. Akad. Wetensch. Amsterdam* **33**, 194—198 (1924) (Autoreferat in: *Zool. Ber.* **6**, 50 [1925]).
- (3): Experimentelle Untersuchungen über Lage und Bau der augenbildenden Bezirke in der Medullarplatte beim Axolotl. *Roux' Arch.* **116**, 220 bis 241 (1929).
- WOLFF, G. (1): Bemerkungen zum Darwinismus mit einem experimentellen Beitrag zur Physiologie der Entwicklung. *Biol. Zbl.* **14**, 609—620 (1894).
- (2): Entwicklungsphysiologische Studien. I. Die Regeneration der Urodelenlinse. *Arch. Entw.mechan* **1**, 380—390 (1895).
- (3): Zur Frage der Linsenregeneration. *Anat. Anz.* **18**, 136—139 (1900).
- (4): Entwicklungsphysiologische Studien. II. Weitere Mitteilungen zur Regeneration der Urodelenlinse. *Arch. Entw.mechan.* **12**, 307—351 (1901).
- (5): Entwicklungsphysiologische Studien. III. Zur Analyse der Entwicklungspotenzen des Irisepithels bei *Triton*. *Arch. mikrosk. Anat.* **63**, 1—9 (1903).

Die chemischen Vorgänge beim biologischen Kohlehydratabbau.

Von KARL WETZEL, Leipzig.

Erster Teil:

Die einleitenden Prozesse der biologischen Zuckerspaltung.

Mit 9 Abbildungen.

Inhaltsübersicht.

	Seite
Einleitung	405
A. Die Theorie der zellfreien (fermentativen) Gärung (Zymasetheorie)	406
B. Die Bedeutung des steromeren Baues der Zucker für deren Gärfähigkeit	423
C. Die Phosphorylierung	428
1. Entdeckung der organischen Phosphatbindung an der Fermentgärung (HARDEN-Ester)	428
2. Chemismus und Kinetik der phosphatgesteigerten Zymasegärung und Glykolyse	430
3. Der ROBISON-Ester	434
4. Der EMDEN-Ester	435
5. Weitere natürliche Hexosephosphorsäuren, Phosphagen, Adenylpyrophosphorsäure.	435
D. Die Beziehungen der Hexosemono- und Diphosphorsäuren zum biologischen Zuckerabbau	437
1. Die biologische Dephosphorylierung von Hexosediphosphat	438
2. Der biochemische Abbau der Hexosenmonoester.	444
3. Die Fluoridwirkung.	449
4. Der Chemismus der Zerfallsveresterungsreaktion.	452
5. Untersuchungen über die Gültigkeit der HARDENSchen Gärformeln	458
E. Die Phosphorsäure-Veresterung der Kohlehydrate als fermentativer Prozeß	462
1. Die Veresterung der Polysaccharide im Muskel	463
2. Phosphorylierung der stabilen Hexosen	464
3. Die Mitwirkung der Co-Zymase bei der Phosphorylierung	467
4. Die Phosphatasen	471
a) Die Glycerophosphatase	473
b) Hexosediphosphatase	474
c) Die Hexosemonophosphatase	475
d) Die Spezifität der Phosphatasen	475
5. Die Phosphatase	477
F. Die Co-Zymase	478
1. Die Existenz der Co-Zymase	480
2. Die chemische Konstitution der Co-Zymase	485
3. Vorkommen des Gärungscoenzym in Organen und Organismen	491
4. Die Wirkung der Co-Zymase	493

	Seite
G. Gärungsaktivatoren	493
Der EULERSche Z-Aktivator	493
Die Bildung des Z-Aktivators	495
Vorkommen des Z-Aktivators	495
Die Wirkung des Z-Aktivators	496
Co-Zymase und Insulinwirkung	496
H. Welche Rolle spielt die Phosphorylierung im lebenden Organismus?	497
I. Die physiologische Bedeutung der Phosphorylierung	504
K. Die Induktion	505
Literatur	517

Einleitung.

Die vorliegende Abhandlung beabsichtigt die Ergebnisse der zahlreichen, zum Teil weitzerstreuten und schwer zugänglichen gärungsphysiologischen Arbeiten zu sammeln, um daraus eine Vorstellung vom heutigen Stand des Gärungs- und auch des Atmungsproblems zu vermitteln. Das scheint umso dringender geboten, als die letzte Auflage der HARDENSchen Monographie (338) bereits acht Jahre zurückliegt, und HARDEN selbst in einer seiner jüngsten Publikationen (345) nach mehr als 25jähriger Beschäftigung mit dem Stoffwechsel der Hefe bekennen muß: „Yeast, like Africa, is always yielding something new“.

Man wird es als ein besonderes Verdienst der neueren stoffwechselphysiologischen Forschung werten müssen, daß sie uns eine fortschreitende Erkenntnis der Ähnlichkeit pflanzlicher und tierischer Fermentvorgänge übermitteln konnte. In kaum einem andern Stoffwechselgebiet hat sich diese Erkenntnis so fruchtbar erwiesen, wie in demjenigen des desmolytischen Kohlehydratabbaues. Und hier wieder sind es gerade die im ersten Teil dieser Abhandlung zur Diskussion stehenden einleitenden Prozesse der biologischen Zuckerspaltung, welche im tierischen und pflanzlichen stoffwechselphysiologischen Geschehen die größten Ähnlichkeiten aufweisen. Aus diesem Grunde durften wir uns in unseren Darlegungen nicht auf die Ergebnisse der Untersuchungen über den pflanzlichen Kohlehydratabbau beschränken, da durch die Heranziehung der Resultate tierphysiologischer Arbeiten das Bild vom biologischen Zuckerabbau wertvolle Ergänzungen und Vertiefungen erfahren konnte. Die Zeiten einer reinlichen Trennung von Pflanzen- und Tierphysiologie sind entgültig vorüber, wenn natürlich auch weiterhin das stoffwechselphysiologische Geschehen in jeder der beiden Grundformen des Organischen seine eigenen Züge beibehalten wird. Wie für den pflanzlichen Zuckerabbau die Hefe, so ist für den tierischen der Muskel eine Art methodischen Paradestückes geworden. Daher kommt es, daß wir uns in unseren Ausführungen in der Hauptsache auf Untersuchungen des Stoffwechsels dieser beiden Objekte stützen müssen. Spezielle Erscheinungen des tierischen Stoffwechsels wie die Insulinfrage haben wir dabei nur

gestreift, da sie anderorts (in diesem Fall in der medizinischen Literatur) eine eingehendere Würdigung erfahren, als das im Rahmen dieser Ausführungen möglich gewesen wäre.

Im ersten Teil der Abhandlung werden diejenigen biochemischen Vorgänge einer speziellen Analyse unterzogen, welche den biologischen Zuckerabbau einleiten, wobei auch die an diesen Vorgängen beteiligten Katalysatoren hinsichtlich ihrer vermutlichen Natur und Wirkungsweise, soweit diese bis heute bekannt sind, charakterisiert werden sollen. Dieser Teil wird also die Phosphorylierung und die daran beteiligten Fermente und Aktivatoren umfassen. Dabei müssen wir uns in der Hauptsache auf die Gärungserscheinungen der leblosen Fermentpräparate beschränken, da es zur Zeit nur in sehr bescheidenem Umfang möglich ist, diese Vorgänge vom nachfolgenden Gärablauf in der lebenden Zelle getrennt zu untersuchen. Ob und inwieweit diese reine Fermentgärung ein adäquates Bild von den Vorgängen des Zuckerabbaues in der lebenden Zelle zu geben vermag, wird im Anschluß an das Kapitel über die Phosphorylierung erörtert. Ein zweiter Teil der Abhandlung soll sich mit den beim biologischen Zuckerabbau auftretenden Intermediärprodukten und den desmolytischen Prozessen beschäftigen, die vom abbaubereiten Zucker zu den jeweiligen Endprodukten des Abbaues führen. Biochemisch handelt es sich hierbei um Oxydoreduktionen bzw. Wasserstoffverschiebungen und um Dekarboxylierung.

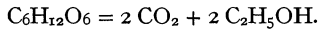
Im dritten Teil endlich soll die Frage des Eingriffs des Sauerstoffs in den Abbauprozess des Zuckers ventiliert und der mögliche Zusammenhang der Zuckerspaltung und Zuckeroxydation, also das alte Problem der Beziehungen der sogenannten intramolekularen und der Sauerstoffatmung erörtert werden.

A. Die Theorie der zellfreien (fermentativen) Gärung (Zymasetheorie).

Da die geschichtliche Entwicklung des Gärungsproblems von verschiedenen Autoren (NÄGELI [558], F. LAFAR [427^a], C. OPPENHEIMER [650^a], WINDISCH u. GREEN [769^a], AHRENS [6], A. MAYER [504^a], BUCHNER E. u. H. u. HAHN [57], HARDEN [338], FUCHS [286], SCHOEN [710]) bereits eingehend dargelegt worden ist, soll hier nur das Wichtigste und Richtunggebende herausgestellt werden, was die Bedeutung des Problems für die grundlegenden Auffassungen über das physiologisch-chemische Geschehen überhaupt erkennen läßt.

Wenn auch die Erscheinung der „geistigen Gärung“ den Menschen seit Alters her bekannt war, so wurde sie doch erst zu Ende des 18. Jahrhunderts in den Kreis wissenschaftlicher Erörterungen einbezogen. LAVOISIER hat als erster die Bilanz des Gärumsatzes in eine feste chemische Formulierung eingefangen, die — von gewissen Nebenerschei-

nungen bei der Gärung abgesehen — auch heute noch Gültigkeit besitzt: Zucker wird bei der Gärung in Kohlensäure und Alkohol zerlegt.



Da die Bilanz aufgeht, nahm bereits LAVOISIER an, daß kein weiterer Stoff an dieser Zuckerzerlegung teilhat. Der Zucker wird nach LAVOISIERS Ansicht einfach in zwei Teile zerlegt, von denen sich der eine auf Kosten des Sauerstoffgehalts des andern oxydiert. So entsteht ein, mit dem Ausgangsmaterial verglichen, oxydierter und ein reduzierter Körper. LAVOISIER zeichnet also den Gärungsvorgang im wesentlichen bereits als eine Oxydoreduktion, an der der Sauerstoff der Atmosphäre keinen Anteil nimmt.

Was nun die Ursache der weinigen Gärung anbetrifft, so hat man schon frühzeitig den im Verlauf der Gärung sich bildenden Niederschlag als Gärungserreger angesehen, aber das Wesen dieses Niederschlags und seine Wirkungsweise blieben lange heiß umstritten. Die bereits im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts (EXLEBEN 1818, CAGNIARD DE LATOUR 1835, SCHWANN 1837, KÜTZNIG 1837) erfolgte Charakterisierung der Hefe als lebende Materie und die Deutung der Gärung als Lebensäußerung dieses Organismus stießen auf den erbittertsten Widerstand der durch ihre Erfolge etwas zu selbstsicher gewordenen Chemiker, denen eben erst die synthetische Bildung des Harnstoffs gelungen war. WÖHLER u. LIEBIG (1839) taten die biologische Theorie in einer reichlich saloppen Art und Weise ab, und letzterer (1839) setzte ihr seine rein physikalisch-chemische Zersetzungs und Erschütterungstheorie entgegen. Erst PASTEURS Genialität und nicht zum wenigsten auch dessen wissenschaftliche Autorität vermochten derjenigen LIEBIGS erfolgreich Widerpart zu bieten. In bestechender Empirie und logischer Deduktion hat bekanntlich PASTEUR die Gärung als einen Lebensprozeß der Hefezellen charakterisiert: Die Hefe ist ein lebender Organismus, der sich ernährt und vermehrt, und nicht wie LIEBIG annahm ein Umlagerungsprodukt von Pflanzeneiweiß, dessen Zerfall den Anstoß zur Zuckerspaltung geben sollte. Vielmehr ist der Zuckerzerfall nach PASTEUR die zur Erhaltung des Lebens der Hefe notwendige Energiequelle. Die Eigenart dieses Zuckerabbaues ist durch den Mangel an Sauerstoff bedingt, die Gärung ist das Leben ohne Luft. (Literaturnachweis für PASTEURS Arbeiten siehe AHRENS 1902, S. 24.)

Soweit der Biologe und der Chemiker sich auseinanderdiskutierten, so nahe lag die Möglichkeit einer Versöhnung der beiden Theorien, die vollzogen war, sobald LIEBIG die Bildung seines Ferments in das Innere der Hefezelle verlegen und andererseits PASTEUR zugeben wollte, daß auch der lebende Organismus bei der Bewerkstelligung seines Stoffwechsels sich physikalisch-chemischer Mittel bedient. PASTEUR muß wohl selbst zeitweise an eine solche Möglichkeit gedacht haben, denn er suchte selbst nach einer „Alkoholase“ in der Hefe, und erst seine

Mißerfolge bei seinen Fermentextraktionsversuchen haben ihn zu der Zuspitzung seiner biologischen, zu einer vitalistischen Gärtheorie geführt, die den Gärprozeß selbst, nicht nur die Fermentbildung mit dem Leben der Hefe untrennbar verknüpft wissen wollte, und die Gärung daher mit dem Leben der Hefe erlöschen ließ.

Da war es dann die Entdeckung von Fermentwirkungen in un-geformten Säften, welche die biologisch-chemische Fermenttheorie erfolgreich vorbereitete, die TRAUBE (1858) bereits ganz klar zum Ausdruck brachte: Die Gärung ist durch einen chemischen Körper induziert, und insofern ist sie ein chemischer Vorgang, aber der Induktor selbst ist organischen Ursprungs, und insofern ist die Gärung ein biologischer Prozeß. Die Hefe ist sowenig das Ferment der Alkoholgärung, wie der „Diabetiker als Ferment der Amylum-Umwandlung angesehen werden kann“. Vgl. auch die ähnlichen Auffassungen von HOPPE-SEYLER (357^a)

Im Hinblick auf die Erfahrungen mit anderen Fermenten hat man bereits in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts die Hefezellwand als das Hindernis für ein Extrahieren des Gärferments angesehen und Versuche unternommen, dem Ferment durch Zerstörung der Zellen einen Weg ins umgebende Medium zu bahnen. A. MAYER (1882), AMTHOR (1892), E. FISCHER u. P. LINDNER (1895), CREMER (1894) und MIQUEL gelang es dann im Jahre 1890 tatsächlich, Endo-Enzyme (Urease) auf diese Weise aus den Zellen zu extrahieren, und M. VON MANASSEIN (1872)¹ beobachtete alkoholische Gärung an einem Brei, den sie durch Zerreiben von Hefezellen mit Quarzsand erhalten hatte. Da dieses Präparat jedoch neben toten noch lebende Zellen enthielt, konnte diesem Versuch keine Beweiskraft für die Fermentnatur der alkoholischen Gärung zuerkannt werden. Eine einfache geeignete Filtration nur trennte die Forscherin von der Entdeckung der zellfreien Gärung. BUCHNER selbst sagt in seiner „Zymasegärung“, daß diese Entdeckung damals gewissermaßen in der Luft lag². Sie ist dann bekanntlich BUCHNER durch Abpressen des mit Kieselgur zerriebenen Hefematerials unter hohem Druck gelungen. Damit war die vitalistische Theorie PASTEURS wenigstens in dem Sinne widerlegt, daß sich die Gärung als ein vom Leben der Hefe abtrennbarer Fermentprozeß erwies. Das hierbei wirksame Agens wurde als *Zymase* in die Reihe der Fermente eingereiht. Eine gewisse Sonderstellung innerhalb der Fermente nahm die Zymase wegen der Kompliziertheit ihrer Wirkung auch weiterhin ein (NÄGELI 1879). Die bis dahin entdeckten Fermente katalysierten einfache Hydrolysen, die auch auf rein chemischem Wege unschwer zu realisieren waren. Dagegen lag bei der Zymasegärung eine fermentative Leistung vor, die auf chemischem Wege nicht leicht und nur unter bescheidenen Ausbeuten

¹ Bezüglich der Literaturangaben dieser älteren Arbeiten sei auf die eingangs erwähnten zusammenfassenden Darstellungen des Gärproblems verwiesen.

² Vgl. auch SCHUMACHER (708^a).

zu erreichen war (KILIANI [386], MILLER u. HOFER [542], DUCLEAUX [85, 86]). Diese Tatsache hatte der Zymasethorie schon vor der BUCHNERSchen Entdeckung Gegner geschaffen und lange Zeit ein gewisses Mißtrauen aus dem chemischen Lager wach gehalten, das sicherlich rasch geschwunden wäre, wenn die fermentative Zuckerspaltung am tierischen Objekt mit der chemisch viel durchsichtigeren Glykolyse entdeckt worden wäre.

Es mußte von vornherein wahrscheinlich erscheinen, daß ein so komplizierter Vorgang wie die Spaltung des Zuckers in CO_2 und Alkohol sich nicht in *einer* Reaktion vollzieht, sondern in einer Reihe von Teilprozessen, die so streng gekoppelt sein müssen, daß bei der Aufarbeitung des Zuckers in die Gärprodukte keinerlei „Abfälle“ liegen bleiben. Man hatte einen solch glatten Ablauf ineinandergreifender Teilprozesse nur unter der regulatorischen Wirkung des Plasmas für möglich gehalten, und dieser Standpunkt wird auch heute noch von namhaften Physiologen vertreten. Mit Recht wenden sich diese letzteren gegen die BUCHNERSche durchaus unphysiologische Ansicht, daß das Ausmaß der Gärung nur eine Funktion des Zymasegehalts und der durch äußere Faktoren bestimmten Fermentaktivität sei. Eine derartige Unabhängigkeit der Gärung von den eigentlichen Lebensvorgängen wird der Notwendigkeit der kontinuierlichen Energielieferung zur Erhaltung des Lebens und der Anpassung der Energiezufuhr an die jeweiligen Bedürfnisse des Organismus nicht gerecht.

Diese rein chemisch-mechanistische Auffassung vom Wesen der Gärung veranlaßte BUCHNER auch zu einer Ablehnung der PASTEURSchen Lehre von der Beeinflußbarkeit der Gärintensität durch den O_2 -Gehalt des Gärmediums, die neuerdings durch WARBURG (762) eine glänzende Rechtfertigung erfahren hat¹. Der Bedeutung dieser sogenannten PASTEURSchen Reaktion soll in einem folgenden Kapitel Rechnung getragen werden. Es wird dort der Beweis zu erbringen sein, daß die Gärung die Lebensäußerung des Organismus ohne Sauerstoff ist, die nach Bedarf ein- und ausgeschaltet werden kann, wenn auch nicht alle Organismen diese Transponierung gleich beherrschen. Die Zymase ist ein Werkzeug in der Hand des Organismus, um das Zuckermolekül zu zerschlagen. Aber es liegt bis zu einem gewissen Grad im Ermessen des Organismus, ob und in welchem Maße er dieses Werkzeug gebraucht. Der Zucker verbrennt auch in der Hefe nicht wie, „ein Scheiterhaufen auf offenem Felde“ (KOSTYTSCHEW [411]), der Gärprozeß steht vielmehr unter der Kontrolle der lebenden Zelle, die ihn nach dem jeweiligen Bedürfnis einreguliert.

Wenn auch in dieser Richtung die mechanistische Auffassung der Gärung ihre Pfähle etwas zurücknehmen mußte, so sind doch auch unberechtigte Einwände gegen die BUCHNERSche Theorie erhoben worden.

¹ Vgl. auch MEYERHOF (541), S. 177.

So hat man vor allem die relativ geringe Leistungsfähigkeit der BUCHNERSchen Zymasepräparate gegen seine Zymasethorie ins Feld geführt (EULER und Mitarbeiter [227, 228], RUBNER [698, 699], GIAJA [293], ABDERHALDEN u. FODOR [1, 4], SOBATKA [717, 718]). Aber es ist eine mehr bequeme als weitsichtige Art, einer neuen Theorie mit dem Argument der geringen Leistungsfähigkeit eben erst entdeckter Methoden entgegenzutreten zu wollen. Keine Erfindung geht vollkommen aus der Hand ihres Erfinders hervor. Die Zukunft erst entscheidet über ihre Leistungsfähigkeit. Es ist unbillig, eine noch ganz neue Methode mit der in Jahrtausenden gewordenen vitalen Einrichtung zu vergleichen und aus deren Leistungsfähigkeit Antithesen und prinzipielle Deduktionen abzuleiten, wie das RUBNER tat. Es ist ja auch seit BUCHNERS Entdeckung gelungen, die Zymasepräparate wesentlich wirksamer zu gestalten. Während der BUCHNERSche Hefesaft kaum eine Gärwirksamkeit von 5 vH im Vergleich zu der Hefemenge besaß, die als Ausgangsmaterial diente, werden heute im EULERSchen Institut (551, 552) Gärpräparate hergestellt, die 70 vH der Gärgeschwindigkeit lebender Hefe erreichen. Es besteht daher keine Notwendigkeit, mit RUBNER neben einer fermentativen eine plasmatische Gärung anzunehmen, und wenn SCHOEN (710) in dem offensichtlichen, aber aussichtslosen Bestreben einer Rettung der rein vitalistischen PASTEURSchen Gärungstheorie behauptet, die Zymasegärung sei der plasmatischen nur qualitativ, nicht aber quantitativ zu vergleichen, so ist diese Ansicht heute bereits überholt. Wir können ihm auch nicht beipflichten, wenn er sagt, daß die Bedeutung der typischen Lebensäußerungen der Hefe für die Gärung heute noch ebenso ungeklärt sei wie zu PASTEURS Zeiten. Die Gärung als ein fermentativer Prozeß ist unabhängig vom Leben der Hefe, ist vielmehr eine notwendige Voraussetzung desselben.

Die Bedeutung der BUCHNERSchen Entdeckung für die Entwicklung der Gärungschemie war grundlegend. Durch sie wurde ja erst der Versuch einer Analyse der ganzen Kette von Reaktionen, die vom Zucker zu Alkohol und Kohlensäure führen, gerechtfertigt, der sinn- und zwecklos erscheinen mußte, solange die Gärung nicht als Ergebnis konsekutiver, wohldefinierter Reaktionen, sondern als unkontrollierbare Lebensäußerung angesehen werden mußte, die einer Alles- oder Nichtsreaktion gleich, also entweder unverändert oder gar nicht ablief. Man übertreibt wohl kaum, wenn man behauptet, daß die BUCHNERSche Entdeckung die Voraussetzung für eine experimentell begründete Gärungschemie ist.

Methodisch erleichtert wurden die gärungschemischen Untersuchungen dann später durch die Herstellung gärfähiger Dauerpräparate, wie die Alkoholniederschläge aus Hefesäften und durch Azeton abgetöteter und entwässerter Hefe (Zymin) (BUCHNER u. HAHN [57]), denen dann LEBEDEW (439, 449) noch die Trockenhefe sowie den Hefemazerationsaft angereicht hat. Das letztere Präparat behielt nach LEBEDEW seine

Wirksamkeit auch nach scharfer Filtration bei und hat wie der BUCHNERSche Preßsaft eine wichtige Rolle in der Frage der Zellfreiheit der Zymasepräparate gespielt. Natürlich hat bereits BUCHNER (56, 57)¹ dieser Kardinalfrage seiner Methodik und seiner Theorie die größte Aufmerksamkeit geschenkt. Die Keimfreiheit seiner Präparate hat BUCHNER mit verschiedenen, den einzelnen Fermentpräparaten angepaßten Kontrollen und Mitteln zu erreichen gesucht. Azetonhefe und Preßsaft, letzterer nachdem er ein BERKEFELD-Filter passiert hatte, wurden zwecks Prüfung auf Keimfreiheit auf Bierwürze-Gelatine ausgesäht und keimfrei, aber dennoch gärkräftig befunden. In den allermeisten Fällen aber begnügte sich BUCHNER mit keimtötenden oder doch entwicklungs-hemmenden Zusätzen zu Fermentpräparaten, die von vornherein schon äußerst zellarm waren, so daß die Gewähr geboten schien, daß die beobachtete Gärung keinesfalls als Wirkung der lebenden Zellen aufgefaßt werden konnte. Eine völlige Keimfreiheit wird jedoch kaum durch irgendeines seiner Desinfizien erreicht worden sein, so daß man die BUCHNERSchen Ansätze mit diesen Zusätzen höchstens als praktisch keimfrei bezeichnen kann, in dem Sinn, daß die Zahl der vorhandenen lebenden Zellen für die beobachtete Gärung als belanglos erscheinen mußte, sofern diese wenigen Zellen nicht durch ihr Reaktionsmedium einen ungeahnten Gärauftrieb erfuhren, wofür zu BUCHNERS Zeiten keinerlei Anzeichen vorlagen. Außerdem machte der Gärverlauf in den BUCHNERSchen Präparaten die Annahme einer Gärung sich im Gärgut entwickelnder und vermehrender Keime unwahrscheinlich, da die Gärung dieser Ansätze kurz nach Versuchsbeginn am stärksten war, um dann mehr oder weniger rasch abzusinken, ein Verhalten, das zur Annahme einer Zellgärung in schärfstem Widerspruch zu stehen schien.

Solange man nun annehmen konnte, daß die wenigen möglicherweise noch lebenden Zellen in den BUCHNERSchen Ansätzen nur normale Gärung aufwiesen, war deren Anwesenheit in den Versuchen nicht mehr als ein methodischer Schönheitsfehler. Eine Erschütterung der Richtigkeit dieser Annahme mußte sich jedoch bis in die Fundamente der Theorie der „zellfreien Gärung“ fortpflanzen. KOSTYTSCHEW und Mitarbeiter glaubten nun in der Tat Anhaltspunkte dafür gefunden zu haben, daß sich in den BUCHNERSchen Ansätzen nicht nur lebende Zellen befanden, sondern daß diese relativ wenigen Zellen durch den Hefesaft bzw. den Extrakt aus den anwesenden toten Zellen eine ungeahnte Gärungsaktivierung erfahren, welche die Größenordnung der beobachteten Gesamtgärung der Ansätze wohl erreichen konnte, so daß in Wirklichkeit also in diesen Fällen keine zellfreie, sondern nur die stark aktivierte Gärung lebender Zellen vorgelegen haben soll.

Der ersten Mitteilung KOSTYTSCHEWs (412) über die vermeintliche

¹ Vgl. hierzu auch ALBERT (9); ALBERT, BUCHNER und RAPP (10).

Nichtexistenz einer zellfreien Gärung liegen Versuche mit LEBEDEWSCHER Trockenhefe zugrunde, ein wie uns scheinen möchte ungeeignetes Präparat. Zunächst macht KOSTYTSCHEW darauf aufmerksam, daß bereits vor ihm andere Forscher Zweifel darüber geäußert haben, daß in dieser Trockenhefe nur tote Zellen vorhanden sind. Wohl findet auch KOSTYTSCHEW in derartiger Trockenhefe nur sehr wenige fortpflanzungsfähige Hefezellen. Aber nach seiner Ansicht ist die Wachstumsfähigkeit der Zellen kein sicheres Kriterium für den Lebenszustand der Zellen. Dabei beruft er sich auf EULER und (153), der auch denjenigen Zellen, die ihre Wachstumsfähigkeit eingebüßt, ihre Gärfähigkeit jedoch beibehalten haben, eine Art latentes Leben zuspricht und sie als *zymatische* Zellen bezeichnet. Aber nicht diese etwas problematischen zymatischen Zellen bilden den Ausgangspunkt der KOSTYTSCHEWschen Kritik an der Zymasethorie BUCHNERS, sondern die Beobachtung, daß gerade sehr geringe Mengen von lebender Hefe in ihrer Gärwirkung von den toten bzw. zymatischen Zellen außerordentlich stark stimuliert werden. Nun hat zwar bereits BUCHNER (57) Versuche über die Gärsteigerung seines Hefepreßsaftes durch Zusatz von lebender Hefe angestellt, ohne damit eine erhöhte Gärwirkung zu erzielen. Aber BUCHNER setzte nach Ansicht KOSTYTSCHEWs viel zu große Mengen lebender Hefe zu. Die Stimulation soll nur dann eintreten, wenn sehr wenig lebende Zellen (weniger als 40 00 Zellen pro Kubikmillimeter Gärlösung) neben sehr vielen toten oder zymatischen Zellen oder deren Extrakten vorhanden sind. Derartige Verhältnisse sind nach KOSTYTSCHEW in der Trockenhefe gegeben. In ausgedehnten Versuchen konnte nun KOSTYTSCHEW zeigen, daß die Gärung der Trockenhefe durch Zusatz kleiner Quantitäten lebender Hefe gesteigert wird, und daß die Steigerung innerhalb bestimmter Grenzen mit der Menge der zugesetzten Hefe anstieg, und zwar nahezu proportional mit der zugesetzten Hefemenge. Die Tabellen geben Ausweise darüber, daß auf diese Weise eine 20- bis 40fache Gärsteigerung der lebenden Zellen zu erreichen ist. Nun gelang es aber EULER und seinen Mitarbeitern (25, 187, 218, 254, 551, 552), ein Trockenhefepräparat herzustellen, das nur mehr zu Beginn der Gärung $\frac{1}{40000}$, am Schluß $\frac{1}{7500}$ aller Zellen in lebendem, fortpflanzungsfähigem Zustand enthielt, trotzdem aber im Verhältnis zur entsprechenden Menge Frischhefe eine Gärkraft von 67 vH beibehalten hatte. Wenn daraus die schwedischen Autoren den Gäranteil, der auf die lebenden Zellen fällt, mit 0,02 vH der Gesamtgärung der Trockenhefe berechneten, so haben sie allerdings die von KOSTYTSCHEW gefundene Aktivierung der lebenden Zellen durch das umgebende Medium außer Rechnung gelassen. Aber selbst unter Einrechnung dieser Stimulation ergibt sich für den Gäranteil der lebenden Zellen nur 0,4—0,8 vH der Gesamtgärung des Präparats. Wenn auch hierbei sehr verschiedene Hefepreparate vorgelegen haben mögen, so müßte KOSTYTSCHEW doch erst den Beweis dafür erbringen, daß in solch

hochwirksamen Gärpräparaten die Stimulation der lebenden Zellen noch 100—200mal größer ist als er sie je beobachtet hat, um glaubhaft machen zu können, daß die Gärung der Trockenhefe eine Leistung der darin anwesenden lebenden Zellen ist.

Nun führt KOSTYTSCHEW weiterhin zur Stützung seiner Annahme der Identität der Trockenhefegärung und der Gärleistung der darin vorhandenen lebenden Zellen an, daß geringe Mengen von Frischhefe (unter 3000 Zellen pro cmm) ebensowenig zur Gärung kommen wie Trockenhefemengen (EULER u. MYRBÄCK [173]), welche die gleich geringe Zahl an lebenden Zellen enthalten. Nach unseren eigenen Beobachtungen dürfte diese Erscheinung allerdings eine ganz andere Erklärung finden. Im Kapitel über die Induktion ist eingehender dargelegt, daß Toluolzusatz die Induktionszeit von Trockenhefe ungemein stark verlängern kann, so daß die Hefe zum Teil praktisch gar nicht mehr zur Gärung kommt. Indes läßt sich die Induktionszeit der Hefe auch in Gegenwart von Toluol durch Zusatz sehr kleiner Mengen von Azetaldehyd stark verkürzen, und zwar läuft innerhalb bestimmter Konzentrationsgrenzen der Gäranstieg um so steiler, je mehr Aldehyd zugesetzt wird. Nun hält die lebende Hefe, wie NEUBERG annimmt, stets einen gewissen, wenn auch sehr niedrigen Aldehydspiegel, der möglicherweise hinreicht, um die Induktion der Trockenhefe aufzuheben. Es würde dann also die tote Hefe in ihrer Gärung durch die lebende stimuliert, und nicht umgekehrt, wie KOSTYTSCHEW annimmt.

Wie dem auch sein mag, so steht doch fest, daß die KOSTYTSCHEWschen Befunde über die Gärstimulation kleiner lebender Hefemengen durch Trockenhefe nicht hinreichen, um die gesamte Gärung der Trockenhefe als Effekt lebender Zellen zu charakterisieren.

Gegen KOSTYTSCHEWs Ansicht führten MYRBÄCK u. EULER (552) an, daß selbst ein sehr rigoroses Behandeln der Trockenhefe mit absolutem Alkohol und Äther, sowie 30stündiges Schütteln mit Chloroform die Gärung der Trockenhefe nicht wesentlich abschwächt. Aber demgegenüber wies KRASSILNIKOV (420) nach, daß die Hefezellen gerade in trockenem Zustand unglaubliche Resistenz gegen Zellgifte besitzen können. So fand der russische Autor selbst nach 30tägiger Behandlung der Trockenhefe mit Äther und Azeton noch lebende und fortpflanzungsfähige Zellen in dem Präparat. Allerdings erfordert die Sprossung von Azetonhefe besondere Vorbehandlung, deren Unterbleiben eine völlige Sterilität des Präparats vortäuschen kann. Die Zyminzellen sind außerdem durch die Azetonbehandlung in ihrer Vitalität doch bereits so geschwächt, daß indifferent erscheinende, normale Hefe in keiner Weise beeinflussende Nebenumstände die Sprossungsfähigkeit der azetonbehandelten Zellen stark beeinträchtigen können. Dadurch sollen die BUCHNERSchen Sterilitätsprüfungen stark entwertet sein, ebenso wie durch den Umstand, daß BUCHNER seine Gäransätze stets nur zu Beginn

und nie am Schluß der Versuche auf Sterilität prüfte. Im Gegensatz zu BUCHNER fanden KOSTYTSCHEW u. BERG (417), daß diejenigen Gifte, welche zum sicheren Zelltod führten (NaF, HCN, HgCl₂) auch die Gärung vollständig hemmten. Hierzu ist allerdings zu bemerken, daß bereits BUCHNER die Reversibilität der HCN-Gärhemmung nachgewiesen hat, und nach LIPMANN (473) ist die NaF-Hemmung, wenigstens was die Phosphatase-tätigkeit betrifft, durch Auswaschen wieder zu beseitigen. Leider ist von LIPMANN die Frage der Wiederbelebung der Gärung nicht geprüft worden. Überblickt man das bisher dargelegte Tatsachenmaterial über das Wesen der Gärung von Trocken- und Azetonhefe (Zymin), so wird man zugeben müssen, daß das Problem der zymatischen Zellen, die in einer Art latentem Lebenszustand offenbar lange Zeit verharren können (KOSTYTSCHEW hat ein 23 Jahre altes Zyminpräparat noch zum Leben erwecken können), eine klare Entscheidung über den Gehalt eines Präparats an lebenden Zellen ungemein erschwert. Wenn auch entgegen KOSTYTSCHEWs Ansicht gezeigt werden konnte, daß sich die Trockenhefegärung nicht auf den Stoffwechsel der in den Präparaten enthaltenen lebenden und wachstumsfähigen Zellen zurückführen läßt, so ist doch über Zahl, Vitalität und Gärleistung der zymatischen Zellen wenig Sicheres zu sagen. Wir müssen daher KLUYVER u. STRUYK (396) zustimmen, wenn sie Trocken- und Azetonhefe als ungeeignete Präparate zur Entscheidung der Frage der Existenz oder Nichtexistenz einer zellfreien, d. h. rein fermentativen Gärung bezeichnen und auf den methodisch viel leichter zu kontrollierenden Mazerationssaft LEBEDEWS und den Hefesaft BUCHNERS verweisen.

In einer weiteren Arbeit hat nun KOSTYTSCHEW zusammen mit CHOMITSCH (414) auch die Mazerationssaftgärung auf ihren Ursprung untersucht. BUCHNER und auch LEBEDEV haben bekanntlich Gärung auch dann beobachtet, wenn der Saft zuvor ein BERKEFELD-Filter passiert hatte, das zweifellos alle Hefezellen zurückgehalten hat (vgl. auch LEBEDEV [457], VIRTANEN u. KARSTRÖM [756]). Wenn also in diesen Fällen Vitalgärung vorliegen sollte, konnte höchstens Bakterieninfektion in Frage kommen. Diese Möglichkeit hält KOSTYTSCHEW aus zwei Gründen für zutreffend.

Gegenüber den Angaben von KLUYVER und STRUYK (396), daß Mazerationssaft selbst nach Filtration durch ein SEITZsches Bakterienfilter Gärwirkung aufwies, führt KOSTYTSCHEW mit SCHULGINA (416) Literaturangaben aus der Bakteriologie ins Feld (12, 13, 34, 43, 68, 468, 643, 743—747), die dartun sollen, daß auch solche Filtrate nicht immer keimfrei sind. Außerdem findet er ein den Angaben der holländischen Autoren widersprechendes Verhalten seiner Saftfiltrate: unfiltrierte Säfte gärten sofort, rasch filtrierte erst nach längerer Induktionszeit und langsam filtrierte Säfte gingen selbst nach Monaten nicht an. Daraus schließt KOSTYTSCHEW auf den vitalen Charakter der Mazerationssaft

gärung. Die Möglichkeit, daß die Zymase durch die bei längerer Filtration eintretende Porenverstopfung zurückgehalten werden könnte, lehnt er mit dem Hinweis auf den Eiweiß- und Invertasegehalt des Filtrats ab. Den schlagendsten Beweis für seine Ansicht der bakteriellen Natur der Mazerationssaftgärung glaubt er aber darin gefunden zu haben, daß die Gärung sich von gärenden auf nicht gärende Säfte überimpfen läßt, und zwar schon durch ein Impfgut, wie es bereits eine Platinöse faßt.

Aber auch gegen diese Argumentation KOSTYTSCHEWs ist mancherlei einzuwenden:

Wohl hat KOSTYTSCHEW nachweisen können, daß auch in toluolhaltigen Säften Bakterien gedeihen können; es ist also wohl auch nicht daran zu zweifeln, daß er aus dem etwa 160 Stunden gärenden Saft Bakterien in den nichtgärenden Saft übergeimpft hat, und da die CO₂-Messung erstmals nach 31 Stunden erfolgte, kann auch die Gärung im zweiten Präparat bakterieller Natur sein. Die Versuche KOSTYTSCHEWs beweisen indes nichts anderes, als daß in dem lange stehenden Gärgut Bakterien zur Entwicklung gekommen sind, die auch auf den zweiten Saft übergeimpft wurden. Es ist jedoch nicht bewiesen, daß dieser Saft nur deshalb nicht in Gärung gekommen war, weil er zuvor keine Bakterien enthalten hatte. Für das Ausbleiben der Gärung in den langsam filtrierte Säften gibt es im Gegenteil noch eine andere Erklärungsmöglichkeit. Aus KOSTYTSCHEWs Versuchen geht sehr klar hervor, daß das Filtrieren der Säfte die Induktionszeit um so mehr steigerte, je langsamer die Filtration vorgenommen wurde. Schon die schnell filtrierte Portion wies eine Induktionszeit von etwa 12 Stunden auf. Wird nun durch ein langsames Filtrieren die Induktionszeit noch weiter heraufgesetzt, so kann während dieser die Zymase bereits der in den Säften wirksamen Endotryptase zum Opfer gefallen sein, so daß eine Gärung ganz ausbleibt. Wir verweisen dabei auf die Erfahrungen BUCHNERS und seiner Mitarbeiter (a. a. O.). Wir selbst machten die Beobachtung, daß die Induktionszeit der von uns benutzten Trockenhefe durch Toluolzusatz sehr verlängert wurde und daß nach 24stündigem Stehen des Ansatzes auch durch Gärungsaktivatoren keine CO₂-Entwicklung mehr zu erreichen war. Bereits KLUYVER u. STRUYK (396) haben es mit Recht bemängelt, daß KOSTYTSCHEW seinen Gäransätzen keinen induktionsaufhebenden Stoff beigegeben habe. Die Entgegnung KOSTYTSCHEWs, daß derartige Stoffe — wie etwa Hexosediphosphat und Azetaldehyd — unglatt durch das Filter hindurchgehen und somit im filtrierte und un-filtrierte Saft in gleicher Konzentration vorhanden sein müßten, ist nicht stichhaltig, denn nach unseren Erfahrungen ändert sich die zur Aufhebung der Induktion nötige Aldehydkonzentration mit der Länge der Induktionszeit. So konnten wir die Beobachtung machen, daß zur Induktionsaufhebung in toluolhaltigen Trockenhefeansätzen eine mehr als 10 000mal größere Aldehydkonzentration nötig war als in toluol-

freien Ansätzen. Wegen der geringen Stabilität der Zymase in zellfreien Ansätzen und der Gefahr einer autolytischen Zersetzung des Ferments sollten Versuche über die zellfreie Gärung nicht mit induktionsbeschwereten Präparaten gemacht werden. Wenn weiterhin KOSTYTSCHEW behauptet, daß Gärung aus lebhaft arbeitenden Ansätzen auf induktionsbelastete Präparate nur durch Mikrobenübertragung übergeimpft werden könne, so trifft auch das nicht so uneingeschränkt zu. Wie im Kapitel über die Induktionserscheinungen eingehender dargelegt wird, gelingt es nämlich schon durch Zusatz von Azetaldehydspuren (die noch wirksame Konzentration liegt unterhalb 10^{-8} vH) die Induktion aufzuheben. Da in gärenden Hefe-Ansätzen stets etwas Azetaldehyd auftritt, erscheint eine Induktionsaufhebung durch Übertragung von Impf- aus einem gärenden Saft wohl möglich. Allerdings kann sich KOSTYTSCHEW auf die Beobachtung berufen, daß in toluolhaltigem Substrat Milchsäurebakterien zur Entwicklung kommen können. Nun liegen jedoch andererseits Angaben BUCHNERS und LEBEDEWS vor, wonach die Hefe- und Mazerationssaftgärung reine Alkoholgärungen sind, wenigstens insofern, als CO_2 und Alkohol in äquimolekularen Mengen entstehen. Immerhin scheint uns eine Nachprüfung mit den verbesserten Zuckermethoden nach der Richtung der Bilanz von Zuckerschwund und Alkohol- bzw. CO_2 -Bildung geboten, um sicherzustellen, inwieweit die Mazerationssaftgärung reine alkoholische Gärung ist. Wenn KOSTYTSCHEW seinerseits den Nachweis dafür, daß es eine zellfreie, also rein fermentative Gärung gibt, den Anhängern der Zymasethorie zuweist, so müssen seine Kritiker umgekehrt von ihm eine Begründung darüber verlangen, daß sich die Gärungserscheinungen auch ohne Annahme einer zellfreien Gärung erklären lassen. Ein dankbares Feld hierfür wäre die Begründung und Erklärung der Induktionserscheinung. Wenn die Gärung der Trockenhefe auf der Tätigkeit lebender Hefezellen beruht, diejenige des Mazerationssafts aber eine Bakterienwirkung und die Induktionszeit nur die zur Entwicklung der Bakterien bzw. zur Belebung der zymatischen Zellen nötige Inkubationszeit ist, wie läßt es sich dann erklären, daß diese Präparate sich in aller kürzester Zeit durch geeignete Zusätze zur Gärung anregen lassen? Ist es möglich, daß Bakterien, die normalerweise Stunden und Tage brauchen, bis sie sich zu dem die Gärung auslösenden Minimum vermehrt haben, in einer halben Stunde schon in genügender Menge vorhanden sind, wenn man dem Saft Spuren von Azetaldehyd zusetzt, und kann derselbe minimale Aldehydzusatz die zymatischen Hefezellen schon nach 5 Minuten zu neuem Leben erwecken? Wir kennen eine derartige lebenspendende Wirkung des Azetaldehyds nicht. Dagegen machten wir mit anderen Autoren die Beobachtung, daß Azetaldehyd von bestimmter, noch induktionsaufhebender Konzentration ab geradezu bakterizide Eigenschaften besitzt.

In seiner letzten, die Zymasethorie betreffenden Mitteilung legte

KOSTYTSCHEW zusammen mit BERG (417) seine Einwände gegen die Zymasethorie in etwas abgeänderter Form dar. Sie sind zweifacher Natur und richten sich

1. gegen methodische Mängel in der Versuchsanordnung BUCHNERS und seiner Anhänger, wodurch eine völlige Zellfreiheit der gärenden Ansätze nicht gewährleistet sei;

2. gegen die Fermenttheorie der Gärung selbst, da das Verhalten des gärenden Agens gegenüber gewissen Zusätzen in Widerspruch stehe zu den Grundsätzen der Lehre von der Katalyse überhaupt.

Zum ersten Einwand haben wir bereits Stellung genommen und wollen dazu nur noch bemerken, daß Zymasegärung auch an Fermentpulvern aus höheren Pflanzen in Gegenwart von Zellgiften beobachtet wurde (Literatur s. BODNAR und HOFFNER [40], die auf diese im Vergleich zu den Hefezellen viel weniger resistenten Zellen nach unsern heutigen Erfahrungen stets tödlich gewirkt haben, so daß hierbei die Beteiligung lebender Zellen des Fermentpulvers am Gärvorgang nicht in Frage kommen kann und somit nur noch der Einwand der Bakterienwirkung bleibt. Wir glauben jedoch, daß die Erscheinungen der Induktionsaufhebung sowie die Ergebnisse verschiedener Forscher mit Säften, welche Bakterienfilter passiert haben, und endlich der ganze Ablauf der Saftgärung, der durchaus nicht der Tätigkeit zunehmender Bakterienmassen entspricht, auch diesen Einwand als unberechtigt erscheinen lassen.

Als Widersprüche gegen die Lehre von der Katalyse und damit auch gegen die Gärung als fermentativen Prozeß empfindet KOSTYTSCHEW hauptsächlich drei Beobachtungen:

a) daß sich die Gärung von aktiven Säften auf inaktive überimpfen läßt, während man von einer Übertragbarkeit katalytischer Prozesse nichts wisse;

b) daß die Gärung durch mancherlei Giftstoffe in besonders geringer Konzentration gefördert wird; die Katalysierung eines Katalysators sei aber ein Widerspruch mit den Erfahrungen an katalytischen Prozessen;

c) daß Gifte auf Trockenhefe und Mazerationssaft ebenso stark wirken wie auf lebende Hefe, und damit falle eines der wichtigsten Argumente für die Charakterisierung der Gärung als Fermentvorgang.

Wir haben nur mehr zu den beiden letzten Punkten Stellung zu nehmen:

Zu Punkt b ist zu bemerken, daß entgegen KOSTYTSCHEWs Annahme katalytische Wirkungen auf Katalysatoren wohl schon beobachtet wurden. Ich möchte hier nur zwei Beispiele aus der Physiologie anführen: Es wird in einem folgenden Kapitel eingehend dargelegt werden, daß durch Arsenat in sehr geringen Konzentrationen die Aktivität der Phosphatase (die auch KOSTYTSCHEW als reelles Ferment anerkennt) außerordentlich gesteigert wird, und ERDMANN (20—22) berichtet über eine ähnliche Wirkung eines unbekanntes organischen Körpers. Ferner konnte KREBS

(422a) zeigen, daß die Oxydationskatalyse von Nikotin-Hämatin durch Spuren von Sulfid sehr erheblich angeregt wird. Daß es sich im letzteren Fall um eine echte Katalyse handelt, beweist die Tatsache, daß während der relativ kurzen Beobachtungszeit 1 Mol Sulfid 6 Mol O₂ übertragen hatte. Danach ist die gestufte Wirkungssteigerung von Katalysatoren also keine Unmöglichkeit. Daher können wir auch der KOSTYTSCHESCHEN Ansicht, daß die stimulierende Wirkung von Giften in sehr geringer Konzentration eine Reizwirkung sein müsse, die nur vom lebenden Organismus aufgenommen werden könne, ablehnen. Was die KOSTYTSCHESCHEN Angaben über Giftwirkungen auf lebende Hefe und Fermentpräparate anbetrifft, so basieren diese ausnahmslos auf Versuchen mit absichtlich kurz gewählter Versuchszeit. Es bedarf keiner Begründung, daß hier die Nichtaufhebung der Induktion in den Fermentpräparaten zu äußerst unsicheren und anfechtbaren Ergebnissen führen mußte. Hieraus erklären wir uns auch die diesbezüglichen Widersprüche mit den Erfahrungen vieler anderer Autoren (SCHIBER 705). So berichtet MYRBÄCK (552), daß es ihm gelungen sei, eine Trockenhefe herzustellen, welche — von einer verlängerten Induktionszeit abgesehen — von Toluol im Gegensatz zur lebenden Hefe kaum gehemmt wurde. MYRBÄCK u. EULER (552) stellten überdies fest, daß der Grad der Toluolschädigung auf Trockenhefe weitgehend von der Phosphatkonzentration abhängig ist: während bei geringem Phosphatgehalt die Toluolschädigung fast augenblicklich eintrat, wurde sie durch Steigerung des Phosphatgehalts zeitlich mehr und mehr (bis über 2 Stunden) hinausgeschoben, indessen lebende Hefe kaum noch Gärwirkung aufwies. Von der Toluolschädigung scheint also in der Hauptsache nur die Phosphorylierung berührt zu sein.

VIRTANEN u. KARSTRÖM (756) berichten über ein der Hefe ähnliches Verhalten von Trocken- und Frischmaterial des *Bact. casei* ϵ gegenüber Toluol: starke Schädigung des lebenden Materials neben viel größerer Resistenz des Trockenpräparats. Es scheint uns daher wahrscheinlich, daß in den KOSTYTSCHESCHEN Versuchen der Unterschied der Giftwirkung auf lebende und tote Hefe nur durch die infolge der Giftwirkung verlängerte Induktion maskiert wurde. Induktionsaufhebende Zusätze zu den Fermentpräparaten werden die Unterschiede zwischen Ferment und Plasmagiften auch in Bezug auf die Zymasewirkung klar in Erscheinung treten lassen und damit auch die Gärung als fermentativen Prozeß charakterisieren.

Noch klarer aber tritt die Fermentnatur der zellfreien Gärung in der von der Lebendgärung abweichenden Gärkinetik der toten Gärpräparate zutage. Es wäre zunächst einmal an das verschiedene Verhalten lebender und toter Gärpräparate gegenüber den Phosphaten zu erinnern. Wie im Kapitel über die Phosphorylierung ausführlicher dargelegt ist, stimulieren Phosphate die reine Fermentgärung außerordentlich stark, während die Gärung der lebenden Hefe auf Phosphatzusatz nicht oder kaum anspricht. Weiterhin vollzieht sich die phosphatgesteigerte fermentative

Gärung in zwei völlig verschiedenen Phasen, die sich chemisch und kinetisch streng voneinander unterscheiden. Diese Zweiphasigkeit ist an der lebenden Hefe ebensowenig zu erkennen wie die bei der Fermentgärung zu beobachtende Bildung und Zerstörung des Hexosediphosphats. Wird dieser Stoff den lebenden Zellen geboten, so wird er von diesen trotz erwiesenen Eindringens in die Zellen (PAINÉ 653) nicht angegriffen. KOSTYTSCHEW sucht diesen Tatsachen dadurch gerecht zu werden, daß er die Phosphorylierung als echten Fermentvorgang von der Gärung abtrennt. Aber die experimentellen Befunde drängen bereits zu einer weiteren Auflösung der Zymase in einzelne Teilfermente. NEUBERG gelang bekanntlich die Isolierung von Methylglyoxal und Brenztraubensäure bei der fermentativen Vergärung von Hexosediphosphat, sowie die enzymatische Dismutation von Methylglyoxal zu Milchsäure. Folgerichtig muß also KOSTYTSCHEW noch eine Oxydoredukase annehmen, die vielleicht nicht einmal ganz einheitlicher Natur und Wirkungsweise ist und nur die Vorstufen der desmolytischen CO_2 -Abspaltung liefert, die von einem weiteren Ferment der Carboxylase vollzogen wird. Mit der Auflösung der Zymase in eine Anzahl von Teilfermenten ergibt sich jedoch eine neue Schwierigkeit, nämlich diejenige des geordneten, stets zu denselben Endprodukten führenden Ablaufs der Teilprozesse. KOSTYTSCHEW hält nun eben eine solche Regulation verschiedener Teilprozesse außerhalb des lebenden Plasmas für unmöglich. Mit der Spezifität der Fermente allein ist diese Ordnung in der Reaktionsfolge nicht zu erklären, vielmehr ist an dieser Frage die Reaktionsgeschwindigkeit der einzelnen Teilprozesse hervorragend beteiligt, denn ein und dasselbe Reaktionsprodukt ist vielfach, wenn auch von verschiedenen Seiten her, von mehreren Fermenten angreifbar. So kann beispielsweise Brenztraubensäure einerseits decarboxyliert, andererseits auch reduziert werden. Ob das eine oder das andere jeweils geschieht, hängt neben dem Reaktionsort in erster Linie von der Aktivität der beteiligten Fermente ab. So kann auch Methylglyoxal ein verschiedenes Schicksal in der Hefe haben. In Ermanglung anderer geeigneter Wasserstoffakzeptoren wird er rein dismutativ umgesetzt und liefert Glycerin und Brenztraubensäure, in Anwesenheit von Azetaldehyd bleibt die Glycerinbildung aus (585, 586). Ebenso vielgestaltig kann unter Umständen das Schicksal des Azetaldehyds sein (592, 595, 354, 79, 80). Alles hängt also davon ab, wie rasch die an einem Substrat angreifenden Fermente an dieses herankommen und auch davon, wie das Milieu ihre Aktivität beeinflusst. Die Frage der Kinetik des Gärablaufs ist in erster Linie eine Frage der Aktivität der Teilfermente. Soll der Gärablauf ein unveränderter bleiben, so muß in erster Linie das Verhältnis der Wirkungsgeschwindigkeit der Teilfermente ein festes sein. Sind daher Ferment- und Lebendgärung in ihren Abläufen völlig identisch, so müssen es auch die Aktivitäten der Teilfermente, wenigstens in ihrem gegenseitigen Verhältnis zueinander, sein. Werden diese Verhältnisse dagegen

gestört, sei es durch strukturelle Veränderung des Reaktionsmilieus, sei es durch ionenmäßige Beeinflussung desselben, so wird mindestens die Bilanz von verbrauchtem Zucker und gebildeten normalen Gärprodukten gestört sein. Können wir derartige Störungen, die doch bei der Darstellung von Gärfermentpräparaten unausbleiblich sein müssen, bei der fermentativen Gärung wirklich beobachten? Die Frage ist zu bejahen. Zwar liefern Fermentpräparate wie lebende Hefe dieselben Gärungsprodukte CO_2 und Alkohol, aber während bei der lebenden Hefe dieser Vorgang ohne Stockung und ohne Anhäufung von Halbfertigfabrikaten abläuft, liefert die Trockenhefe und ebenso der Mazerationssaft ein solches in Form der Hexosediphosphorsäure, dessen Anhäufung am einfachsten durch eine Schädigung eines Teilferments, der Phosphatase zu erklären ist. Die partielle Inaktivierung dieses Ferments limitiert den weiteren Abbau des Phosphorsäure-Esters, ohne ihn jedoch qualitativ zu beeinflussen. Das ist jedoch möglich, wenn andere Teilfermente geschädigt oder beseitigt werden. So bleibt der Abbau des Esters auf der Stufe des Methylglyoxals stehen, wenn aus dem Zymasekomplex das Co-Ferment herausgenommen wird. Methylglyoxal selbst wird normalerweise zu Brenztraubensäure und diese zu CO_2 und Alkohol verarbeitet. Hemmt man indes die Carboxylase, so entsteht Milchsäure, die in lebender Hefe nicht nachzuweisen ist. Verschiebt man die Reaktion nach der alkalischen Seite, so wird der sonst stabile Alkohol dehydriert und der Acetaldehyd nicht einfach reduziert, sondern zu Alkohol und Essigsäure dismutiert. Endlich konnte NEUBERG zeigen, daß die Kinetik des Hexosediphosphorsäureabbaus weitgehend vom Verhältnis Ferment zu Substrat abhängig ist. Auch durch Abfangmittel und Wasserstoffakzeptoren läßt sich der Gärablauf maßgeblich beeinflussen. Es sei in diesem Zusammenhang nur an die biologische Glycerinbildung erinnert.

Man kann also nicht behaupten, daß die im lebenden Organismus so zuverlässige und fein abgestimmte Regulation dem Fermentpräparat ungeschwächt erhalten geblieben sei. Soweit das aber der Fall ist, dürfte das auf einer Erhaltung des Reaktionsmilieus beruhen, das das ursprüngliche Verhältnis der Aktivität der Teilfermente aufrechterhält. Nun spielen sich gekoppelte konsekutive chemische Reaktionen ja bereits im homogenen Milieu ab, sie müssen um so leichter in dem phasenreichen heterogenen Plasmasystem möglich sein. Außerdem begegnet die Aufarbeitung der Intermediärprodukte in einer bestimmten Richtung auch dann keinen Schwierigkeiten, wenn die Aktivität der Teilfermente in der Reihenfolge, in welcher sie in Wirkung treten, zunimmt. Das scheint, soviel darüber heute bekannt ist, auch der Fall zu sein. KUHN u. HECKSCHER (425b) haben darauf hingewiesen, daß die oxydoreduktive Umwandlung des Methylglyoxals nicht die limitierende Reaktion im Zuckerbau ist, und wir selbst haben die Beobachtung gemacht, daß die Carboxylase in der Trockenhefe ein Vielfaches von dem verarbeiten könnte, was ihr die

vorbereitenden Zuckerabbaureaktionen zur Verfügung stellen. Andererseits zeigt die Gärsteigerung durch Phosphate, daß die Phosphorylierung der limitierende Gärteilprozeß ist. Diese wenigen Angaben liegen jedenfalls im Rahmen der oben skizzierten Aktivitätssteigerung der Teilfermente in der Reihenfolge, in der sie in Wirksamkeit treten.

Und dann, was können wir viel von veränderten Gärabläufen wissen? Sie sind bei einzelnen Bakterienarten näher studiert (RONA u. NICOLAI [689], VIRTANEN u. SIMOLA [755], SCHOEN [710]). Bei der Hefe sind sie schon aus dem Grunde wenig bekannt geworden, weil in fast allen Versuchen nur das Endprodukt der Gärung, die Kohlensäurebildung, als Kriterium für Gärung oder Nichtgärung gewählt und nur in den seltensten Fällen der Zuckerverbrauch quantitativ verfolgt wurde.

In Würdigung all dieser Tatsachen glauben wir HARDEN (338) zustimmen zu sollen, der in der Zymase nicht ein Einzelferment, sondern eine ganze *Fermentbatterie* sieht, in welcher ein Ferment des ersten Angriffs (vielleicht identisch mit der MEYERHOFSchen Hexokinase), ein Phosphorylierungsferment, eine Redukase (besser Oxydoredukase) sowie ein Co-Ferment unterschieden werden können.

Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen Ferment- und Lebendgärung offenbart sich auch in der verschiedenen Abhängigkeit der beiden Vorgänge von der H^+ -Konzentration des Milieus. So gibt MYRBÄCK (551) an, daß das p_H -Optimum bei lebender Hefe viel breiter ist als bei Trockenhefegärung, und VIRTANEN u. KARSTRÖM (756) berichteten Ähnliches von *Bact. casei* ϵ , bei welchem außerdem das p_H -Optimum der Fermentgärung gegenüber demjenigen der Lebendgärung nach der sauren Seite verschoben ist.

Endlich scheinen auch Co-Zymase und EULERScher „Z-Aktivator“¹ zuverlässige Indikatoren zur Entscheidung darüber, ob Ferment- oder Lebendgärung vorliegt. In scharfem Widerspruch zu KOSTYTSCHIEWS Versuch, diese beiden Aktivatoren zu identifizieren, stellte EULER die chemische und physiologische Verschiedenheit dieser Stoffe außer Zweifel, wie im Kapitel über die Co-Zymase eingehender dargelegt ist. Danach wirkt die Co-Zymase nicht auf lebende Zellen ein, da deren Plasmahaut offenbar impermeabel für sie ist, wohl aber vermag sie Co-Zymase-armes Fermentmaterial zu aktivieren und Apozymase (Co-fermentfreie Zymase) zur Gärung anzuregen, eine Fähigkeit, die dem EULERSchen „Z-Aktivator“ vollkommen abgeht, der indessen seinerseits die Gärung lebender Hefe stark stimuliert.

Zusammenfassend wird man also sagen können, daß die KOSTYTSCHIEWSche Kritik der BUCHNERSchen Zymasetheorie insofern sehr nützlich war, als sie der manchmal doch recht lax gehandhabten Desinfizierungsfrage lang dauernder Ferment-Gärversuche erhöhte Aufmerk-

¹ Näheres siehe Kapitel G.

samkeit sicherten und wertvolle Anregungen zur Verbesserung der Gärmethodik gegeben hat. Wir können daher LEBEDEW (455—457) nicht zustimmen, wenn er in erstarrtem Dogmatismus und in völliger Verkenning der KOSTYTSCHESCHEN Intentionen diese Untersuchungen für überflüssig, ja verwirrend hält. Die derzeitige Karwochenstimmung in der Muskelchemie, wie sich PARNAS kürzlich in einem Vortrag ausdrückte, sollte auch die Gärungschemiker etwas vorsichtiger machen, besonders dann, wenn es sich, wie hier, um fundamental wichtige Fragen handelt. Zweifellos hat KOSTYTSCHEW recht, wenn er die Unzulänglichkeit der BUCHNERSCHEN Sterilisiermethoden kritisiert. Das geben auch manche seiner Gegner insofern zu, als sie selbst die Unabhängigkeit der Fermentgärung von der Anwesenheit lebender Zellen durch erneute und verbesserte Methoden nachzuprüfen für nötig fanden.

Auf der andern Seite freilich müssen wir gestehen, daß uns die KOSTYTSCHESCHEN Argumente von der Nichtexistenz der zellfreien Gärung nicht überzeugt haben. Die Aktivierung lebender Zellen durch Extrakte aus totem Material reicht nicht aus, um die Gärung der Trockenhefeansätze auf die Tätigkeit der darin enthaltenen lebenden Zellen zurückzuführen. Die Versuche über Gift- und Filtrationswirkung auf die Gärung seiner Ansätze verlieren infolge versäumter Induktionsaufhebung erheblich an Beweiskraft. Wenn nun auch die Frage der zymatischen Zellen noch einen gewissen Unsicherheitsfaktor bezüglich der Natur der Trockenhefegärung zurückläßt, so ist doch das physikalisch-chemische, wie auch das physiologische Verhalten dieser Zellen von demjenigen der lebenden Hefe so verschieden und schließt sich in seiner Eigenart so eng an die Gärungskinetik des Mazerations- und Preßsaftes an, daß man für beide Gärungsformen auf eine identische Ursache schließen muß. Die Gärung der Fermentpräparate auf eine Mikroben-gärung zurückzuführen steht in Widerspruch mit den Erfahrungen über Induktionsaufhebung, ebenso wie zur Aktivität bakterienfrei filtrierter Säfte und zum gesamten Ablauf der Gärung dieser Präparate¹. Eine, wie wir glauben objektive Beurteilung aller Beobachtungen und Ergebnisse der Versuche über „zellfreie“ Gärung führte uns zu dem Schluß, daß diese sich zwangloser und befriedigender durch die Theorie der Fermentnatur der Gärung als durch diejenige der vitalen, vom Leben der Zelle nicht ablösbaren Gärung erklärt werden können. Dabei halten wir es allerdings für wahrscheinlich, daß sich auch in den zellfreien toten Gärpräparaten eine gewisse Feinstruktur des Reaktionsmediums, in dem sich die Gärprozesse abspielen, erhält, und wesentlich zur Koordination der einzelnen Teilreaktionen beiträgt. Das ist eine Annahme, die sich mit großer Wahrscheinlichkeit aus der zusammengesetzten Natur der Zy-

¹ Bereits 1925 hatte auch HARDEN die Ansicht ausgesprochen, daß die Gärung der Trockenhefe nicht von der Anwesenheit lebender Zellen abhängig sei (339).

mase ableiten läßt. Wir bauen daher unsere weiteren Ausführungen auf der Theorie der fermentativen Gärung auf, und werden versuchen, eine möglichst weitgehende Analyse der chemischen Seite des Gärungsproblems zu geben, denn beim heutigen Stand unseres Wissens halten wir die Analyse der Vorgänge für den einzigen Weg, der einen Fortschritt in der Erkenntnis des Gärproblems verspricht. Die naiven Versuche mittels Gemischen von Pepton und Lipoiden oder anderen chemisch wohl definierten Stoffen eine Zymasewirkung zu induzieren (BAUR u. HERZFELD [28], SCHLATTER [706], WARDEN [763]), sprechen von einer völligen Verkennung der Kompliziertheit des im mikroheterogenen System des Plasmas sich abspielenden physiologischen Geschehens (vgl. auch BARTHEL u. EULER [24]).

Wir haben die Versuche um die Gestaltung einer Gärungstheorie in etwas breiterer Ausführlichkeit dargestellt, weil deren Bedeutung weit über das hier zu Diskussion stehende stoffwechselphysiologische Teilproblem hinausgeht und den Kampf zwischen zwei biologischen Grundanschauungen der vitalistischen und mechanistischen Theorie des stoffwechselphysiologischen Geschehens widerspiegelt. Wir haben uns für die mechanistische Auffassung entschieden, soweit sie den chemischen Ablauf des Geschehens betrifft, ohne damit zu dem Problem der biologischen Ganzheitserscheinung Stellung zu nehmen.

B. Die Bedeutung des steromeren Baues der Zucker für deren Gärfähigkeit.

Es ist eine alte Erfahrung, daß von den vielen möglichen Hexosen in der Pflanze in freier Form nur die d-Glukose und d-Fruktose, als Bestandteile der Polysaccharide der Zellmembran und der Hexoside noch d-Mannose und d-Galaktose auftreten. Diese Hexosen sind es auch, auf die die Wirksamkeit der Gärungsfermente beschränkt ist. Daher werden diese gärfähigen Zucker als Zymohexosen zusammengefaßt. Dabei fällt die Galaktose durch ihre wesentlich geringere Gärfähigkeit etwas aus der Reihe heraus. Man hat diese Tatsache damit in Beziehung gebracht, daß die Enolformen der Zucker für die Gärung vor allem von Bedeutung sind, und hierin weicht die Galaktose von der einheitlichen Enolform der drei anderen Zucker ab. Daher gelingt es auch leicht, in alkalischer Lösung die drei Zucker mit derselben Enolform ineinander überzuführen. Wohl ist nach ONSLOW (648) auch eine biologische Transformation von Glukose in Galaktose möglich, aber die umgekehrte Reaktion scheint in Pflanzen nicht begünstigt zu sein.

Was nun die Eignung der einzelnen Zymohexosen für die Gärung anbelangt, so scheint diese sowohl vom Zustand des gärenden Präparates als auch von individuellen Eigenheiten des Gärungserregers abhängig zu sein¹. Es wird im Kapitel über die Phosphorylierung darauf hingewiesen

¹ Vgl. auch KOHL (403), WILLSTÄTTER und G. OPPENHEIMER (774).

werden, daß die Bevorzugung von Glukose gegenüber Fruktose und Polysacchariden ein Charakteristikum der Organismen mit direkter Glykolyse ist, die nicht über eine Phosphorylierung führt. Im Gegensatz hierzu wird von Trockenhefe mit der scharf ausgeprägten Beziehung von Gärung zu Phosphorylierung die Fruktose in Gegenwart von Phosphat am schnellsten vergoren. So gibt es auch Hefen, welche aus Rohrzucker die Glukose, und andere, welche die Fruktose rascher abbauen (DUBRUNFAUT [84] und GAYON u. DUBOURG [292]).

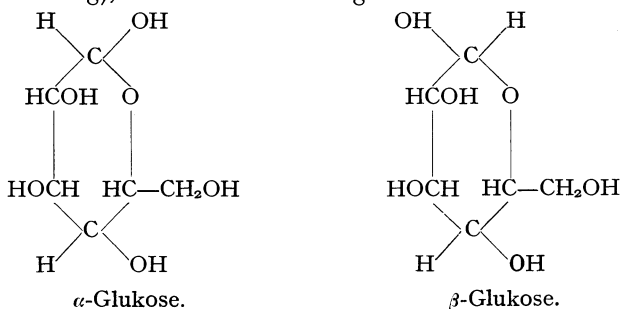
Dagegen scheint die Galaktose von allen Hefen langsamer vergoren zu werden (ARMSTRONG [14], SLATOR [714], HARDEN u. NORRIS [331]). EULER u. JOHANSSON (136) stellten jedoch eine gewisse Anpassungsfähigkeit der Hefe an Galaktose fest, deren Ursache sie in einer Enzymneubildung vermuteten. Es wurde dabei der Gedanke ausgesprochen, daß die neuentstandene Galaktase die Galaktose erst in Glukose umwandle und dann diese erst normal reagiere. Aber dagegen spricht schon die von SLATOR und HARDEN-NORRIS (a. a. O.) sowie von WILLSTÄTTER u. SOBOTKA (775) erwiesene Tatsache, daß Hefe durch Übergewöhnung an Galaktose unter gleichzeitiger Abschwächung der Normalgärung diesen Zucker rascher vergärt als Glukose. Auch der Nachweis eines Galaktosephosphorsäure-Esters durch HARDEN-NORRIS und neuerdings durch NILSSON (639) zeigt ganz klar, daß Glukose und Galaktosegärung zwei getrennt nebeneinander herlaufende Prozesse sind, die erst in einem späteren Gärungsstadium zusammenkommen (TOMITA [733], WILLSTÄTTER u. SOBOTKA [775]).

Entgegen früheren Angaben (EULER u. LAURIN [168], EULER u. NILSSON [191]) konnten nun EULER u. JANSOON (237) nachweisen, daß ohne Zellvermehrung (Phenolvergiftung bzw. hohe Temperatur) auch keine Anpassung der Hefe an Galaktosevergärung erfolgte: Augenscheinlich hängt also die Anpassung mit der Neubildung von Zellen zusammen; nur die im Galaktosemedium neugebildeten Zellen können die Anpassung erwerben. Es handelt sich also bei dieser Adaption doch wohl um eine Änderung, die nur das bildungsfähige Plasma ganz junger Zellen vollziehen kann. Fermentchemisch von Interesse ist der Befund, daß die Fermentadaption nur die Zymase betrifft, die Co-Zymase dagegen bleibt unspezifisch.

Die Vergärung von Di- und Polysacchariden ist im allgemeinen von der Anwesenheit eines hydrolytischen Ferments abhängig, das dieselben in gärfähige Monosen zerlegt. So scheint *im allgemeinen* für eine vorausgehende Vergärung der Saccharose die Spaltung durch Invertase notwendig zu sein. Über die Gärgeschwindigkeit von Rohr- und Traubenzucker haben neuerdings TRAUTWEIN u. WASSERMANN (736) Versuche mit 15 verschiedenen Kulturhefen angestellt, wobei sich beide Zucker als physiologisch gleichwertig erwiesen haben. Dagegen ist Maltose den meisten Hefen weniger genehm als Traubenzucker. Aber von dieser

Regel gab es auch einige Ausnahmen. Bereits WILLSTÄTTER u. STEIBELT (772) haben mit Hefen gearbeitet, welche Maltose auch nach Inaktivierung der Maltase, also ohne Zerspaltung des Disaccharids in Glukose, vergoren. Die beiden Forscher schlossen hieraus auf eine direkte Maltosevergärung durch eine Malto-Zymase. Derselbe Schluß ergibt sich auch für TRAUTWEIN u. WASSERMANN aus dem Befund, daß einige Hefen Maltose rascher vergären als Glukose.

Aber die Spezifizierung der Zymasewirkung geht noch weiter und findet auch noch Unterschiede zwischen einzelnen Glukose- bzw. Fruktosemolekülen mit gleicher Drehungsrichtung des polarisierten Lichtes. Je nach der räumlichen Anordnung der Atomgruppen am endständigen C-Atom unterscheidet man zwei Formen von Glukosen, eine α - und eine β -Glukose, die sich nicht nur physikalisch (Drehung) und chemisch (Glukosidbildung), sondern auch biologisch unterscheiden.



WILLSTÄTTER u. SOBOTKA (775) konnten zeigen, daß Hefe aus Gemischen von α - und β -Glukose, erstere wesentlich rascher vergor, was mit der bevorzugten Spaltung der α -Glukoside sowie mit der α -Glukosidnatur der Maltose in bemerkenswerter Übereinstimmung steht. Dementsprechend findet auch GOTTSCHALK (301), daß sowohl frische Ober- und Unterhefe sowie Mazerationsaft α -Glukosan mit größerer Anfangsgeschwindigkeit vergären als Gleichgewichtsglukose, während β -Glukosan weder verestert noch vergoren wird. Also auch hier wieder ist die besondere Einstellung der Hefefermente auf die α -Konfiguration der Zucker erwiesen.

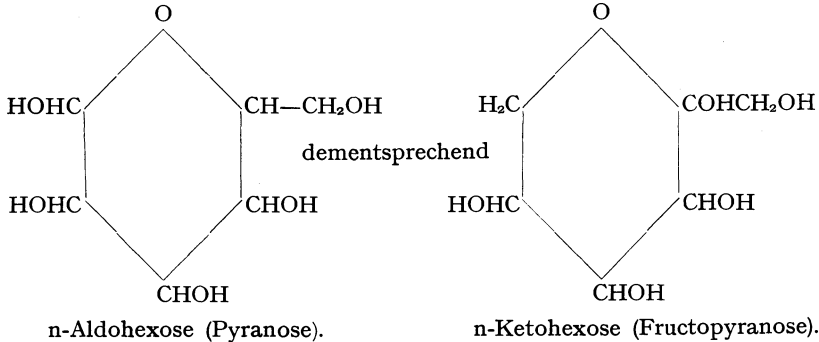
Die alloiomorphen Zucker¹.

Im physiologischen Geschehenspielt jedoch eine dritte stereomere Form der Zucker eine erhöhte Rolle, da ihr eine besondere Labilität und daher große Reaktionsfähigkeit zukommt.

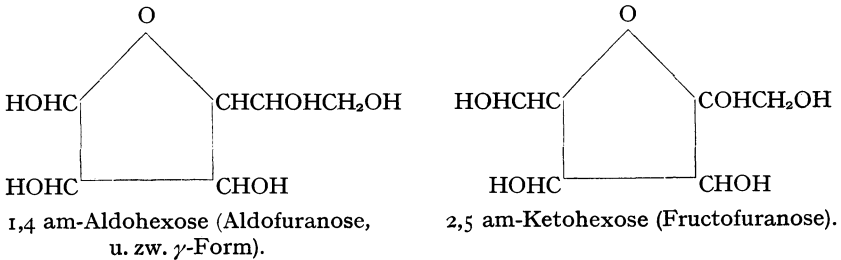
EDUARD FISCHER verdanken wir die Entdeckung dieser dritten Zuckerform. Bei der Darstellung von Methylglukosid konnte er neben α - und β -Glukosid noch ein von diesen beiden Formen abweichendes Methylglukosid isolieren, das er als γ -Methylglukosid bezeichnete. Genauere Vorstellungen über diese sogenannten γ -Zucker verdanken wir vor allem

¹ Vgl. LÜDTKE und NEUBERG (490) und KUHN u. WAGNER-JAUREGG (425a).

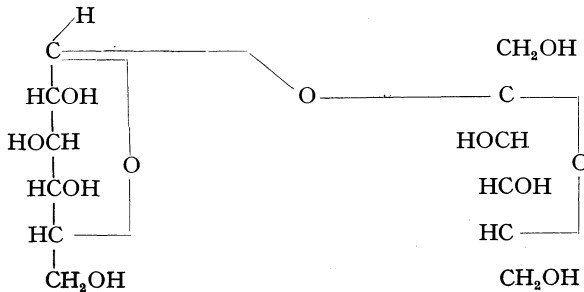
HAWORTH und seinen Mitarbeitern (349, 350). Nach Ansicht dieser Autoren liegt der Zucker in wässriger Lösung zum größeren Teil in Laktonstruktur, also mit einer Sauerstoffbrücke vor. In den stabilen Hexosen spannt sich diese O-Brücke vom 1. zum 5. C-Atom, die Zucker besitzen amylenoxydische Struktur. Danach schreibt man der stabilen Glukose einen 6gliedrigen Ring (Pyranring) zu.



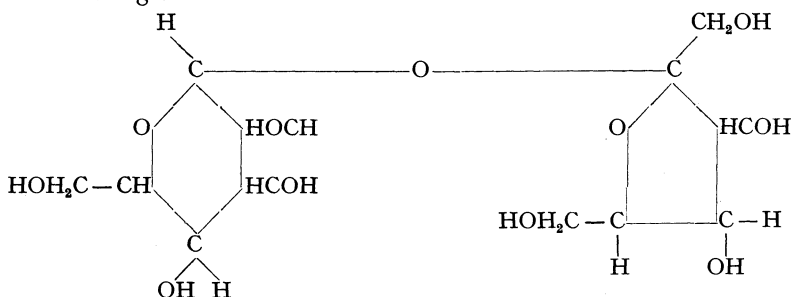
Neben diesen 6er Ringstrukturen treten aber auch Zucker mit anderen Ringen auf, die sich durch besondere Labilität auszeichnen, d. s. nach NEUBERG u. KOBEL (611) die sogenannten alloiomorphen Zucker, abgekürzt am-Zucker. In Laktonform geschrieben, besitzen diese am-Zucker eine butylenoxydische Struktur. NEUBERG u. KOBEL wollen nun den Begriff γ -Zucker auf die am-Zucker mit einer 1,4 Brücke beschränkt wissen. — Somit ergäbe sich daraus das folgende Schema:



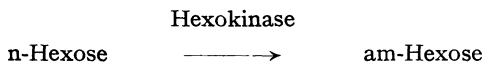
So ist nach HAWORTH u. LEARNER (349) die Saccharose die Verbindung einer n-Glukose mit einer am-Fructose



oder in Ringform



Es wird angenommen, daß die labilen *am*-Zucker bei der Photosynthese entstehen, und daß auch die Atmung und Gärung an diesen labilen Formen angreift (EULER u. OHLSEN [133], EULER u. KULLBERG [131, 132], EULER u. JOHANSSON [136], EULER, OHLSEN u. JOHANSSON [160]). Zwischen Photosynthese und Respiration freilich werden die labilen *am*-Zucker gewöhnlich mindestens zum größten Teile zu den normalen *n*-Hexosen stabilisiert werden und bedürfen dann einer erneuten Umformung, die wahrscheinlich durch ein besonderes Ferment, die Hexokinase (MEYERHOF [541]) vollzogen wird, von deren Wirksamkeit noch im Kapitel über die Phosphorylierungsvorgänge weiteres gesagt werden soll.



Dagegen liegen Anzeichen dafür vor, daß aus den Polysacchariden und Disacchariden bei der hydrolytischen Spaltung mindestens primär *am*-Zucker hervorgehen. Die Polysaccharidbildung ist daher, im physiologischen Sinne wenigstens, ein Mittel des Organismus, die *am*-Struktur der Zucker zu erhalten.

Mit einer Ausnahme (PRINGSHEIM [669]) sind die freien *am*-Zucker wegen ihrer Labilität bisher nicht zu isolieren gewesen. Zu ihrer Erhaltung bedarf es vielmehr einer stabilisierenden Substitution, und derartige Substitutionsprodukte von *am*-Zuckern sind allerdings in relativ großer Zahl bekannt geworden. Auch in biologischen Ansätzen treten diese *am*-Hexosen auf, wie aus Reduktionsvermögen, Drehwert, Absorption im Ultraviolett usw. eindeutig geschlossen werden konnte. In der zu beschreibenden biologischen Phosphorylierung der Hexosen sah NEUBERG (566) bereits 1913 ein Mittel der Pflanze, die labile Struktur der *am*-Hexosen zu stabilisieren und sie trotzdem dem biologischen Ab- und Umbau geeignet zu erhalten. Es wird daher auf Grund zahlreicher experimenteller Hinweise angenommen, daß den noch zu charakterisierenden biologischen Phosphorsäureestern eine *am*-Hexose zugrunde liegt.

Entsprechend den Hexosen existieren auch alloiomorphe Formen anderer Zucker; da diese jedoch im Stoffwechsel der Pflanze eine unter-

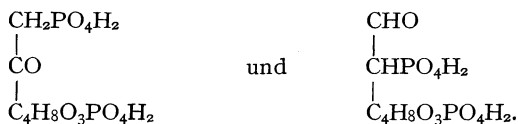
geordnete Rolle spielen, muß hier von einer näheren Beschreibung derselben abgesehen werden.

C. Die Phosphorylierung.

I. Entdeckung der organischen Phosphatbindung an der Fermentgärung (HARDEN-Ester).

Schon bald nach der Entdeckung der zellfreien Zymasegärung beobachteten WROBLEWSKI (784) und BUCHNER (57) eine erhebliche Gärungssteigerung des Hefepreßsaftes nach Zusatz von anorganischem Phosphat in Form des schwach alkalischen sekundären Natriumsalzes. Da man indes die günstige Wirkung schwach alkalischer Substanzen auf die Gärung der leicht säuernden Hefesäfte kannte, war man zunächst auch in diesem Falle geneigt, die beobachtete Phosphatwirkung als günstige Reaktionsbeeinflussung zu deuten, deren Träger nicht die Phosphationen, sondern die mit dem sekundären Phosphat in das Reaktionsmilieu eingeführten OH⁻ waren.

Aber bereits das Jahr 1905 brachte eine durchgreifende Revision dieser Auffassung, als es HARDEN und YOUNG (322) und L. IWANOFF (369 und 370) unabhängig voneinander gelang, bei der phosphatgesteigerten Hefesaftgärung eine mit der CO₂-Abscheidung fortschreitende Abnahme des mit Magnesiamixtur fällbaren Phosphats nachzuweisen, die in der Anhäufung einer organischen Phosphorverbindung ihr Äquivalent besaß, deren Konstitution zunächst noch umstritten blieb. IWANOFF (369) gelang die Abscheidung der fraglichen Substanz als Kupfersalz, dessen Analyse auf eine Triosephosphorsäure hindeutete. Jedenfalls ergab sich ein Äquivalent P auf drei C-Atome; um so auffallender war dann der Befund LEBEDEWS (437, 438), daß die erhaltene Phenylhydrazinverbindung mit der Formel C₂₄H₃₁N₆O₇P auf eine Hexosemonophosphorsäure hinwies. Im Jahre darauf bereits konnten dann HARDEN und YOUNG (333) diesen Widerspruch aufklären und die fragliche Substanz als Hexosediphosphorsäure charakterisieren. Bei der Reaktion mit Phenylhydrazin wird von dieser Säure ein Phosphorsäurerest abgespalten (W. J. YOUNG [786]), so daß das Osazon einer Hexosemonophosphorsäure abgeschieden wird, das von LEBEDEW analysiert worden war. Bezüglich der Stellung der beiden Phosphorsäureradikale ließen HARDEN und YOUNG noch zwei Möglichkeiten offen:



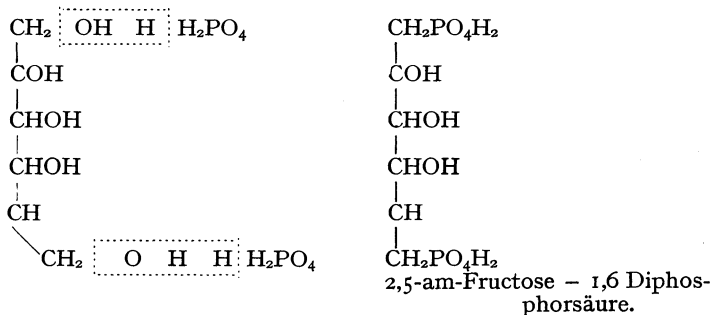
Später hat sich dieser Versuch einer Konstitutionsangabe der Hexosediphosphorsäure als verfrüht erwiesen. Dagegen konnte NEUBERG (584)

eine wertvolle Bestätigung für das Vorliegen einer doppelt phosphorylierten Hexose erbringen, indem ihm die Abspaltung eines Phosphorsäureradikals durch partielle Säurehydrolyse gelang, wobei als Restkörper eine Hexosemonophosphorsäure übrigblieb, die uns später noch öfter als sogenannter NEUBERG-Ester begegnen wird, während man die Hexosediphosphorsäure ihrem Entdecker zu Ehren vielfach als HARDEN-Ester bezeichnet. Für die Sicherstellung der Diphosphatnatur des HARDEN-Esters wurden dann die von NEUBERG und DALMER (597) dargestellten, schön kristallisierenden Strychnin- und andere Alkaloidsalze von Bedeutung.

Welche Hexose lag nun dem HARDEN-Ester zugrunde? Mit synthetischen Versuchen aus den verschiedenen Zymohexosen war dieser Frage nicht näher zu kommen, denn bereits 1909 und 1910 hatten HARDEN u. YOUNG (327) gefunden, daß bei Vergärung von Fructose, Glukose und Mannose dieselbe Hexosediphosphorsäure erhalten wird. Man hat diesen auffälligen Befund mit der Übereinstimmung der Enolformen dieser Zucker in Beziehung bringen wollen. Aber nach den neuesten Untersuchungen von NILSSON (639) liefert auch die in ihrer Enolform abweichende Galaktose bei der Veresterung den HARDEN-Ester. Man muß also wohl annehmen, daß der Veresterung eine weitgehende Umformung der Zymohexose vorangeht. Erfolgreicher waren die Spaltungsversuche der HARDEN-Säure. Bereits HARDEN u. YOUNG (333) hatten bei Hydrolyse des Esters mit heißen Säuren neben Phosphorsäure linksdrehende Zucker abspalten können, aus denen sie Fructose zu isolieren vermochten. Allerdings stimmten Drehungs- und Reduktionswerte nicht überein, so daß man neben der Fructose noch andere Zucker in den Lösungen vermutete. Es erscheint jedoch nicht ausgeschlossen, daß die Fructose zum Teil durch die heißen Säuren zerstört wurde, beruht doch eine Trennungsmethode von Glukose und Fructose auf der Säureempfindlichkeit der Ketose.

Auch NEUBERG und Mitarbeiter (582) (vgl. auch NEUBERG u. REINFURTH [601]), sowie HARDEN u. HENLEY (336) schlossen aus ihren Untersuchungen auf d-Fructose im HARDEN-Ester, während LEBEDEW (447) eine besondere Ketose (Acrose) annahm. Zweifellos wird die dem HARDEN-Ester zugrundeliegende Hexose nicht in ihrem ursprünglichen Zustand sondern in veränderter sterischer Konstitution aus dem Ester abgespalten, und so kann es nicht besonders auffallen, wenn EULER u. FODOR (135), EULER u. KULLBERG (131) aus der Esterhydrolyse optisch inaktiven Zucker erhielten. Immerhin konnte man bereits den damaligen Versuchen entnehmen, daß die dem HARDEN-Ester zugehörige Hexose der Fructose nahestand, was auch durch die fehlende Reduktionswirkung auf Hypojodidlösungen (MEYFRHOF u. LOHMANN [524, 528]) bewiesen wurde. Einen wesentlichen Schritt weiter führten dann die Untersuchungen von MORGAN u. ROBISON (543, 544); sie stellten nach der

Methode von E. FISCHER aus Ba-Hexosediphosphat und wasserfreiem salzsaurem Methylalkohol die α - und β -Methylhexosediphosphate dar, deren quantitative Trennung über die Brucinsalze gelang; durch biologische Abspaltung der Phosphorsäureradikale wurden aus ihnen die entsprechenden Methylhexoside gewonnen, aus denen dann nach völliger Methylierung und Säurehydrolyse die Tetramethyl-h-Fructose erhalten wurde. LEVENE u. RAYMOND (465) kamen auf anderem Wege zur Auffassung, daß in der Hexose des HARDEN-Esters ein Butylenoxydring vorhanden ist, der auf einen am-Zucker hinwies. Was nun die Stellung der Phosphorsäureradikale betrifft, so konnte bereits YOUNG (786) aus dem verschiedenen Verhalten der Hexosediphosphorsäure gegen Phenylhydrazin in der Kälte und in der Siedehitze auf eine Stellung des einen Phosphorsäureradikals an dem der Carbonylgruppe benachbarten 1. C-Atom schließen, während die zweite Phosphorsäuregruppe nach den oben erwähnten Untersuchungen von MORGAN u. ROBISON, sowie LEVENE u. RAYMOND wahrscheinlich am 6. C-Atom sitzt, so daß der HARDENSchen Hexosediphosphorsäure die Struktur eines Esters der am-Fructose (Butylenoxydierung) mit zwei Phosphorsäureresten in 1,6-Stellung, also einer 2,5-am-Fructose — 1,6-Diphosphorsäure zukommen dürfte¹.



2. Chemismus und Kinetik der phosphatgesteigerten Zymasegärung und Glykolyse.

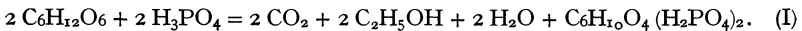
Daß die Gärungssteigerung bei Phosphatzusatz mit einer Umwandlung bzw. einem Verbrauch des anorganischen Phosphats parallel geht, haben wie erwähnt, bereits HARDEN u. YOUNG erkannt. Dabei möchte noch einmal darauf hingewiesen werden, daß nur tote oder doch schwer geschädigte Hefepräparate auf Phosphatzusatz gärungssteigernd ansprechen, während lebende Hefe sich gegen kleinere Phosphatzusätze indifferent verhält, während höhere Konzentrationen schädigende Wirkungen erkennen lassen. Die Versuche über die Phosphatwirkung auf die alkoholische Gärung sind daher mit Zymasepräparaten, Hefesaft,

¹ Vgl. hierzu: LOHMANN (486) und MORGAN (544).

Mazerationssaft, Trockenhefe, Azetonhefe oder mit Toluol bzw. Chloroform vergifteter Frischhefe ausgeführt worden. An diesen Präparaten ließ sich nun mit großer Wahrscheinlichkeit zeigen, daß eine Zymasegärung ohne Phosphat nicht möglich ist (HARDEN [328, 329], HARDEN u. YOUNG [325]). Zwar gelang es noch nicht, den Gehalt an phosphorhaltigen Substanzen, welche bei Hydrolyse anorganisches Phosphat liefern können, vollkommen aus dem Gärgut auszuschließen, aber man vermochte doch den Phosphorgehalt sehr weitgehend zu reduzieren, und dann zeigte sich, daß

1. die Gärung mit der Verminderung des P-Gehaltes stark abfiel, und
2. daß umgekehrt schon kleine zugesetzte Phosphatmengen eine außerordentlich große (20—88fache) Gärsteigerung hervorriefen (HARDEN 338).

Aber auch bemerkenswerte quantitative Beziehungen zwischen der Gärsteigerung und dem umgesetzten anorganischen Phosphat wurden bereits von HARDEN-YOUNG registriert. Es ist schon oben erwähnt worden, daß das im Gärprozeß verschwundene anorganische Phosphat zum größten Teile als Hexosediphosphorsäure wieder gefunden wurde; es setzte also während der alkoholischen Gärung eine Veresterung von Phosphat und Hexosen ein, und dieser Veresterungsprozeß steht in bestimmten quantitativen Beziehungen zur Alkohol- und CO₂-Bildung, die auch bei Phosphatzusatz in äquimolekularen Mengen entstehen. HARDEN und YOUNG konnten bei gleichzeitiger Phosphat- und CO₂- bzw. Alkoholbestimmung beobachten, daß der organischen Bindung eines Phosphatmoleküls die Abgabe eines Mol. CO₂ bzw. Alkohols entspricht, und daß hierbei ein ganzes Zuckermol. verschwunden war. Der Zucker wurde also nur zur Hälfte vergoren, die andere Hälfte fand sich als scheinbar nicht vergärendes Hexosediphosphat wieder. Die Bilanz läßt sich in die folgende sogenannte 1. HARDENSche Gleichung bringen:



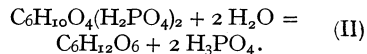
Diese Gleichung stimmt ziemlich gut, solange Phosphat und gärfähige Zucker im Überschuß vorhanden sind. Solange verläuft auch die Gärung rasch, und die Kurven der CO₂-Entwicklung und des Phosphatverbrauchs decken sich weitgehend. Wird nun aber die Gärung weiter geführt bis zum völligen Aufbrauch des Zuckers oder des Phosphats, so bekommt die Gärungskurve an diesem Punkt zwar einen scharfen Knick, aber die Gärung hört nicht etwa vollkommen auf, nur ihre Geschwindigkeit ist wesentlich verringert, die Kinetik der Gärung ist eine andere geworden. Am einfachsten sind die Verhältnisse zu übersehen, wenn man äquimolare Mengen von Zucker und Phosphat zusetzt. Dann werden bei Erreichung der Kurvenknickstelle Zucker und Phosphat aufgebraucht sein, und weiterhin wird nur mehr das langsamer vergärende Hexosediphosphat gespalten werden können. Von der Geschwindigkeit

dieser Spaltung hängt dann der weitere Verlauf der Gärung in solchen Ansätzen ab. Die Alkaliphosphat-Zuckergärung vollzieht sich also in zwei Phasen (s. Abb. 1):

1. Phosphorylierungsphase: Sie ist charakterisiert durch einen Überschuß an Phosphat und gärfähigen Hexosen; die Gärfähigkeit ist maßgeblich bestimmt durch die Veresterungsgeschwindigkeit von Phosphat und Hexose (Phosphatphase).

2. Die Dephosphorylierungsphase: Hierbei wird die gebildete Hexosediphosphorsäure in Phosphat und Zucker gespalten; im Gärgut sammelt sich wieder Phosphat an, der Zucker zerfällt in Alkohol + CO₂; wird dieser Zerfall durch künstliche Eingriffe gehemmt, so kann dieser Zucker (hauptsächlich als Fructose) isoliert werden. Die Gärgeschwindigkeit der Dephosphorylierungsphase ist daher durch den Zerfall von Hexosediphosphat limitiert (Esterphase).

Die Dephosphorylierungsphase läßt sich somit durch die zweite HARDENSche Gleichung folgendermaßen darstellen:



Der abgespaltene Zucker zerfällt dann (wahrscheinlich direkt) ohne nochmalige Phosphorylierung in CO₂ und Alkohol. Da bei der Hexosediphosphatspaltung wieder anorganisches Phosphat regeneriert wird, und wie später zu zeigen sein wird, die vom Ester abgespaltene Hexose

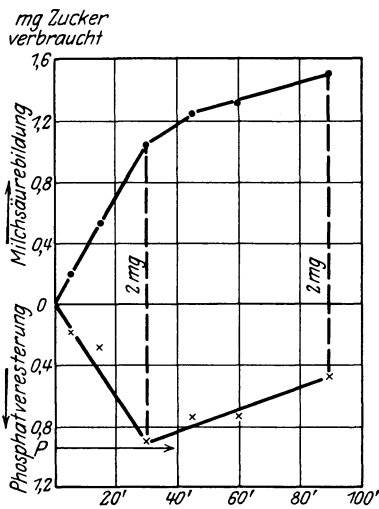


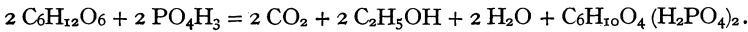
Abb. 1. (Aus MEYERHOF: Naturw. 14, 1178 [1926]).

bei ihrem Zerfall nicht neuerlich die Phosphorylierung passieren muß, kann auch *neu zugesetzter* Zucker jetzt wieder vergoren werden, und zwar durchwandert er wieder ganz normal die Phosphorylierung, wird zur Hälfte vergoren und zur anderen Hälfte als HARDEN-Ester begrenzt stabilisiert. Setzt man daher einem Gäransatz nach Aufbrauch des anorganischen Phosphats Zucker zu, oder war in diesem Ansatz noch überschüssiger Zucker vorhanden, so wird dieser in der Dephosphorylierungsphase nur langsam vergoren, entsprechend der Freilegung von anorganischem Phosphat aus dem Hexosediphosphat; gibt man dagegen einem noch zuckerhaltigen, aber phosphaterschöpften Gärgut Phosphat zu, so wird die anfängliche Gärgeschwindigkeit wieder erreicht und die schon sich abflachende Gärkurve steigt erneut steil an (s. Abb. 2).

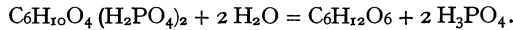
Kinetik und Chemismus der Phosphatveresterung sind bei der alko-

holischen Gärung und bei der Muskelglycolyse somit durchaus identisch und durch die HARDENSche Formulierung gekennzeichnet:

I. Phosphorylierungsphase (rasch):



II. Dephosphorylierungsphase (langsam):



Es treten also stets zwei Zuckermoleküle gleichzeitig in die Abbaureaktion ein, wovon das eine in Alkohol und CO_2 gespalten, das zweite aber zu Hexosediphosphat verestert wird.

Das in Gleichung (II) freigelegte Phosphat kann bei Zuckerüberschuß wieder nach Gleichung (I) in den Veresterungsprozeß einbezogen werden, indes der in der Dephosphorylierungsphase abgespaltene Zucker direkt, ohne erneute Phosphorylierung vergoren wird.

Selbst für die Fälle, in denen die aus der HARDENSchen Formulierung zu fordernde Übereinstimmung von ausgeschiedenem CO_2 und verestertem Phosphat wirklich exakt zutrifft, bleibt diese Formulierung insofern lückenhaft und unbefriedigend, als sie keinerlei Hinweise darauf gibt, aus welchen chemischen Gründen stets der Zerfall eines Hexosemoleküls in Alkohol

und CO_2 scheinbar untrennbar mit der doppelten Veresterung eines zweiten Hexosemoleküls verbunden ist. Keinesfalls darf das Hexosediphosphat als normales Zwischenprodukt auf dem Wege vom Zucker zu den endgültigen Gärprodukten angesehen werden. Dagegen spricht schon die Anhäufung dieses Körpers während der 1. raschen Gärphase, ebenso wie die langsame Vergärbarkeit dieses Esters: Der Zerfall des einen Hexosemoleküls geht viel rascher als der biologische Abbau des HARDEN-Esters vor sich; die Hexose kann also unmöglich ihren Gärweg über diesen Ester genommen haben (vgl. NEUBERG u. Mitarbeiter 582, 601). Wollte man die Hexosediphosphorsäure aber als ein Nebenprodukt der Alkali-Phosphat-Zuckergärung charakterisieren, so bliebe damit die zweifellos bestehende Beziehung zwischen Hexosezerfall und Esterbildung völlig unerklärt.

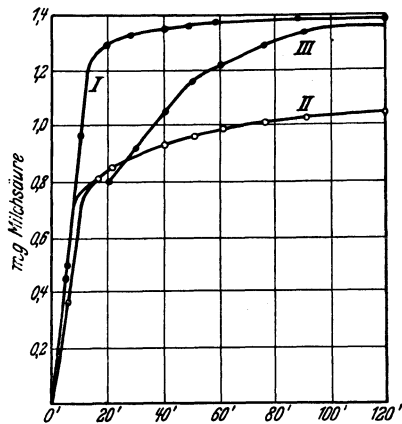


Abb. 2. Einfluß der Phosphatmenge auf die Milchsäureausbeute aus Glukose.
 Kurve I: 1,27 mg Zuckeräquivalente-Phosphat,
 „ II: 0,88 mg Zuckeräquivalente,
 „ III: zuerst 0,88 mg, nach 20 Min. noch 0,45 mg
 Zuckeräquivalente-Phosphat hinzugegeben.
 AUS MEYERHOF: Naturw. 14, 1178.

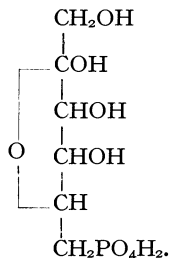
Ein erster Lichtstrahl in diese bis dahin dunkel gebliebenen Zusammenhänge fiel aus einer Beobachtung HARDEN u. ROBISONS (335), wonach aus phosphathaltigen Gäransätzen neben der Hexosediphosphorsäure noch eine Hexosemonophosphorsäure isoliert werden konnte, die zu Ehren ihres Entdeckers seitdem als ROBISON-Ester geführt wird.

3. Der ROBISON-Ester.

ROBISON (678) hat später die Methoden zur Isolierung dieses Esters verbessert und so die Möglichkeit zu eingehenderen Untersuchungen dieses interessanten Gärprodukts geschaffen. Er hat diesen Ester bereits als ein Gemisch eines Aldosen- und Ketosenesters aufgefaßt u. MEYERHOF und LOHMANN (524, 528) haben diese Auffassung auf verschiedenen chemischen Wegen bestätigen können. Das Verhalten des Esters gegen Säurehydrolyse, gegen Oxydation in konzentrierter Phosphatlösung, sowie seine Reaktion gegenüber Hypojodit ergaben mit bemerkenswerter Übereinstimmung eine Zusammensetzung des Esters aus etwa 17 vH Ketosen- und 83 vH Aldosen ester. Was die Stellung der Phosphatgruppe anbetrifft, so ist diese noch nicht mit Sicherheit ermittelt. Aus den Untersuchungen von KING u. MORGAN (387) sowie LEVENE u. RAYMOND (466) ist nur soviel zu entnehmen, daß die letzten 3 C-Atome von einer Phosphatbindung aus-zuschließen sind. Keinesfalls aber ist der ROBISON-Ester mit dem NEUBERG-Ester identisch.

Der NEUBERG-Ester.

Dieser Ester wurde, wie oben bereits erwähnt, von NEUBERG (584) durch Säurehydrolyse aus HARDEN-Ester gewonnen, aus dem die am 1. C-Atom hängende Phosphatgruppe abgespalten wird. Bei weitergehender Hydrolyse wird auch der 2. Phosphatrest abgetrennt und als Zucker bleibt hauptsächlich Fructose zurück. LEVENE u. RAYMOND (l. c.) weisen diesem Ester daher die folgende Konstitution zu:



Aber auch dieser Ester scheint kein ganz einheitliches Gebilde zu sein, denn Säurehydrolyse und Reaktion gegen Hypojodit lassen nach MEYERHOF u. LOHMANN (l. c.) auf eine allerdings geringe Beimengung eines Aldoseesters schließen.

Es ist nun für die enge biochemische Verwandtschaft zwischen alkoholischer Gärung und tierischer Glykolyse außerordentlich bezeichnend, daß auch aus glykolysierenden Muskeln eine mit dem ROBISON-Ester nahe verwandte Hexosemonophosphorsäure isoliert werden konnte.

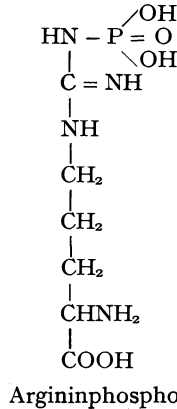
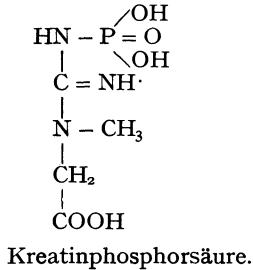
4. Der EMDEN-Ester,

1927 von EMDEN u. ZIMMERMANN (105) aus Kaninchenmuskeln isoliert. Nach MEYERHOF u. LOHMANN handelt es sich in der Hauptsache um einen Aldoseester (90 vH). Die Oxydation der Aldose lieferte nach PRYDE u. WATERS (670) Glukonsäure. Von den bisher bekannten Hexosemonophosphorsäuren weicht der EMDEN-Ester in seinem optischen Verhalten ab (Drehung + 29,5°). Über die Stellung der Phosphatgruppe ist Näheres noch nicht bekannt. Endlich haben ROBISON u. MORGAN (684) aus Alkali-phosphat-Glukosegärungsansätzen mit Trockenhefe und Zymin noch das Monophosphat eines Disaccharids, der aus zwei Glukosen aufgebauten Trehalose nachgewiesen. Mittels Säurehydrolyse ist ein Glukosemolekül abspaltbar und als Rest bleibt dann ein Aldosemonophosphat, das mit ROBISON-Ester identisch zu sein scheint (ROBISON u. MORGAN, l. c.).

5. Weitere natürliche Kohlehydratphosphorsäuren, Phosphagen, Adenylpyrophosphorsäure.

Ein phosphoryliertes Polysaccharid konnten BARRENSCHEEN u. PANY (19) in Keimlingen von Weizen nachweisen. Nach den Analysenwerten stimmte der Körper mit der von KERB (385a) künstlich hergestellten phosphorylierten Octamylose überein, und lieferte bei der Hydrolyse eine Monophosphorsäure. Des weiteren fanden BARRENSCHEEN u. PANY (19), daß sich in den Blättern von *Elodea canadensis* bei Belichtung neben andern Assimilationsprodukten auch eine Fructosemonophosphorsäure anreichert. Ihre chemische Konstitution ist nicht näher bestimmt, jedoch weist die neue Säure gegenüber den bekannten Monophosphorsäuren Unterschiede in der Reduktion und in der Drehung auf.

Neuerdings entdeckten P. u. G. P. EGGLETON (87-92) eine säurehaltige Phosphatverbindung im quergestreiften Froschmuskel, die bei der Tätigkeit Phosphat abspaltete und von ihnen daher als „Phosphagen“ bezeichnet wurde. Fast gleichzeitig mit den Engländern wiesen die Amerikaner FISKE u. SUBBAROW (276, 277) nach, daß nahezu $\frac{3}{4}$ des bisher im Warmblütermuskel (Katze) bestimmten „anorganischen Phosphats“ eine leicht hydrolysierbare Kreatinverbindung ist. MEYERHOF u. LOHMANN (1927 u. 1928) gelang dann die Identifizierung des Phosphagens der Wirbeltiere als Kreatinphosphorsäure, die im Muskel der Wirbellosen durch Argininphosphorsäure ersetzt ist. Nach neuen Untersuchungen spielen diese „Phosphagene“ eine bedeutsame Rolle bei der Muskeltätigkeit (LUNDSGAARD [491—493]), was besonders durch zwei Tatsachen erwiesen wird.



1. Daß fortgesetztes Trainieren den Gehalt an Kreatinphosphorsäure stark heraufsetzt (PALLADIN u. FERDMANN [662], FERDMANN [267]), Aussetzen des Trainierens ihn dagegen wieder rasch zum Sinken bringt, während im Gegensatz hierzu der Gehalt an Hexosephosphorsäure und Pyrophosphat davon ziemlich unberührt bleibt, woraus der Entdecker dieser Zusammenhänge, FERDMANN, der Kreatinphosphorsäure eine Bedeutung als energetisch wirksamem Stoff zuschreibt, den Hexosephosphorsäuren jedoch nur den Charakter intermediärer Zerfallsprodukte beim Kohlehydratumsatz zugesteht.

2. Nach den Untersuchungen LUNDSGAARDS (491—493) leistet der monojoedessigsäurevergiftete Muskel Arbeit, ohne daß Milchsäure gebildet wird, eine Tatsache, die unsere Vorstellungen über den Mechanismus der Muskelkontraktion von Grund aus ändern wird. Danach sind bei der Muskelkontraktion nicht die Kohlehydrate die unmittelbaren Energiequellen, vielmehr fällt diese bedeutsame Rolle dem Phosphagen zu, dessen Zerfall die Energie für die Muskeltätigkeit liefert. Der Zerfall der Kohlehydrate ist für die Muskelkontraktion nur insofern von Bedeutung, als er die Energie zur Resynthese der zur Muskeltätigkeit notwendigen Phosphagene zur Verfügung stellt, so daß also ohne Kohlehydratumsatz wohl eine Muskeltätigkeit in Gang gesetzt, aber nicht beliebig lange unterhalten werden kann. Daher wird im monojoedessigsäurevergifteten Muskel die Kontraktionsfähigkeit nach Verbrauch der Phosphagene abgestoppt. Ob die Kreatinphosphorsäure ihrerseits einen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel im Sinne eines den Zerfall desselben beschleunigenden Agens ausübt, ist noch nicht bekannt. Daher kann heute noch (vgl. MASAYAMA u. RIESSER [504]) im Rahmen der vorliegenden Abhandlung die Kreatinphosphorsäure außerhalb einer eingehenden Besprechung bleiben.

Kreatinphosphorsäure, die bei der Muskelkontraktion nach den neueren Untersuchungen eine überragende Rolle spielt, ist nach EULER u. NILSON (260) in der Hefe nicht mit Sicherheit nachzuweisen gewesen.

Außerdem scheint der Kohlehydratstoffwechsel auch im Muskel nur indirekt mit dem Phosphagenumsatz zusammenzuhängen, so daß wir im Rahmen unserer Darlegungen von einem näheren Eingehen auf die Phosphagene absehen können.

Auf die von LOHMANN entdeckte Adenylpyrophosphorsäure wird im Zusammenhang mit Erörterungen über die Konstitution des Co-Enzyms näher eingegangen werden.

D. Die Beziehungen von Hexosemono- und Diphosphorsäuren zum biologischen Zuckerabbau.

Nach der Auffindung von Hexosemonophosphaten im Gärgut der Hefe bzw. der Muskelpräparate mußte mit einer Teilnahme dieser Stoffe am normalen Kohlehydratabbau gerechnet werden. Zunächst allerdings schien mancherlei gegen eine solche Beteiligung zu sprechen, so das unregelmäßige Auftreten, die außerordentlichen Schwankungen des Monophosphatgehalts im Verhältnis zum Diphosphat und auch zum gesamten veresterten P sowie der ausgeschiedenen CO_2 ; es war nicht möglich, den Monophosphatgehalt in feste Beziehungen zu einer dieser Gärgrößen zu bringen, so daß dem neuen Ester der Charakter eines zufällig und nebenbei Entstandenen anhaftete. Offensichtlich hängt die Entscheidung über Anhäufung von Mono- oder Diphosphat von Bedingungen ab, die wir noch nicht genügend kennen. KLUYVER u. STRUYK (399) beobachteten selbst in ein und demselben Extrakt recht verschiedenes Verhalten bezüglich der Mono- und Diphosphatbildung; sie glauben, daß hierbei dem Verdünnungsgrad des Hefemazerionsaftes entscheidende Bedeutung zukomme, und zwar so, daß mit zunehmender Verdünnung steigende Monophosphatmengen gefunden werden. HARDEN u. HENLEY (343) konnten jedoch diese Angaben nicht bestätigen. Eine weitere Schwierigkeit für die Eingliederung der Monophosphatbildung in die Reaktionskette der Gärung liegt dann noch darin, daß die Natur des gebildeten Monoesters in den einzelnen Fällen recht verschieden zu sein scheint. Sind bereits NEUBERG- und ROBISON-Ester als Gemische verschiedener Hexosemonoester erkannt worden, so wird die Sachlage durch das Auftreten des Trehalosemonophosphats noch komplizierter, da wir den verschiedenen Estern weder dieselbe Entstehung noch dieselbe Stellung und Bedeutung im Gärablauf zuweisen dürfen. Leider sind nun die chemischen Methoden zur quantitativen Trennung der einzelnen Monoester offenbar noch relativ wenig genau und zuverlässig, so daß die Gefahr naheliegt, daß chemisch nahe verwandte, aber biologisch recht differierende Stoffe als etwas Einheitliches behandelt werden.

Was nun trotz all dieser Unklarheiten das Auftreten der Hexosemonophosphorsäuren so interessant erscheinen läßt, ist die Möglichkeit, daß sie berufen sein könnten, eine bedauerliche Lücke im HARDENSchen Gärungsschema auszufüllen. HARDEN nimmt bekanntlich an, daß je ein

Hexosemolekül in CO_2 und Alkohol zerfällt, während ein zweites zur Hexosediphosphorsäure verestert. Diese Beziehung ist durch das nach HARDENS neuesten Versuchen stets nahe der Einheit liegende äquimolekulare Verhältnis CO_2 : verestertem P als eine Gesetzmäßigkeit erkannt worden, deren Grund jedoch völlig dunkel blieb. Nun liegt es nahe, das Hexosemonophosphat als ein Zwischenglied auf dem Wege vom Zucker zum Diphosphat einzuschieben, und die Monophosphatbildung als einen Teilprozeß der vollständigen Phosphorylierung der Hexose zum Diphosphat aufzufassen. Wir werden der Lösung dieser außerordentlich wichtigen Frage am ehesten durch das Studium der Bildung und des Abbaues der Hexosemono- und -diphosphorsäuren im Gärungsmedium näherkommen.

Es ergeben sich im vorliegenden biologischen Rahmen von vornherein zwei Möglichkeiten der Hexosemonophosphorsäurebildung:

1. durch Phosphorylierung einer Hexose,
2. durch partielle Dephosphorylierung der Hexose-Diphosphorsäure.

Natürlich braucht nicht auf beiden Wegen dieselbe Hexosemonophosphorsäure zu entstehen.

Es ist nun von grundlegender Wichtigkeit, daß im biologischen Geschehen beide Prozesse, sowohl die Phosphorylierung wie die Abspaltung von Phosphorsäure durch Fermente katalysiert werden. Man bezeichnet die Fermente der Phosphorylierung allgemein als Phosphatesen, die der Dephosphorylierung als Phosphatasen. Dabei muß allerdings bemerkt werden, daß die Existenz von Phosphatesen nicht gesichert erscheint, möglicherweise handelt es sich nur um die Umkehrung der Phosphatasenwirkung; die Frage mündet in das allgemeine Fermentproblem der synthetisierenden Wirkung hydrolysierender Fermente ein. Genauer unterrichtet sind wir über die spaltende Wirkung der Phosphatasen, über die im Kapitel E 4 das Notwendigste gesagt ist.

1. Die biologische Dephosphorylierung von Hexosediphosphat.

Manche Erörterungen über dieses Thema leiden unter dem Mißstand, daß nicht immer zwischen Dephosphorylierung und Vergärung der Hexosediphosphorsäure unterschieden wurde; es geht nicht an, die Dephosphorylierung an der CO_2 -Ausscheidung zu messen, denn beide Vorgänge sind wahrscheinlich nur insofern gekoppelt, als die mindestens partielle Dephosphorylierung eine Vorbedingung für den weiteren Zerfall des Esters darstellt; es ist aber bereits HARDEN-YOUNG eine Abspaltung der Phosphorsäure von der Hexosediphosphorsäure ohne vollkommene Vergärung der dabei freigelegten Fructose gelungen. Eine Hydrolyse des Esters wird biologisch durch die Hexosediphosphatase vollzogen. Da dieses Ferment relativ stabil ist, gelingt es leicht, die Dephosphorylierung von der Vergärung der Hexose völlig zu trennen. Man kann sich hierzu der Wirkung des NaF bedienen, das — wie noch eingehend dar-

zulegen sein wird — bei bestimmter Konzentration Gärung bzw. Glykolyse völlig hemmt, die Hexosediphosphatspaltung aber noch ermöglicht. Ähnlich können auch Monobrom- und Monojodessigsäure wirken. Hieraus ergibt sich, daß die Dephosphorylierung ein von der CO_2 -Ausscheidung unabhängiger Prozeß ist. Auch in alten Fermentpräparaten bzw. Mazerationssäften ist vielfach bereits die Gärtätigkeit erloschen, während noch die resistendere Phosphatase ihre Aktivität beibehalten hat. Das legt schon die Vermutung nahe, daß die Phosphatase zu ihrer Wirkungsentfaltung der wenig stabilen Co-Zymase nicht bedarf, die ja in solch alten Präparaten gewöhnlich zerstört ist. Tatsächlich gelang es auch, die Dephosphorylierung mit Co-Zymasefreier Apozymaselösung in Gang zu bringen; ein Zusatz von Co-Zymase beschleunigte jedoch nach RAYMOND (674) die Dephosphorylierung sowohl von HARDEN- wie von ROBINSON- und NEUBERG-Ester. Auch ist seit langem ein anorganischer Aktivator der Phosphatase bekannt, das Arsenat, das in Konzentration von 0,0000375 mol. bis 0,00375 mol. die Dephosphorylierung stark aktivieren kann (HARDEN u. YOUNG [330, 332]). Allerdings haben die englischen Forscher diese Steigerung einer Wirkung des Arsenats auf die Glykogenhydrolyse zugeschrieben¹. Da nun bei der Vergärung von Hexosediphosphorsäure im allgemeinen die Dephosphorylierung der limitierende und geschwindigkeitsbestimmende Teilprozeß ist, spricht auch die *Vergärung* des Hexosediphosphats auf das Arsenat ähnlich an wie die Dephosphorylierung. Man war anfangs geneigt gewesen, in Anbetracht der nahen chemischen Verwandtschaft von As und P, die Wirkungen dieser beiden Salze auf ähnliche Ursachen zurückzuführen, und eigentlich war dies der Grund für HARDEN u. YOUNG gewesen, die Arsenatwirkung überhaupt zu prüfen, so daß HARDEN jetzt (345) dieses Ergebnis als einen „unverdienten Lohn für chemisches Denken über ein biochemisches Problem“ bezeichnet. Denn tatsächlich beruhen die beiden Salzwirkungen auf völlig verschiedenen Grundlagen: Das Phosphat beschleunigt die Phosphorylierung unter Bildung von Hexosephosphorsäuren, das Arsenat stimuliert dagegen die Phosphorsäureabspaltung. Dagegen ist bis jetzt ein Hexosearsenat ester nicht gefunden worden. Infolgedessen wirkt sich das Phosphat nur in der ersten Phase, der sogenannten Phosphorylierungsphase der Alkaliphosphat-Zuckergärung, aus, das Arsenat dagegen erst in der „Esterphase“, allgemein da, wo sich aus irgendwelchem Grunde Hexosediphosphat angesammelt hat, und wo die Gärgeschwindigkeit von der Dephosphorylierungsgeschwindigkeit des Hexosediphosphats und der Bereitstellung von anorganischem Phosphat limitiert wird. Daher wirkt in alten Gäransätzen, in denen die empfindlicheren Teilfermente stärker als die Phosphatase geschädigt sind, und damit

¹ Dagegen hat MEYERHOF gezeigt (514), daß auch bei Glykogenvergärung das Arsenat nur durch Beschleunigung der Aufspaltung und Vergärung des Hexosediphosphats wirksam ist.

ihrerseits geschwindigkeitsbestimmend für die Gärung werden, das Arsenat nicht mehr, im Gegensatz zu Phosphaten. Auch in phosphatreichen Ansätzen wird das Arsenat schwächer zur Wirkung kommen, und nur mehr insoweit in Erscheinung treten, als es den aus dem Hexosediphosphat herausgespaltenen Zucker zur Vergärung bereitstellt. Während das Phosphat im Verlaufe der Gärung mit in die Reaktion einbezogen und in organische Bindung gebracht wird, weshalb innerhalb bestimmter Grenzen seine Wirkung der zugesetzten PO_4 -Menge proportional läuft (HARDEN u. YOUNG [330, 332]), zeigt die Arsenatwirkung eine gewisse Unabhängigkeit der Wirkung von der Konzentration innerhalb der Grenzen des wirksamen Konzentrationsbereichs¹. Da nun Arsenat die Dephosphorylierung der stabilen Monoester nicht beschleunigen soll, muß man annehmen, daß die Dephosphorylierung von HARDEN-Ester über andere (labile?) Monoester führt, oder, daß nur die Abspaltung der 1. PO_4 -Gruppe vom Diphosphat durch das Arsenat beschleunigt wird. Gegen diese Theorie der reinen Phosphataseaktivierung des Arsenats machte jedoch neuerdings MACFARLANE (344) gewichtige Einwendungen.

1. konnte er feststellen, daß ohne CO_2 -Ausscheidung — also bei vollkommen aufgehobener Gärung — keine Arsenatwirkung zu konstatieren war; damit stimmt überein, daß bei Fluoridzusatz, wodurch die Dephosphorylierung um 20 vH, die Gärung aber fast völlig gehemmt war, auch die arsenatgesteigerte Dephosphorylierung ähnlich der Gärung um 84 vH reduziert wurde.

2. Dementsprechend beschleunigt das Arsenat die Dephosphorylierung des Diphosphats auch nur in Gegenwart von Co-Enzym, das ja für die Vergärung — nicht aber für die Dephosphorylierung — unentbehrlich ist, und

3. wurden bei Fermentreinigungsversuchen Arsenatwirkung und CO_2 -Ausscheidung stets gleichartig beeinflusst.

Ob dabei die freigelegte Hexose oder das abgespaltene PO_4 auf die weitere Dephosphorylierung hemmend wirken, ist nicht untersucht; denkbar wäre wohl unter diesen Bedingungen auch eine neue Phosphorylierung der abgespaltenen Hexose, so daß nur die Differenz zwischen Arsenatwirkung und erneuter Phosphorylierung gemessen würde, die bei intensiver Veresterung, wie sie gerade bei Anwesenheit von am-Hexosen und Fluorid des öfteren festgestellt wurde, möglicherweise unmeßbar klein werden könnte.

Im übrigen besitzt die Arsenatreaktion auch ihre Kardinalpunkte und hat mit der Phosphatreaktion die stärkere Wirkung auf Phosphatfructose — als auf Phosphatglukosegemische gemeinsam. Ähnlich wie Arsenate wirken auch Arsenite, jedoch ist ihre Wirkung schwächer und die optimale Konzentration etwas höher.

¹ Ein analoge Wirkung des Arsenats hat MEYER (510) in Bezug auf die Muskelglycolyse beschrieben: durch Arsenatzusatz zum gereinigten Milchsäure bildenden Ferment wird die sich sonst anhäufende Hexosediphosphorsäure größtenteils aufgespalten.

Die vollständige Dephosphorylierung des Hexosediphosphats führt zum anorganischen Phosphat und zu einem Körper, den wir unter der Herrschaft gärungshemmender Agenzien wie Monohalogenensäuren und Fluorid als Fructose vorfinden. Es besteht jedoch kein Zweifel darüber, daß die isolierte n-Fructose nicht als solche im Hexosediphosphat präformiert ist, sondern vielmehr das Stabilisierungsprodukt eines labileren Körpers darstellt, indem NEUBERG schon 1913 eine am-Fructose vermutete. Dieser Vermutung scheinen nun auch die fermentchemischen Besonderheiten bei der Hexosediphosphatvergärung recht zu geben. Neuerdings haben NEUBERG u. KOBEL (634) diese Ansicht wieder in Zweifel gezogen, auf Grund der langsamen Vergärung des Hexosediphosphats. Es ist richtig, daß der Ester langsamer gärt als die stabilen Zymohexosen, aber das beruht nicht auf einer langsamen Vergärung des freigelegten Zuckers, sondern auf der langsamen Dephosphorylierung; wird diese — etwa durch Arsenat — gesteigert, so schnell auch die Gärgeschwindigkeit empor, ein Beweis, daß die Gärhemmung nicht beim Zucker, sondern doch wohl bei der Dephosphorylierung liegt. Würde bei der Dephosphorylierung wirklich, wie NEUBERG u. KOBEL annehmen, eine stabile Hexose abgespalten, so müßte diese bei der Vergärung denselben Weg wie zugesetzter Zucker nehmen, das heißt, sie müßte die Veresterung passieren. Das ist jedoch nicht der Fall, wie sich ohne Zweifel aus der sehr geringen Co-Zymasebedürftigkeit dieser Art Vergärung ergibt. MEYERHOF (525) glaubte zunächst feststellen zu können, daß Hexosediphosphat durch Muskelpräparate ganz ohne Co-Ferment nicht nur gespalten, sondern auch vergoren würde. Dieser Befund würde zum Schluß gezwungen haben, daß die aus dem Ester abgespaltene Hexose ohne Co-Enzym vergärbar sei, was gegen zahlreiche Beobachtungen bezüglich der Co-Zymasebedürftigkeit der Oxydoreduktionsvorgänge, die der vergärende Zucker ebenfalls passieren mußte, sprach. Eine Nachprüfung durch EULER u. MYRBÄCK (232) klärte den MEYERHOFschen Befund dahin auf, daß das benutzte Hexosediphosphat offenbar Co-Zymase-haltig war, und erst nach längerem Abkochen mit Apozymase keine Reaktion mehr gab. So haben sich beide Forscher dahin geeinigt, daß Hexosediphosphorsäure in „ganz Co-fermentarmer Lösung“ vergoren wird. Zweifellos ist die Co-Zymasebedürftigkeit der Hexosediphosphatvergärung viel geringer als die von stabiler Zymohexose oder auch die von ROBISON- und NEUBERG-Ester (GOTTSCHALK [302]), womit klar erwiesen ist, daß die ungestörte Dephosphorylierung der Hexosediphosphorsäure über keinen dieser beiden Ester geht, und daß die Vergärung des Di-Esters zu einer Hexose führt, die direkt vergoren wird, ohne wieder die Phosphorylierungsstufe zu passieren, die viel größere Anforderungen an den Co-Zymasegehalt stellt. Eine andere Frage freilich ist die, ob die abgespaltene Hexose nicht wenigstens einen Teilprozeß der Vergärung ohne Co-Zymase durchlaufen kann. Wenn

EULER von einer Nichtgärung der Hexosediphosphorsäure in Co-Zymase-freier Lösung spricht, so sagt er damit in Anbetracht der angewandten Methoden nur, daß die Gärung nicht bis zu den Endprodukten Alkohol und CO₂ führt. Dagegen scheinen die bedeutungsvollen NEUBERGSchen Untersuchungen über die biologische Umwandlung von Hexosediphosphat in Methylglyoxal (633) stark dafür zu sprechen, daß diese Teilreaktion ohne oder doch mit noch viel weniger Co-Zymase abläuft als die schon wenig Co-Zymase bedürftige völlige Vergärung der Hexosediphosphorsäure, denn der geglückte Nachweis des lange gesuchten Methylglyoxals beruht ja eben auf dem Kunstgriff, der Co-Zymase-freien Hefe einen Stoff zu bieten, der ohne Co-Enzym umgesetzt wird, und andererseits das Intermediärprodukt durch den Co-Zymase-Entzug vor dem weiteren Abbau zu schützen. So darf man also annehmen, daß die Hexosediphosphatvergärung bis zum Methylglyoxal in praktisch Co-Ferment-freier Lösung abläuft, und erst die oxydoreduktive Umwandlung des Methylglyoxals die Anwesenheit geringer Co-Fermentmengen notwendig macht. Unsere Darlegung gelangt daher zu dem Ergebnis, daß Hexosediphosphat ohne Co-Ferment bis zum Methylglyoxal gespalten wird, woraus zu entnehmen ist, daß die Vergärung weder an einem Mono-Ester, noch an einer stabilen Hexose angreift. Der aus der völligen Dephosphorylierung des Esters hervorgehende Zucker ist in besonderem Maße zur Gärung geeignet und bereit. Über die Struktur des Zuckers ist nichts Sicheres auszusagen¹.

Die partielle Dephosphorylierung des HARDEN-Esters.

Die oben geschilderte völlige Dephosphorylierung der HARDEN-Säure scheint in Etappen vor sich zu gehen. Es liegen eine ganze Anzahl von Untersuchungen vor, die zeigen, daß als Zwischenprodukt der Dephosphorylierung Hexosemonophosphorsäuren auftreten können. Das kann um so weniger wundern, als diese Tatsache ein Analogon in der chemischen Säurehydrolyse der Diphosphorsäure besitzt, denn wie NEUBERG (584) darlegen konnte, entsteht hierbei aus dem Di-Ester die NEUBERGSche Monophosphorsäure. Die beiden Phosphorsäuregruppen haften also ungleich fest an der Hexose; wie auch bei der Phenylhydrazin-Reaktion spaltet die am 1. C-Atom hängende Phosphorsäure besonders leicht ab; dabei kann unter Umständen auch die zweite Phosphorsäuregruppe etwas beweglicher werden, so daß nicht immer ein Monoester mit der Phosphatgruppe am 6. C-Atom (wie der NEUBERG-Ester) entstehen muß. Hierbei verhalten sich offensichtlich die verschiedenen Fermentpräparate verschieden. Takadiastase (aus *Aspergillus oryzae*) enthält nach NEUBERG u. LEIBOWITZ (623, 620) auch eine Phosphatase, welche imstande ist, aus dem HARDENSchen Di-Ester ein Phosphat abzuspalten, wobei als

¹ Um eine mit der aus der Polysaccharidspaltung hervorgehenden identische am-Hexose kann es sich dabei nicht handeln, da die letzteren nicht direkt vergärbar sind, sondern erst die Phosphorylierung durchlaufen müssen. (Vgl. auch NEUBERG u. KOBEL [615]).

Restkörper die NEUBERGSche Säure zurückbleibt. Dieselben Autoren (621) erreichten dann wenig später ein ähnliches Ergebnis mit Hefepreparaten, freilich nicht ohne Anwendung eines Kunstgriffes, denn im allgemeinen finden sich in Hefegäransätzen mit Hexosediphosphat keine Monoester, weil diese rascher abgebaut werden als das Diphosphat gespalten wird (NEUBERG u. KOBEL [615, 617]). Durch Behandlung der Hefe mit Toluol oder Chloroform wird jedoch dieses Abbauverhältnis zuungunsten des Monoesters verschoben, so daß er jetzt liegenbleibt. Er wurde als ein Gemisch von ROBISON- und NEUBERG-Ester identifiziert.

Auch tierische Phosphatase scheint ähnlich zu wirken. Bricht man die Dephosphorylierung von Diphosphat durch Pferdenierenphosphatase ab, wenn etwa die Hälfte des im Diphosphat investierten PO_4 -Gehalts als freies Phosphat nachweisbar wird, so läßt sich nach NEUBERG-LEIBOWITZ (619, 620, 621) ein Monoester isolieren, der ein ziemlich reiner ROBISON-Ester ist; das ist auch insofern interessant, als hier aus dem ketosidischen Zucker der HARDEN-Säure eine Aldose wird, ein Hinweis, daß im Diphosphat kein stabiler Zucker, sondern eine labile am-Form vorzuliegen scheint, die durch die Veresterung stabilisiert wird (NEUBERG 566). Diese Zuckelumwandlung scheint nicht allen Hexosediphosphatasen im selben Maße eigen zu sein (NEUBERG-LEIBOWITZ, 623).

Takaphosphatase liefert NEUBERG-Ester,

Hefenphosphatase liefert ein Gemisch von NEUBERG- u. ROBISON-Ester,

Nierenphosphatase liefert ROBISON-Ester.

Es ist nun höchst interessant, daß der Abspaltung verschiedener Monoester auch verschiedene Phosphatasen zugrunde liegen, die sich u. a. in besonders auffälliger Weise durch ihr Verhalten gegen Arsenat unterscheiden, wie es das folgende Schema angibt (NEUBERG u. LEIBOWITZ 624):

	Wirkung von Arsenat:	Spaltprodukte:
Takaphosphatase	GERING, aber noch deutlich	NEUBERG-Ester
Hefen- „	auf fünffaches gesteigert	NEUBERG-Ester
Nieren- „	indifferent	ROBISON-Ester

Die Nierenphosphatase, welche ROBISON-Ester abspaltet, spricht also auf Arsenat nicht an, wohl aber die Takaphosphatase und stärker noch die Hefenphosphatase, die jetzt aber nur mehr NEUBERG-Ester abspaltet, während die Abspaltung von ROBISON-Ester völlig unterdrückt ist. Es können also in ein und demselben Organismus zweierlei Phosphatasen nebeneinander bestehen: eine durch Arsenat aktivierbare, welche NEUBERG-Ester liefert, und eine gegen Arsenat indifferente, die aus Hexosediphosphat ROBISON-Ester abspaltet. Nach BRUGSCH, CAHEN u. HORSTER (50) spalten auch Frisch- und Trockenmuskel-, sowie Frisch- und Trockenleberpräparate aus Hexosediphosphat ROBISON-Ester ab.

Unter dem Eindruck dieser Ergebnisse möchte man geneigt sein, den isolierten Estern die Rolle von Zwischenprodukten im Abbau der

Hexosediphosphorsäure zuzuschreiben, und könnte darin noch bestärkt werden durch die Erfahrungen TOMITAS (735) und anderer japanischer Forscher (NOGUCHI 644, TAKAHASHI 730), wonach pflanzliche und tierische Phosphatasen die erwähnten Hexosemonophosphate abbauen. Trotzdem ist es unwahrscheinlich, daß der Hexosediphosphatabbau normalerweise *über diese* Mono-Ester führt. Dies ergibt sich mit Evidenz aus dem Co-Zymase-Bedürfnis des Mono- und Di-Esterabbaues, das bei ersteren wesentlich größer ist als bei letzterem (GOTTSCHALK, [302]); die ganz Co-Ferment-armen Präparate, die nach MEYERHOF (525) und EULER u. MYRBÄCK (232) Hexosediphosphat noch abbauen, greifen NEUBERG- und ROBISON-Ester nicht mehr oder doch äußerst zögernd an, viel langsamer als der Vergärung des Diphosphats entspricht. Aus diesem Grunde können diese Ester keine normalen Zwischenprodukte im Di-Esterabbau sein. Die verschiedene Bindungsfestigkeit der beiden Phosphorsäuregruppen am Di-Ester macht aber trotzdem eine etappenweise Dephosphorylierung wahrscheinlich und auch die NEUBERG-LEIBOWITZschen Fermentversuche sprechen dafür; es wird also wohl beim Di-Esterabbau ein Monoester entstehen, aber sicherlich eine sehr labile Form, von der sich möglicherweise NEUBERG- und ROBISON-Ester als Stabilisierungsformen ableiten lassen. Ob diese Stabilisierung mit einer Isomerisierung der Hexose oder mit einer Änderung der Phosphatbindung zusammenhängt, ist heute noch nicht zu sagen. Möglicherweise kommt beides vor. Jedenfalls entsteht bei weiterer Dephosphorylierung dieser hypothetischen labilen Monoesterform dann auch ein gärbereiter Zucker, der ohne weitere Veresterung direkt zerfällt. Dagegen kommt eine Zerfallsveresterungsreaktion hierbei nicht in Frage, da sie größere Co-Zymasemengen anfordern würde. Auf Grund der dargelegten Auffassung müßte man, sofern die Hexosediphosphatvergärung über einen labilen Monoester führt, eine doppelte Zerfallsmöglichkeit dieses Esters annehmen:

1. Dephosphorylierung, und Abbau der gärbereiten Hexose,
2. Zerfallsveresterungsreaktion¹ mit erneuter Bildung von Hexosediphosphat, sofern es sich um identische Körper bei der partiellen Veresterung der am-Hexose und bei der partiellen Dephosphorylierung des Di-Esters handelt.

2. Der biochemische Abbau der Hexosemonoester.

Über die Vergärbarkeit der Hexosemonophosphorsäuren sind die Meinungen der einzelnen Forscher auf Grund abweichender Erfahrungen etwas verschieden. MEYERHOF u. LOHMANN (528) fanden, daß von Muskelextrakt nur die natürlichen Ester vergoren werden, die künstlichen Ester dagegen keine Gärung in Gang setzen können. Bei relativ geringer Konzentration (bis 0,25 vH) soll nach EULER u. MYRBÄCK (251) ROBISON-Ester im Gegensatz zu NEUBERG-Ester sogar ebenso rasch wie

¹ Siehe Kapitel D. 4.

Zucker vergoren werden. Für die Vergärung der Ester durch *Hefe* bestehen aus noch zu erörternden Gründen solch durchgreifende Unterschiede in der Vergärbarkeit zwischen natürlichen und künstlichen Hexosemonophosphorsäuren nicht. Von grundlegender Bedeutung für die Beurteilung der physiologischen Stellung der Hexosemonophosphorsäure ist die Tatsache, daß die Kinetik der Gärung dieser Stoffe derjenigen der Zuckervergärung in maßgeblichen Punkten auffallend gleicht. Vor allem zeigt auch die Hexosemonophosphatgärung die beiden Gärphasen wie die Zuckergärung: eine rasche Phosphatperiode und eine langsame Esterperiode (Abb. 3). In der ersteren verschwinden Monoester und zwar unter gleichzeitiger Aufnahme von anorganischem Phosphat aus der Lösung, wobei Milchsäure bzw. Kohlensäure und Alkohol sowie Hexosediphosphorsäure entstehen (MEYERHOF u. LOHMANN [528], NEUBERG u. LEIBOWITZ [619, 620]). Man kann also nicht annehmen, daß die Monoester ähnlich wie das Diphosphat einfach hydrolysiert werden und der entstehende Zucker der Gärung anheimfällt, denn in diesem Fall müßte das anorganische Phosphat in der Lösung zunehmen, während es in Wirklichkeit unter gleichzeitiger Bildung von Hexosediphosphorsäure abnimmt. Es findet also zweifellos noch eine Phosphorylierung statt. Diese kann keine einfache Aufladung eines zweiten Phosphatrestes auf einen Monoester sein, da in diesem Falle nur Hexosediphosphat entstehen könnte und damit die Gärung vom ersten Augenblick an eine Hexosediphosphor-

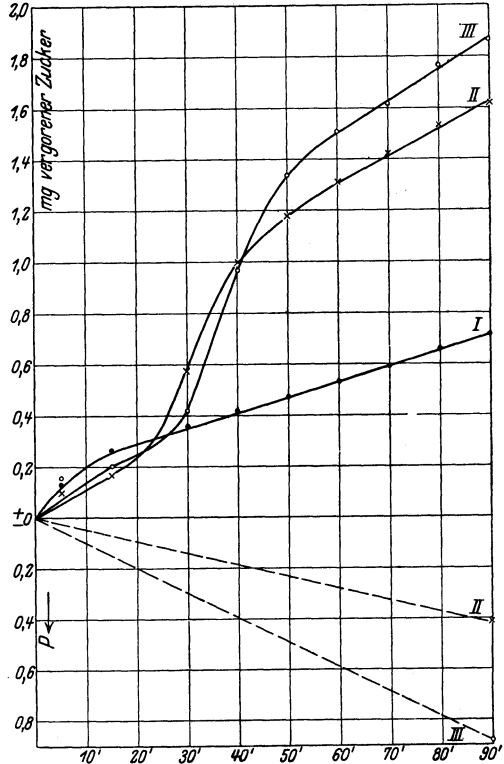


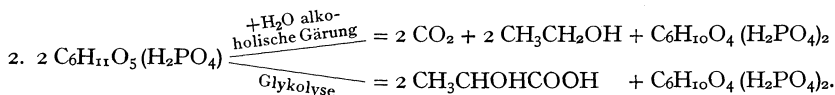
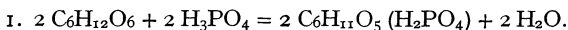
Abb. 3. Vergleich der Vergärung von HARDEN-Youngscher Säure, NEUBERGScher und ROBISONscher Säure.

I HARDEN-Youngsche Säure, II NEUBERGSche Säure, III ROBISONsche Säure.

Gestrichelt: Phosphatveresterung. Die Monoester sind in 90 Min. annähernd total umgesetzt. Der Gäranstieg der ROBISONschen Säure erfolgt etwas später als der der NEUBERGSchen. Der Gesamtumsatz ist aber etwas höher. Der Anfangsanstieg bis 10 Min. ist zum Teil auf die Druckänderung beim Einkippen des Esters zurückzuführen. (Aus Bioch. Z. 185, MEYERHOF u. LOHMANN.)

der Lösung zunehmen, während es in Wirklichkeit unter gleichzeitiger Bildung von Hexosediphosphorsäure abnimmt. Es findet also zweifellos noch eine Phosphorylierung statt. Diese kann keine einfache Aufladung eines zweiten Phosphatrestes auf einen Monoester sein, da in diesem Falle nur Hexosediphosphat entstehen könnte und damit die Gärung vom ersten Augenblick an eine Hexosediphosphor-

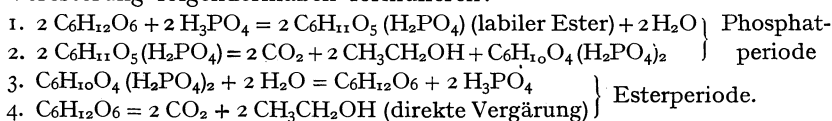
säuregärung sein müßte. Dem widerspricht aber bereits die viel höhere Gärgeschwindigkeit der Monoester solange gleichzeitig anorganisches Phosphat verschwindet. Auch die ausbleibende Wirkung von Arsenat auf die Hexosemonophosphorsäuregärung in der ersten Phase spricht gegen eine derartige Kinetik: Genau wie bei der Zuckergärung beschleunigt auch hier das Arsenat die Gärung der Monophosphate während der raschen Phosphatperiode fast gar nicht, macht sich vielmehr erst nach Verbrauch des anorganischen Phosphats bemerkbar, wobei dann der Gehalt an anorganischem Phosphat im Gegensatz zur Phosphatperiode wieder ansteigt¹. Man muß vielmehr annehmen, daß bei Monoester- und bei Zuckergärung dieselben Beziehungen zwischen Veresterung und Vergärung bestehen. Das geht aus den quantitativen Beziehungen der beiden Vorgänge hervor, die in in beiden Fällen der HARDENSchen Formulierung gehorchen. Die nächstliegende Erklärung für diese Übereinstimmung der Kinetik von Monoester- und Zuckergärung ist nun die, daß die Zuckergärung über die Monoester führt. In Übereinstimmung der HARDENSchen Formel muß man dabei annehmen, daß von zwei Molekülen Monophosphat je eines zerfällt in Kohlensäure und Alkohol bzw. in zwei Mol. Milchsäure, während das zweite Mol. Monophosphat das aus dem Zerfall des ersten Moleküls freiwerdende anorganische Phosphat aufnimmt und zu Hexosediphosphat umgewandelt wird.



Es wird also Hexose verestert und der Ester zerfällt dann unter Weiterveresterung eines Teiles desselben. MEYERHOF hat für diese Reaktion (541) den Ausdruck *Zerfallsveresterungsreaktion* eingeführt. Danach wären also Monoester die Intermediärprodukte beim Zuckerzerfall. Sind diese intermediären Gärprodukte nun identisch mit den gefundenen natürlichen Monoestern? Wir müssen diese Frage verneinen (vgl. auch RAYMOND [672], ROBISON [678]). Schon die Verschiedenartigkeit der aufgefundenen Monoester spricht gegen eine derartige Annahme. Des weiteren machten NEUBERG u. KOBEL (634) geltend, daß ihre Hefepreparate die beiden natürlichen Monoester wesentlich langsamer vergoren als Zucker, wobei zwischen ROBISON-Ester und NEUBERG-Ester kein Unterschied zu konstatieren war. Allerdings steht diese Angabe in Widerspruch mit Untersuchungen EULERS u. MYRBÄCKS (251), die eine ebenso rasche Vergärung von ROBISON-Ester wie von Glukose beobachten konnten. Nach EULERS Ansicht beruhen diese Differenzen möglicherweise auf einer Verschiedenheit des von NEUBERG

¹ Die Angaben von RAYMOND u. LEVENE (673, 674), wonach Arsenatzusatz die Vergärung aller natürlicher Phosphorester steigert, dürften mit der Ausdehnung der Versuche bis in die Diphosphatperiode zusammenhängen.

u. KOBEL einerseits, von ihm selbst und MYRBÄCK andererseits verwendeten Substrats, dessen optisches Verhalten nach NEUBERG u. KOBELS Angaben nicht mit denjenigen des ROBISON-Esters übereinstimmte. MEYERHOF (525) nimmt an, daß die natürlichen Monoester bereits stabilisierte Produkte eines labilen Monoesters darstellen, der als eigentliches Intermediärprodukt auftritt und, einem allgemeinen Verhalten von Intermediärprodukten folgend, von der unbeständigen Form sehr rasch in die stabile übergeht. Diese Theorie kann große Wahrscheinlichkeit für sich beanspruchen und vermag vor allem eine Erklärung für das Bestehen der durch die HARDENSche Gärformel gekennzeichneten Beziehungen von Phosphorylierung und Gärung zu geben, wenn man auch zugestehen muß, daß ein direkter Beweis für die Existenz eines solchen labilen Esters noch aussteht. Nach der MEYERHOFschen Theorie ließe sich also die Veresterung folgendermaßen formulieren:



Der aus der Hexosediphosphorsäure freigelegte gärbereite Zucker wird also nicht wieder, wie HARDEN annahm, in die Gleichung 1 einbezogen, sondern zerfällt direkt, ohne aufs neue eine Phosphorylierung passiert zu haben. Allerdings tritt diese Reaktion gegen diejenige in Gleichung 1 stark zurück, aber nicht weil der gärbereite Zucker langsamer zerfällt, sondern vielmehr infolge der geringen Geschwindigkeit der Reaktion 3, die indessen durch Arsenatzusatz gesteigert werden kann, wobei dann gleichzeitig auch der Vorgang der Gleichung 4 eine entsprechende Belebung erfährt¹.

Der Mechanismus der Zerfallsveresterungsreaktion ist jedoch auch heute noch recht umstritten. Die MEYERHOFsche Theorie geht von der Annahme aus, daß von zwei Monoestermolekülen das eine dephosphoryliert wird und spontan vergärt, das andere den abgespaltenen PO_4 -Rest aufnimmt und zum Di-Ester wird. Läßt sich nun eine solche Weiterveresterung von Monophosphat beweisen? Die Frage ist entscheidbar, wenn es gelingt, Phosphorylierung und Gärung bzw. Glykolyse zu trennen. Das ist in der Tat möglich: Durch Zusatz von Natriumfluorid in geeigneten Konzentrationen kann die Glykolyse im Muskel völlig, die Gärung der Hefe bis 95 vH gehemmt werden (MEYERHOF 541), ohne dadurch die Phosphorylierung zu verhindern². Dabei zeigt sich nun, daß die Reak-

¹ MEYERHOF nimmt dagegen an, daß die Hexosediphosphorsäure auch direkt, ohne vorhergehende Hydrolyse vergoren werden kann. Wir können jedoch weder in der Kinetik der HARDEN-Estergärung, noch in deren Beeinflussbarkeit durch Arsenat eine Stütze für diese Ansicht erblicken. Vgl. auch RAYMOND und LEVENE (673).

² Nach EULER und Mitarbeitern (zitiert nach MEYERHOF 1930, S. 163) soll es auch Hefen geben, die ohne gärrhemmenden Zusatz Glukose verestern ohne nachfolgende CO_2 -Bildung.

tion Monoester + Phosphat = Di-Ester „ohne die Triebkraft einer anderen Reaktion“ weiterläuft (MEYERHOF u. SURANYI 520) und der Umsatz an Monoester mit und ohne Fluorid nahezu derselbe ist. Auf andere Weise sucht EULER (189, 210) die Zerfallsveresterungsreaktion zu deuten: Auch der schwedische Autor nimmt die Entstehung einer intermediären Hexosemonophosphorsäure an, bezweifelt aber den von MEYERHOF dargelegten Mechanismus der Zerfallsveresterung. Er läßt die Hexosemonophosphorsäure vielmehr in einer Mutation oder wie NEUBERG verbessert Disproportionierung in eine PO_4 -freie und eine veresterte C_3 -Kette zerfallen.

1. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + \text{H}_3\text{PO}_4 = \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5 (\text{H}_2\text{PO}_4) + \text{H}_2\text{O}$ Phosphorylierung
2. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5 (\text{H}_2\text{PO}_4) = \text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3 + \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2 (\text{H}_2\text{PO}_4)$ Mutation
3. $2 \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2 (\text{H}_2\text{PO}_4) = \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4 (\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ Di-Esterbildung.

Als wesentlich hierbei betrachtet EULER den Umstand, daß durch die Phosphorylierung ein Körper entsteht, der in zwei andere zerfallen kann, von denen der eine energiereicher, der andere energieärmer als das halbe Glukosemolekül ist (energetische Dismutation). Chemisch tritt bei dieser Formulierung die intermediäre Bildung einer Triose hervor, sowie der Umstand, daß die Di-Esterbildung nicht durch weitere Phosphorylierung eines Monoesters, sondern durch Verkettung zweier Triosemonophosphorsäuren vor sich geht. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch RAYMOND (672), der die Hexose ebenfalls über ein Hexosemonophosphat in eine aktive Triose und ein Triosephosphat zerfallen läßt. Während die erste direkt in Alkohol + CO_2 bez. in Milchsäure übergeht, sollen vom letzteren 2 Moleküle zur HARDENSchen Hexosephosphorsäure zusammentreten. Gerade diese Annahme einer intermediären Triosebildung hat EULERS Theorie Gegner geschaffen. KOSTYTSCHEW u. JEGEROWA (415) untersuchten die Gärfähigkeit der Triosen, Dioxyazeton und Glycerinaldehyd und wiesen deren Unvergärbareit durch Hefe nach, woraus sie den Schluß zogen, daß alle Gärungstheorien, welche auf der intermediären Bildung von Triosen fußen, damit widerlegt seien. Wohl ist eine rasche Vergärung von Dioxydazeton durch *Saccharomyces Ludwigii* nachgewiesen worden (HAEHN u. GLAUBITZ 310a). Aber IWASAKI (377) hat gezeigt, daß diese Vergärung auch über eine Phosphorylierung und zwar über eine Veresterung von Hexosen führt, so daß man die Hexosen als Intermediärprodukte der Triosenvergärung bezeichnen kann, aber nicht umgekehrt (vgl. auch MEYERHOF 530a, IWASAKI [377]), sowie NEUBERG u. KOBEL 632). Unter dem Eindruck dieser neuen Befunde hat dann EULER seine Ansicht zurückgezogen. In neuester Zeit nahm der schwedische Forscher diese Theorie jedoch wieder auf, nachdem es ihm gelungen war, aus einem Gäransatz einen Phosphorsäureester von der Zusammensetzung und den Eigenschaften der Monophosphorglyzerinsäure zu isolieren (262). Auf diesen Befund baut nun EULER seine neue Theorie auf, die sich gleich-

zeitig auf interessante von NILSSON (639) festgestellte Zusammenhänge zwischen Azetaldehydreduktion und Phosphorylierung stützen.

Die Beurteilung dieser beiden verschiedenen Theorien ist dadurch außerordentlich erschwert, daß die Angaben der MEYERHOFschen und der EULERSchen Schule wie auch diejenigen anderer Autoren nicht nur in ihren theoretischen Schlußfolgerungen, sondern auch in den beobachteten experimentellen Ergebnissen stark differieren. So weichen die Angaben ROBISONS (678, 685) und EULERS u. MYRBÄCKS (251) über die Vergärbarkeit des ROBISONSchen Esters im Verhältnis zu derjenigen von Hexosen und von NEUBERG-Ester stark von den Erfahrungen NEUBERGS u. KOBELS (634) ab, wobei möglicherweise der Gehalt der Gäransätze an Co-Zymase eine Rolle spielt. Besonders kraß tritt dieser Gegensatz zwischen den Ergebnissen der beiden Schulen aber in bezug auf die Fluoridwirkung auf die Gärung und Phosphorylierung hervor.

3. Die Fluoridwirkung.

Wie bereits erwähnt, nimmt MEYERHOF als Wirkung des Fluorids neben einer Gärhemmung eine solche des Hexosediphosphatabbaues an, wobei die letztere allerdings eine etwa 10mal so hohe Fluoridkonzentration wie die Gärhemmung erfordert (MEYERHOF 525). Der Nachweis der Hexosediphosphorsäure ist dabei im allgemeinen ein indirekter (p_H -Verschiebung und Wirkung von Arsenatzusatz). Diesen MEYERHOFschen Beobachtungen über eine Anhäufung von Hexosediphosphat unter dem Einfluß von Fluorid entsprechen auch die neueren Angaben von EMBDEN und Mitarbeitern (EMBDEN u. JOST 107; EMBDEN, JOST u. LEHNARTZ 115), wonach die im lebensfrischen Muskel vorgefundene Hexosemonophosphorsäure (EMBDEN-Ester) unter der Fluoridwirkung in Hexosediphosphorsäure übergeht, ein Vorgang, der bemerkenswerterweise auch ohne das entquellende Fluorid bereits durch die wasserentziehende Wirkung von Kieselgur abläuft. Daher überträgt EMBDEN (105) neuerdings den Begriff Lactacidogen auf das Hexosemonophosphat. Nach den neueren Untersuchungen von G. u. G. P. EGGLETON (87, 88, 89, 90, 91, 92), MEYERHOF u. NACHMANSOHN (529, 530, 531, 533, 534, 536, 537, 553—557) über den Phosphagen-Stoffwechsel haben die EMBDENschen Angaben über den Zusammenhang von Hexosephosphat-Stoffwechsel und Milchsäurebildung eine Komplikation erfahren, die es rechtfertigen würde, den Begriff Lactacidogen ganz zu streichen (LOHMANN 486, 487). Nach LOHMANN (480, 485) vermag sich im Muskelbrei unter dem Einfluß von Fluorid, Oxalat und Zitrat ein schwer hydrolysierbarer Ester von der Zusammensetzung $P:C = 1:3$ (LOHMANN-Ester I) zu bilden, der als biologisches Stabilisierungsprodukt des HARDEN-Esters aufzufassen ist. Nach LIPMANN u. LOHMANN (471, 472, 473) findet eine ähnliche Esterstabilisierung auch im unvergifteten aber verdünnten Muskelextrakt statt. Der resultierende „schwer hydrolysierbare Ester II“ scheint die

Stabilisierungsreihe: HARDEN-Ester — schwer hydrolysierbarer Ester I fortzusetzen. Seine chemische Zusammensetzung entspricht einer Hexosediphosphorsäure; er besitzt aber gegenüber dem natürlichen Hexosediphosphorsäure-Ester wesentlich andere Eigenschaften: Die Reduktionskraft ist stark vermindert (wahrscheinlich keine Carbonylgruppe bzw. O-Brücke mehr vorhanden), doch bleibt der Ester immerhin noch für die Phosphatasen angreifbar. So sieht die MEYERHOFsche Schule die Wirkung des Fluorids in zweifacher Änderung des Gärablaufs.

1. Soll die Desmolyse der labilen Phosphorsäureester und damit die Gärung gehemmt sein,

2. soll die Phosphorylierung in andere Bahnen gelenkt werden. Dabei schließt sich die Fluoridwirkung an andere Störungen an, wie sie z. B. durch zunehmende Strukturveränderungen im gärenden Agens hervorgerufen werden: Im *intakten* Muskel, wo die Gärungsteilprozesse noch unter der zwingenden Koordination und Regulation durch das lebende Plasma stehen, bleiben kaum Phosphorylierungsprodukte (höchstens EMBDEN-Ester in geringer Menge) liegen. Im *Muskelbrei* und *konzentrierten Muskelextrakt* dagegen tritt bereits neben wenig EMBDEN-Ester der schon stabilere HARDEN-Ester auf, während im *verdünnten Muskelextrakt* die Stabilisierung bis zum schwer hydrolysierbaren Ester II weiterläuft. Fluorid, und in ähnlicher Weise, wenn auch weniger kräftig wirkend, Oxalat und Zitrat, verschieben nun die Reihenfolge des Auftretens der verschiedenen Ester in den unterschiedlichen Gärpräparaten nach der Seite der stabilen Ester hin: Im intakten Froschmuskel tritt unter Fluoridwirkung HARDEN-Ester auf, im Muskelbrei und konzentrierten Muskelextrakt aber bereits schwer hydrolysierbare Ester; NEUBERG- und EMBDEN-Ester werden unter Phosphataufnahme in schwer hydrolysierbaren Ester umgewandelt, ebenso wie HARDEN-Ester im Hefenmazerationssaft.

Es soll mit diesen Versuchsergebnissen gezeigt werden, daß der Fluoridzusatz sich hauptsächlich in einer Stabilisierung des jeweils vorliegenden Phosphorsäureesters auswirkt.

Zu völlig anderer Auffassung über die Fluoridwirkung ist die EULERsche Schule gekommen. NILSSON (639) hat neuerdings seine Erfahrungen hierüber ausführlich dargelegt. Er stellt zunächst in Übereinstimmung mit MEYERHOF u. LOHMANN fest, daß Gärung und Glykolyse sich durch Fluoridzusatz völlig hemmen lassen, daß aber die Phosphorylierung noch weiter geht, ja unter Umständen sogar aktiviert erscheint, sofern als Gärmaterial zelleigene oder zugesetzte *Polysaccharide* vorliegen. Dagegen hemmt Fluorid die Phosphorylierung und Gärung von *Zymohexosen* im gleichen Maße, so daß hier diese beiden Vorgänge durch Fluoridzusatz nicht getrennt werden können. Der Grund für dieses verschiedene Verhalten der Polysaccharide und der stabilen Hexosen ist bei der nachfolgenden Darstellung der Veresterung angegeben. Bei völliger

Aufhebung der Gärung durch Fluorid kann also eine noch zu beobachtende Phosphorylierung nur auf Kosten von Polysacchariden gespeist werden. Daher ergeben sich auch in Anwesenheit von Natriumfluorid enge Beziehungen zwischen der Phosphorylierung und der Eigengärung: Hefen ohne Eigengärung phosphorylieren nach Fluoridzusatz nicht mehr, im Gegensatz zum Hefepräparat mit lebhafter Eigengärung, die gewöhnlich auf dessen Gehalt an Glykogen zurückzuführen ist. Andererseits wird diese Eigenphosphorylierung in Anwesenheit von Fluorid durch Glukosezusatz nicht gesteigert, sondern eher gehemmt. Es ist nun sehr bedeutungsvoll, daß die Eigenphosphorylierung nach NILSSON ohne Co-Zymase vor sich geht. Sein Apozymase-Präparat phosphorylierte in Fluoridgegenwart ebenso wie das komplette Ferment, und Co-Zymase-Zusatz (gereinigtes Präparat) ergab keine Steigerung der Phosphorylierung. Co-Zymaseentzug und Fluorid verhindern die Gärung und Phosphorylierung der Glukose, während das Glykogen ohne Co-Zymase und in Anwesenheit von Fluorid wenigstens noch phosphoryliert wird. Nun ist es sicher, daß das Glykogen erst nach Hydrolyse in die einfachen Zucker der Phosphorylierung unterliegt. Man muß also annehmen, daß bei Glykogen-Hydrolyse andere Zucker entstehen als die stabilen Hexosen und zwar Zucker, die offenbar der Veresterung durch Phosphorsäure leichter zugänglich sind, als die Gleichgewichtshexosen, worauf bei der Veresterung der Hexosen noch zurückzukommen sein wird. Welcher Ester entsteht nun unter der Einwirkung des Fluorids bei völlig unterbundener Gärung? Nach MEYERHOF müßte man eigentlich den Hexosediphosphorsäureester erwarten, da die ohne fremde Triebkraft vor sich gehende Umwandlung der Monoester in Diester durch Natriumfluorid nicht gehemmt sein soll. Um so erstaunlicher ist nun der Befund NILSSONS, der unter den geschilderten Bedingungen etwa 99 vH des verschwundenen anorganischen Phosphats als *Monoester* wiederfand, während für die Anwesenheit von Diester keinerlei Anzeichen vorlagen. Der Monoester wurde als analysenreiner ROBISON-Ester identifiziert. Auf Grund seiner quantitativen Ausbeuten konnte nun NILSSON zeigen, daß die in der Literatur¹ beschriebenen Monophosphatbildungen in Hefeansätzen seine Ausbeuten ohne Glukosezusatz nicht überschreiten, und er schließt daraus, daß überall da, wo Hexosemonophosphat isoliert wurde, dieser Ester aus den Reservekohlenhydraten entstanden ist. Die Möglichkeit der Bildung desselben Esters aus stabilen Hexosen schließt zwar NILSSON nicht aus, hält die Wahrscheinlichkeit hierfür hinsichtlich der Glukose jedoch für gering.

Die Anhäufung der Monophosphorsäure ist offensichtlich durch deren verhinderten weiteren Abbau infolge der Fluoridgegenwart bzw. der Co-Zymaseabwesenheit zu erklären. Fluorid wirkt bezüglich der Phosphorylierung somit wie Co-Zymaseentzug. Es ist daher anzunehmen, daß

¹ HARDEN u. ROBISON (335), ROBISON (678), HARDEN u. HENLEY (341), STRUYK (728), NEUBERG u. LEIBOWITZ (619—621).

das Fluorid einen Vorgang hemmt, der unter Mitwirkung von Co-Zymase abläuft. Da Fluorid die Bildung von Kohlensäure und Alkohol bzw. von Milchsäure verhindert, erscheint es wahrscheinlich, daß es sich dabei um die Hemmung der *Zerfallsveresterungsreaktion* nach MEYERHOF handelt. Der Mechanismus der Fluoridwirkung scheint im übrigen wenig geklärt zu sein: Die Fluoridwirkung setzt momentan ein, ist reversibel (LIPMANN 473), hat jedoch keine Beziehung zur Induktion und zu einer Entionisierung von Calcium und Magnesiumsalzen (MEYER 509). Die Gärungshemmung durch Fluorid wird von MEYERHOF auf Grund der LIPMANNschen Untersuchungen über die Dissoziation der Fluorfermentverbindung, die im wesentlichen mit derjenigen des Fluormethämoglobins übereinstimmt, als Reaktion mit dem eisenhaltigen Bestandteil des glykolytischen Ferments zu einem inaktiven Komplexsalz betrachtet.

NILSSON kommt also zu einer völlig andersartigen Auffassung über die Fluoridwirkung als MEYERHOF: Es wird nicht nur der Abbau von Hexosediphosphat durch das Fluorid gehemmt, vielmehr entsteht gar keine HARDEN-Säure, weil die Zerfallsveresterungsreaktion, der Übergang von Mono- in Diphosphat, also der Co-Zymase-bedürftige Teilprozeß durch Fluorid gehemmt ist. NILSSON erklärt diese Diskrepanzen in den Auffassungen mit der Anwendung indirekter, möglicherweise irreführender Methoden der Diesterbestimmung durch MEYERHOF. Zweifellos ist die eigentliche zu Kohlensäure und Alkohol führende Zerfallsveresterungsreaktion durch Fluorid aufgehoben. Wenn trotzdem eine Diphosphatbildung in Gegenwart von Fluorid stattfindet, so muß dieselbe in einer andersartigen Reaktion vor sich gehen.

Aber auch bezüglich des Chemismus der Zerfallsveresterungsreaktion kommt NILSSON zu ganz anderen Ergebnissen als MEYERHOF.

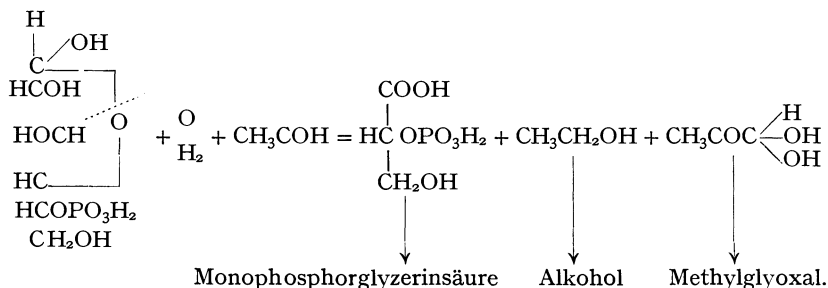
4. Der Chemismus der Zerfallsveresterungsreaktion.

NILSSON ging von der interessanten Tatsache aus, daß Hexosediphosphat imstande ist, die Fluoridhemmung der Glukosephosphorylierung zu beseitigen. Diese Erscheinung erinnerte an die bekannte Induktionsaufhebung durch Hexosediphosphorsäure (MEYERHOF [514]) und weist auch wie diese (nach eigenen Beobachtungen) deutliche Beziehungen zur Konzentration des gebotenen Hexosediphosphats auf. Dabei spielt sich in solchen Fluoridansätzen offensichtlich eine Reaktion zwischen Hexosediphosphorsäure und Glukose ab, die unter Aufnahme von Phosphat verläuft. Im Gegensatz zur Phosphorylierung der aus dem Glykogen entstehenden Zucker ist diejenige der Glukose unabhängig von der Eigen-gärung und bedarf der Co-Zymase. Diese Beobachtung wurde ergänzt durch eine andere Möglichkeit der experimentellen Beeinflussbarkeit der Induktion. Wie in dem betreffenden Kapitel über die Induktionserscheinung ausführlicher dargelegt ist, scheint die anfängliche Gärungshemmung irgendwie mit der Reaktion zwischen Phosphat und Zucker

zusammenzuhängen. (OPPENHEIMER [652], NEUBERG [580] und [583, 587, 588], HARDEN u. HENLEY [590], BOYSEN-JENSEN [591] und WETZEL [768a]) haben beobachtet, daß Ketosäuren, Azetaldehyd und eine Reihe anderer Stoffe, die chemisch recht verschieden sind, jedoch die gemeinschaftliche Eigenschaft der leichten biologischen Reduktionsfähigkeit besitzen, die Induktion aufheben, soweit es sich um die phosphatgesteigerte Gärung handelt. Nun ist bekannt, daß diese Körper, die im allgemeinen Aldehydcharakter besaßen, bei der Gärung als Wasserstoffakzeptoren fungieren und dadurch biologische Oxydationen ermöglichen können, ohne Beteiligung des Luftsauerstoffs. Es ist daher naheliegend, anzunehmen, daß auch im Verlauf der Phosphatzuckerreaktion eine solche Oxydationsreaktion mit Hilfe von Wasserstoffakzeptoren abläuft.

Zunächst konnte NILSSON [639] zeigen, daß gärkräftige Hefe den Azetaldehyd reduziert, allerdings nur in geringem Umfang im Verhältnis zur Gärung (CO_2 zu reduziertem Azetaldehyd = 30:1). In solchen Ansätzen ist die Aldehydreduktion wie die Induktionswirkung auf den Anfang der Gärung beschränkt, dann fällt sie plötzlich lange vor Verbrauch des Aldehyds ab. Setzt man dagegen der Lösung Fluorid zu, so daß die Gärung, nicht aber die Phosphorylierung gehemmt ist, so wird hierdurch die Aldehydreduktion intensiviert und erstreckt sich auf die ganze Zeit, während welcher phosphoryliert wird. Der Abbruch der Gärung erhöht somit das Ausmaß der Aldehydreduktion. Infolgedessen nimmt NILSSON an, daß bei normalem Gärablauf in der oxydationsreduktionsmäßig ausgeglichenen Reaktionskette für die Aldehydreduktion — denn um eine solche, nicht um eine Dismutation des Aldehyds handelt es sich hierbei — kein Oxydationsäquivalent liegen bleibt, wohl aber dann, wenn die Gärung bei weitgehender Phosphorylierung unterdrückt ist, und zwar fallen auf 1 Molekül unterdrückte CO_2 -Ausscheidung etwa 1—2 Moleküle reduzierter Azetaldehyd. Dabei tritt nun ein *neuer* Phosphorsäureester auf, der in seiner Zusammensetzung und seinen Eigenschaften auf *Monophosphoreglyzerinsäure* hinweist. Den Zusammenhang zwischen Aldehydreduktion und Monophosphorglyzerinsäurebildung deutet NILSSON wie folgt: Der Fluoridzusatz hemmt — wie oben angedeutet — die Zerfallsveresterungsreaktion des intermediär entstandenen Monophosphats, so daß die Bildung von Hexosediphosphat ausbleibt. Mit dem infolgedessen liegenbleibenden Monophosphat reagiert nun Aldehyd in einer Oxydoreduktion, wobei der Aldehyd reduziert, das Monophosphat aber zwischen dem 3. und 4. C-Atom gespalten und der eine phosphorylierte Teil oxydiert wird. Dabei verweist EULER auf die Untersuchungen von OHLE u. NEUSCHELLER (646), wonach durch die Einführung saurer Radikale in die OH-Gruppen eines Zuckers die Stabilität des Lactonringes verringert und die Tendenz zur Aufspaltung der C-Kette zwischen dem 3. und 4. C-Atom gesteigert wird. Es wäre wohl denkbar, daß die Bedeutung der Phosphorylierung für den biologischen Zucker-

abbau überhaupt in einer derartigen Beeinflussung der Zuckerstabilität läge.

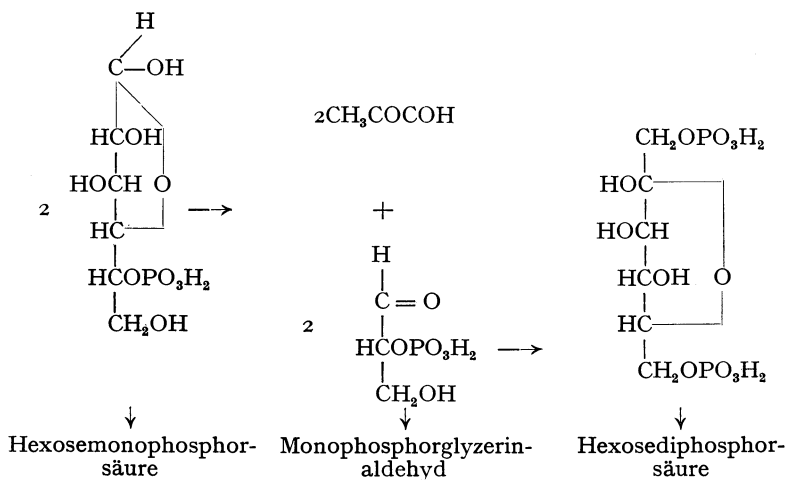


Die Phosphorglycerinsäure tritt damit nicht zum ersten Male in der Diskussion über den biologischen Kohlehydrat-Stoffwechsel auf. Bereits 1925 hat GREENWALD (307) eine Diphosphorglycerinsäure aus dem Blut isoliert und JOST (365) weist dieser Phosphorsäureverbindung etwa 75—80 vH des „säurelöslichen Phosphoresters“ im Blut zu. Damit stimmte eine Erfahrung KAY u. ROBISONS (380, 381) überein, wonach Knochenphosphatase nur 18—36 vH der säurelöslichen organischen Phosphorester zu spalten vermag, entsprechend dem Anteil an Hexosephosphorsäuren und Glycerinphosphorsäure (ROBISON [679]). Über die Synthese des Glycerinsäurediphosphats entwickelte JOST (a. a. O.) eine Theorie, welche ebenfalls vom Monophosphorglycerinaldehyd ausgeht, der weiter phosphoryliert werden soll zum Diphosphorglycerinaldehyd und dann in einer dismutativen Oxydoreduktion mit Monophosphorglycerinaldehyd reagiert, wobei als Reduktionsprodukt die Glycerinmonophosphorsäure und als Oxydationsprodukt die Diphosphorglycerinsäure gebildet werden soll. Das Wesentliche für unser Interesse liegt in der Annahme eines intermediären Auftretens von Monophosphorglycerinaldehyd und dessen dismutativer Weiterverarbeitung. Von dem Reduktionsprodukt der oxydoreduktiven Reaktion, der Glycerinphosphorsäure, wurde im Blut freilich nichts gefunden, was aber in Anbetracht der im Blut anwesenden Glycerinphosphatase nicht weiter verwunderlich ist, gegen die sich andererseits die Phosphorglycerinsäure als stabil erwies.

Wir erinnern uns hierbei, daß auch BOYLAND (45) im Anfangsstadium der Phosphatgärung eine CO_2 -Hemmung bzw. einen Phosphorylierungsüberschuß und zwar bemerkenswerterweise unter Methylglyoxalanhäufung beobachten konnte, und daß Azetataldehydzusatz die Differenz zwischen ausgeschiedener CO_2 und Phosphorylierung noch vergrößerte. Seine Beobachtungen decken sich in diesen Punkten durchaus mit denen NILSSONS.

Auf Grund dieser bedeutsamen Ergebnisse NILSSONS läßt nun EULER neuerdings die Zerfallsveresterungsreaktion ebenfalls über C_3 -Körper

gehen; dabei soll die Monophosphorsäure wie oben dargelegt zwischen dem 3. und 4. C-Atom auseinanderbrechen, aber der phosphorylierte Teil werde in Ermangelung eines geeigneten H-Akzeptors nun nicht oxydiert, es bilde sich statt der Monophosphorglyzerinsäure der entsprechende Aldehyd, der Monophosphorglyzerinaldehyd, von dem zwei Moleküle zu Hexosediphosphorsäure kondensiert werden sollen.



In diesem Zusammenhang erweckt eine Mitteilung von VIRTANEN u. TIKKA (759) unser Interesse, die auf der Tatsache fußt, daß Trockenmaterial von *Bac. casei* ϵ aus Glukose nur etwa 50 vH der möglichen Menge an Milchsäure bildet; dieser Erscheinung liegen ähnliche Ursachen zugrunde, wie der Zweiphasigkeit der Glukose-Phosphatgärung der Hefe: es kann intermediär ein Monoester isoliert werden, der mit ROBISON-Ester identisch zu sein scheint, der aber im weiteren Verlaufe der Trockenbakteriengärung dann in einer Art Zerfallsveresterungsreaktion hälftig in Milchsäure und zwei neue stabile Ester zerfällt, von denen der eine ein Oxydations-, der andere ein Reduktionsprodukt der Hexose zu sein scheint, so daß man ihre Entstehung einer Oxydoreduktion zuschreiben muß, was sich mit EULERS Intentionen durchaus decken würde.

Die Ähnlichkeit mit dem Phosphorylierungsstoffwechsel der Hefe wird noch dadurch erhöht, daß der eine der beiden stabilen Ester ein Disaccharidester ist, wie das auch NEUBERG u. LEIBOWITZ (628) in Hexosediphosphorsäure-Gäransätzen und ROBISON u. MORGAN (684) auf Fructose haben beobachten können. Auch RAYMOND (673) nimmt die intermediäre Bildung einer Hexosemonophosphorsäure an, die dann in eine sehr reaktionsfähige mit den bekannten stabilen Isomeren nicht übereinstimmende Triose + Triosephosphorsäure zerfällt, wonach erstere nach dem NEUBERGSchen Schema zerfällt, letztere dagegen zu Hexose-

diphosphorsäure zusammentritt. Ähnliche Anschauungen entwickelten auch KLUYVER u. STRUYK (392).

Gegen diese Formulierungen wenden KOSTYTSCHEW u. JEGEROWA (415) sowie LEBEDEW (452) ein, daß stabile Triosen durch Hefe nicht vergoren werden. Aber die Erfahrungen mit der Vergärbarkeit des stabilen Methylglyoxals sollten bezüglich derartiger Schlußfolgerungen zur Vorsicht mahnen. Der andere Einwand, daß bisher keine Triosemonophosphorsäure in der Hefe gefunden wurde, scheint durch die Untersuchungen von EULER-NILSSON überholt zu sein (262). Überdies mag bemerkt sein, daß die weitverbreitete Glycero-Phosphatase von NEUBERG u. KARCZAG (565) erstmals in Saccharomyceten entdeckt wurde, während ALWALL (11) über eine in pflanzlichen und tierischen Organismen weitverbreitete Glyzerinphosphorsäure-Dehydrase berichtet.

Das Methylglyoxal wird nun, wie später ausführlich zu belegen sein wird, dismutiert zu CO_2 und Alkohol bzw. zu Milchsäure, die Hexosediphosphorsäure dagegen wie beschrieben aufgebaut.

Man wird dieser Theorie eine ernsthafte Beachtung nicht versagen können, weil sie auf gewichtigen experimentellen Befunden aufgebaut wurde, und eine ganze Anzahl von gärungsphysiologischen Tatsachen dem Verständnis näherbringt, die bisher einer Erklärung nicht zugänglich erschienen, u. a. auch die Erscheinung der Induktion und die damit zusammenhängenden, zum Teil lange bekannten Befunde:

1. daß Azetaldehyd nur die phosphatgesteigerte Gärung aktiviert, auf die phosphatfreien Gäransätze dagegen ohne Einfluß bleibt;

2. daß andere H_2 -Akzeptoren in ähnlicher Weise wie Azetaldehyd wirken, auch dann, wenn sie selbst nicht wie Aldehyd als intermediäres Gärprodukt im Gärprozeß selbst eine Rolle spielen;

3. daß die sogenannte Induktion mit Entstehung oder Zugabe von Hexosediphosphat, d. i. dem Körper behoben wird, dessen Entstehung eben durch die Aldehyd Gegenwart gewährleistet sein soll.

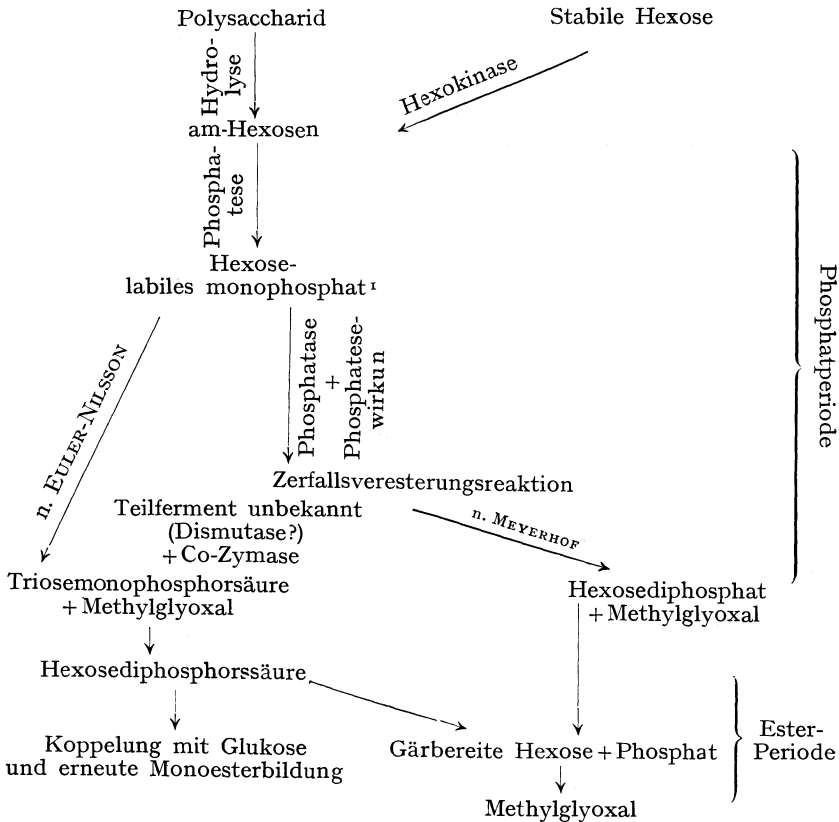
Da nun die isolierten Gärungsmonophosphorsäuren selbst eine Induktion besitzen, darf angenommen werden, daß der induktaufhebende Stoff im normalen Gärungsfall erst nach der Zerfallsveresterungsreaktion entsteht. Nun wurde allerdings angegeben, daß sowohl die natürlichen Monoester wie auch künstliche Monophosphorsäuren z. B. die Glukosemonophosphorsäure nach NEUBERG u. SABETAY (609) ferner die Rohrzuckermonophosphorsäure nach NEUBERG u. POLLAK (562, 563), sowie eine weitere künstliche Zucker-Phosphorsäure, die nicht genau identifiziert wurde, die Induktion selbst aufheben. Es wäre jedoch denkbar, daß diese Ester mit Spuren von Hexosediphosphat verunreinigt gewesen wären, und nach MEYERHOF genügen ja bereits sehr geringe Mengen von Hexosediphosphorsäure, um die Induktion aufzuheben, oder doch die Aktivierungszeit zu verkürzen.

Im Gegensatz zu NEUBERG und zu einer Angabe STRUYKS (728)

gibt MYRBÄCK (551) an, daß die Vergärung von ROBISON-Ester eine deutliche Induktion aufweist, die durch Hexosediphosphat ebenso wie die Zuckerinduktion behoben wird; leider ist dabei nicht untersucht worden, ob nicht vielleicht die Monophosphatgärung nur wegen des Mangels an anorganischem PO_4 eine Induktion aufwies.

Der Kernpunkt in den abweichenden Auffassungen von EULER und NILSSON einer- und MEYERHOF andererseits liegt also darin, daß die schwedischen Forscher das Monophosphat über eine Triosephosphorsäure zerfallen und aus zwei solchen Körpern die Hexosediphosphorsäure entstehen lassen, während MEYERHOF annimmt, daß von zwei Monophosphatmolekülen eines dephosphoryliert wird und zerfällt, während das 2. Molekül den abgespaltenen PO_4 -Rest aufnimmt und zu HARDEN-Säure wird; nach MEYERHOF baut sich also der HARDEN-Ester aus einem phosphory-

IV. Phosphorylierungsschema.



¹ Entgegen seinen früheren Angaben nimmt auch EULER heute (250, 251, 253) an, daß als primäres Phosphorilierungsprodukt keine Triose- sondern eine Hexosemonophosphorsäure entsteht.

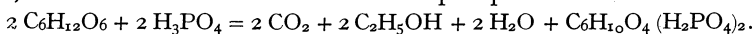
lierten Monophosphat nach EULER-NILSSON aus zwei Triosemonophosphorsäuren auf.

Nach den vorausgehenden Untersuchungen ergibt sich somit für die Reaktionen des 1. Angriffs auf die Polysaccharide und Zucker, soweit sie mit einem Eingreifen von Phosphat gekoppelt sind, das Schema auf S. 457, das keinen Anspruch auf strenge Gültigkeit in allen seinen Teilen erheben kann, aber doch dem heutigen Stand der Forschung nach meiner Ansicht am meisten zu entsprechen scheint (s. S. 457).

Neben dieser raschen Umwandlung von Hexosemonophosphat in der Zerfallsveresterungsreaktion nach MEYERHOF bzw. der gekoppelten Zerfalls-Aufbau-Reaktion nach EULER-NILSSON, scheinen Hexosemonophosphat und Monophosphorglycerinaldehyd auch noch nach einer einfachen Dephosphorylierung ähnlich wie die Hexosediphosphorsäure zerfallen zu können, jedoch verläuft diese Reaktion wesentlich langsamer als die gekoppelte Zerfallsveresterungs- bzw. Zerfalls-Aufbaureaktion. Endlich geben NEUBERG u. KOBEL (634) an, daß Hexosephosphat auch direkt vergoren werden könne. Auch bei der Dephosphorylierung des ROBISON-Esters entsteht eine Hexose und Phosphat und zwar in auffallendem Gegensatz zur Aldosenatur des ROBISON-Esters die d-Fructose (BRUGSCH, CAHEN u. HORSTER [50]).

5. Untersuchungen über die Gültigkeit der HARDENSchen Gärformeln.

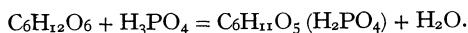
Die erste HARDENSche Gärformel besagt, daß von zwei in die Gärung einbezogenen Zuckermolekülen je eines in Alkohol und Kohlensäure zerfällt, während ein zweites zu Hexosediphosphorsäure verestert wird:



Daraus ergibt sich als CO_2 -Veresterungsquotient CO_2 : verestertem $\text{PO}_4 = 1$; und CO_2 zu gebildeter Hexosediphosphorsäure CO_2 : HARDEN-Ester = 2.

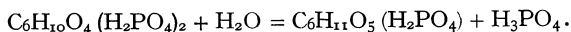
Diese Beziehung kann natürlich nur in der Phosphorylierungsphase der Gärung, also bei Zucker und Phosphatüberschuß, Geltung haben, solange die Dephosphorylierung des HARDEN-Esters quantitativ hinter der Veresterung völlig zurücktritt. Die Hydrolysierungsphase dagegen muß Störungen in diese Beziehungen bringen, da hierbei bereits verestert gewesenes PO_4 wieder abgespalten und daneben noch CO_2 und Alkohol aus dem gärbereiteten Esterzucker ohne neue Phosphorylierung entstehen kann, somit CO_2 um denselben Betrag steigt, wie verestertes P abnimmt, was in einem Quotienten $\frac{\text{CO}_2}{\text{verestertes P}} > 1$ zum Ausdruck kommt. Diese Störung läßt sich jedoch leicht umgehen durch geeignete Wahl der Versuchsbedingungen. Wesentlich komplizierter wird die Sachlage, wenn Monoester im Gärgut auftreten. Hierbei ist es nicht gleichgültig, auf welchem Wege diese Ester entstanden sind. Zwei Möglichkeiten sind im voraus gegeben:

1. Synthetische Bildung aus Hexose + Phosphat, d. h. die „normale“ Phosphorylierung bleibt auf halbem Wege stehen:



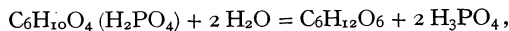
Es wird somit P verestert ohne Bildung eines CO_2 -Äquivalents $\frac{CO_2}{\text{verestertes P}}$ muß daher < 1 werden. Der Quotient $CO_2 : \text{Diester}$ wird von diesem Vorgang nicht berührt.

2. Partielle Dephosphorylierung von HARDEN-Ester:



Es entsteht somit anorganisches Phosphat, das bereits bei seiner Veresterung schon einmal ein CO_2 -Äquivalent geliefert hatte; es wird daher eine zu kleine Veresterung vorgetäuscht, und $CO_2 : \text{verestertes } PO_4$ wird > 1 ; daran ändert sich nur bezüglich des Ausmaßes der Abweichung etwas, wenn das abgespaltene PO_4 erneut in die Veresterung hineingerissen wird. Das Diphosphat nimmt entsprechend der Bildung von Monoester ab, so daß auch $CO_2 : \text{Diester} > 2$ wird.

Weiterhin kann das Diphosphat auch völlig dephosphoryliert werden:

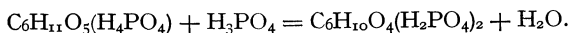


wodurch die Abweichung von (2) nur noch vergrößert erscheint, besonders dann, wenn der abgespaltene gärbereite Zucker ohne erneute Phosphorylierung direkt vergoren wird



Dabei nimmt dann CO_2 um äquimol. denselben Betrag zu, wie der veresterte P abnimmt, wodurch die Abweichung des Veresterungsquotienten von 1 ganz erheblich werden kann, und zwar liegt derselbe wesentlich über 1 bzw. 2.

3. Durch MEYERHOFS Versuche (527) ist es wahrscheinlich geworden, daß stabilisiertes Monophosphat (NEUBERG- und ROBISON-Ester) ein zweites Phosphorsäureradikal aufnehmen und sich weiterhin zu Diphosphat stabilisieren kann; das kommt dann einer Veresterung ohne CO_2 -Ausscheidung gleich



Von der Berücksichtigung der Auswirkung einer möglichen *direkten* Vergärung von labilen Monoestern soll hier bis zu deren experimentell gesichertem Beweis Abstand genommen werden (Vgl. NEUBERG u. KOBEL 634). Solange es nun nicht möglich ist, die störenden Nebenprozesse auszuschalten, wird man kaum mit einer glatten Vergärung nach dem HARDENSCHEN Schema rechnen dürfen. Es werden sich stets Abweichungen bemerkbar machen, die nach Art und Herkunft des Fermentmaterials sowie nach den Versuchsbedingungen verschieden groß sein werden, und

wenn man die hier einschlagende Literatur studiert, muß man sich fast mehr über das häufige und weitgehende Übereinstimmen des Gärablaufs mit der HARDENSchen Formulierung, als über einzelne abweichende Fälle wundern. Jedenfalls scheint mir hier der positive Befund beweiskräftiger als die Abweichung. Um auch nur einen bescheidenen Einblick in die Vorgänge, die sich in einem Gäransatz dieser Art abspielen, zu bekommen, ist eine möglichst alle Teilprozesse umfassende Bilanzanalyse nötig, eine Forderung, die zum Teil aus methodischen Gründen bisher kaum erfüllt wurde.

Welche Faktoren beeinflussen nun den Quotienten CO_2 : verestertem P?

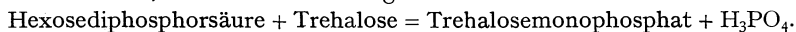
Diese Frage hängt aufs engste mit der anderen zusammen: Welche Faktoren beeinflussen die Anhäufung von Monoestern im Gärgut? In dieser Beziehung haben KLUYVER u. STRUYK (399) festgestellt, daß zunehmende Verdünnung des Hefemazerationssaftes steigende Monophosphatanhäufung bewirkte, eine Angabe, die übrigens von HARDEN u. HENLEY (343) nicht bestätigt werden konnte. Die niederländischen Autoren geben auch außerordentlich niedere Werte für CO_2 : verestertem P an, die bis auf 0,6 herabsanken, wobei große Schwankungen selbst bei ein und demselben Präparat beobachtet wurden. Demgegenüber stellen HARDEN u. HENLEY (343)¹ in einer neueren Arbeit fest, daß zwar das Verhältnis von Mono- : Diphosphat außerordentlichen Schwankungen unterworfen ist, daß aber auffallenderweise trotzdem das Verhältnis CO_2 : verestertem P eine bemerkenswerte Konstanz beibehält. Trockenhefe, die stets etwas hohe CO_2 -Werte zeigt, wies einen Veresterungsquotienten von 1,013 auf, bei Mazerationssaft lag er zwischen 0,9 und 1,02, bei Hefesaft zwischen 0,90 und 0,93. Damit stehen in guter Übereinstimmung die Angaben BOYLANDS (47), der in seinen Gäransätzen bis zu 90 vH Monophosphat in Bezug auf den veresterten P fand, und trotzdem wuch CO_2 : verestertem P kaum von 1 ab.

HARDEN (344) gibt ähnliche Fälle an: Ein Gäransatz wies 86,5 vH des veresterten P als Monophosphat auf, und ergab einen Veresterungsquotienten von 0,98; ein zweiter Gäransatz dagegen enthielt 97 vH des veresterten P als Diphosphat und sein Veresterungsquotient lag sogar tiefer, nämlich bei 0,86. Daraus ist mit Sicherheit zu entnehmen, daß die Monophosphatbildung sekundärer Natur war und ohne CO_2 -Abscheidung vor sich ging. Was die Entstehung des Monophosphats betrifft, scheint diese so wenig einheitlich wie die Ester selbst zu sein.

Neben dem ROBISON-Ester wurden in diesen Gäransätzen zum Teil erhebliche Mengen von Trehalose-Monophosphat angetroffen (ROBISON u. MORGAN [684]), ein Ester, der offenbar in genetischer Beziehung zu Hexosediphosphat steht, denn HARDEN u. HENLEY (343) haben nachweisen können, daß zwischen Hexosediphosphat und Trehalose ein

¹ Vgl. auch HARDEN u. HENLEY (340), HARDEN u. YOUNG (328, 329), HARDEN u. YOUNG (334).

echtes biochemisches Gleichgewicht besteht, das von beiden Seiten her eingestellt werden kann. Man möchte daraus schließen, daß der Trehalosemonoester durch partielle Dephosphorylierung aus HARDEN-Ester entstanden ist, etwa nach dem folgenden Schema:



Mit dieser Deutung stimmt folgender Befund

BOYLANDS (45) überein: Trockenhefe liefert stets etwas zu hohe CO_2 -Werte im Verhältnis zum veresterten P. Dabei wurde in solchen Gäransätzen Trehalosemonophosphorsäure gefunden. Diese ist, wie oben angegeben, aus Diphosphat unter Freilegung von anorganischem PO_4 entstanden, und zwar müssen anorganisches

PO_4 und Trehalosemonophosphat in äquimol. Mengen entstanden sein. Dieses anorganische PO_4 verestert nun offenbar zum zweitenmal und liefert hierbei wieder CO_2 ; somit muß $\text{CO}_2 >$ als nachweisbar verestertes PO_4 sein, und zwar um den Betrag, der dem zweimal veresterten PO_4 entspricht, was leicht an dem gleichzeitig gebildeten Trehaloseester abgeschätzt werden kann; eine diesem Ester äquivalente Menge PO_4 hat also zweimal die Veresterung passiert, und wenn man nun zu der Summe des als HARDEN- und Trehaloseester vorliegenden veresterten PO_4 noch einmal den PO_4 -Betrag, der dem Trehaloseester entspricht, addiert, also Diphosphat + 2 Trehalosemonophosphat, so stimmt diese Summe — wie aus etwa 50 Versuchen ermittelt wurde, — mit dem CO_2 -Wert völlig überein ($\text{CO}_2 : \text{verestertem } \text{PO}_4 = 0,98 - 1,02$). Die Abweichung von 1 entspricht gerade der Fehlergrenze (siehe Abb. 4). Eine solche mehrmalige Veresterung wäre nichts Neues, hat doch bereits HARDEN beobachtet (338), daß bei P-armen Gäransätzen, nach Zusatz von PO_4 eine CO_2 -Steigerung beobachtet wurde, die größer war als die mit dem PO_4 äquimolare Menge. Eine weitere Stütze erhielt diese Annahme der partiellen mehrmaligen Veresterung von P durch die Beobachtung, daß $\text{CO}_2 : \text{Diphosphat}$ häufig über dem Normalwert liegt, im Gegensatz zum Quotienten $\text{CO}_2 : \text{verestertem P}$, was ebenfalls auf partieller Dephosphorylierung des Diesters beruhen kann. Endlich ließe sich auch hier die alte Beobachtung EULERS u. JOHANSSONS (144), die neuerdings von BOYLAND (47) eine Bestätigung erfuhr, einordnen, daß zu Beginn der Gärung die Phosphorylierung der CO_2 -Bildung sogar etwas voraus-eilt. BOYLAND hat in diesem Stadium eine Anhäufung von Methylglyoxal

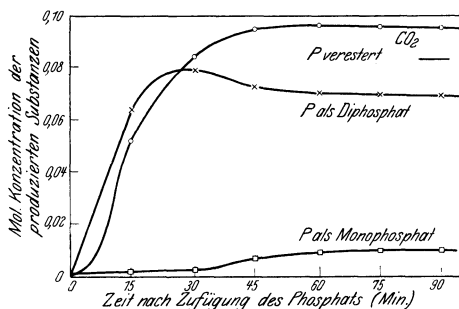


Abb. 4. Quantitative Beziehungen zwischen Phosphorylierung und Gärung. (Nach BOYLAND, Bioch. Journ. 23, 226, 1929.)

beobachten können, das offenbar der Vergärung noch entgangen war. Man konnte denken, daß die Methylglyoxalgärung entsprechend der Ansicht NEUBERGS (583) und BOYSEN-JENSENS (360) eine erhebliche Induktionszeit besitzt. Aber Azetaldehydzusatz behob den CO_2 -Mangel nicht, sondern vergrößerte ihn noch. Das ist wohl verständlich, wenn man an die neuerdings entdeckte Carboxylasehemmung durch Azetaldehyd und Methylglyoxal (WETZEL u. RUHLAND [768, 768^a]) denkt, die die CO_2 -Abspaltung aus der Brenztraubensäure verzögern mußte. Wahrscheinlich würde Hexosediphosphat, das ja mit Azetaldehyd dessen induktionsaufhebende Wirkung teilt, nicht aber seine carboxylasehemmende Eigenschaft besitzt, diese Störung nicht gegeben haben. Diese soll übrigens dadurch wieder behoben werden, daß Methylglyoxal die Veresterung hemmt (und zwar offenbar stärker als die Carboxylase) und so das Gleichgewicht zwischen Veresterung und CO_2 -Ausscheidung wieder herstellt und später sogar zugunsten der letzteren verschiebt.

Zweierlei mögen diese Darlegungen erwiesen haben:

1. Abweichungen des Quotienten CO_2 : verestertem PO_4 vom Wert 1 beweisen an und für sich noch nichts gegen die Gültigkeit der HARDENSchen Formulierung. Sie zeigen nur, daß neben der Hauptreaktion, wie sie in der 1. HARDENSchen Gleichung gekennzeichnet ist, noch andere Reaktionen einhergehen können, die aber in der Hauptsache erst an Reaktionsprodukten der HARDENSchen Formel angreifen können, so daß dieser Gleichung mindestens in einer bestimmten Gärphase reale Bedeutung zukommt.

2. Die Abweichungen des CO_2 : PO_4 -Quotienten vom Wert 1 sind selbst bei Anhäufung erheblicher Monophosphatmengen gering und können zum Teil korrigiert werden.

Die bisherigen Untersuchungen geben also in der Hauptsache eher eine Bestätigung der HARDENSchen Theorie über die quantitativen Zusammenhänge zwischen Gärung und Phosphorylierung, als einen unlösllichen Widerspruch mit derselben.

E. Die Phosphorsäure-Veresterung der Kohlehydrate als fermentativer Prozeß.

Es wäre hier die Frage zu beantworten: Welcher Art ist die Reaktion zwischen den Kohlehydraten und dem beim Gärprozeß aus der anorganischen in die organische Bindung übergehenden Phosphate, das zu der Bildung von Hexosephosphorsäuren führt?

Offensichtlich bedarf die Reaktion Kohlehydrat + Phosphat = Hexosephosphorsäure eines Katalysators, da sie unter biologischen Bedingungen nicht spontan abläuft. Man macht für das Eintreten der Reaktion im biologischen Medium ein Ferment, die *Phosphatase* verantwortlich (EULER [125], EULER u. KULLBERG [131, 132], EULER u. OHLSEN [132], EULER u. JOHANSEN [137], EULER u. FUNKE [141]). Wie bereits eingehend dargelegt worden ist, verläuft die Bildung von

Hexosediphosphat über die Monophosphatstufe, so daß sich das Schwerkraft der Veresterungsfrage auf die Bildung von Monophosphat aus Kohlehydrat + anorganischem Phosphat verschiebt. Die Versuche MEYERHOFs haben indes ergeben, daß für die Kinetik der Monophosphatbildung die Natur des vorliegenden Kohlehydrats von Bedeutung ist; insbesondere bestehen erhebliche Unterschiede der Monophosphatbildung aus Polysacchariden und den stabilen Gleichgewichts-Zymohexosen. So berichtet LAQUER (nach MACLEOD [497]), daß Glykogen die Glykolyse des phosphatgepufferten Froschmuskels bei 28° wesentlich höher steigert als α - und β -Glukose. Vgl. auch EULER u. NILSSON (219) PRINGSHEIM und Mitarbeiter (669a, 669b). Allerdings treten diese Unterschiede nur im Stoffwechsel des Muskels klar zutage, während sie in der Hefegärung zurücktreten. Da eine möglichst differenzierte Analyse der Erscheinung jedoch erwünscht ist, gehen wir in unserer Darlegung vom Muskelstoffwechsel aus, und zwar wird uns in diesem Zusammenhang nur die Phosphatperiode interessieren.

1. Die Veresterung der Polysaccharide im Muskel.

Nach MEYERHOF (541) gelingt es leicht, aus Muskelbrei das phosphorylierende Ferment zusammen mit dem glykolysierenden zu extrahieren. Dieser Extrakt ist nun allgemein sehr reich an Amylase, was für den Eintritt der Phosphorylierung von Bedeutung ist, da die Polysaccharide nur nach vorhergegangener Hydrolyse mit Phosphat reagieren können. Interessant sind die neueren Angaben von JAMASAKI (785), wonach auch ein Typus, der nach WILLSTÄTTER und Mitarbeitern (772, 774, 779) Maltose direkt vergärenden Saccaromyceten normale Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungserscheinungen aufwies. Allerdings wurden die entstandenen Hexosephosphorsäuren nicht sicher identifiziert, jedoch wiesen sie wesentliche Eigenschaften der gewöhnlichen Gärungs-Hexosemono- und Diphosphorsäuren auf. Der Nachweis der Amylasen im Muskel ist leicht zu erbringen. Wenn man den Muskelextrakt etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde auf 37° erwärmt, erlischt die Fähigkeit zur Milchsäurebildung, während die Diastase wirksam bleibt und nun Zucker anhäuft. Der Grund für das Erlöschen der Milchsäurebildung nach Erwärmen liegt in der Thermolabilität eines notwendigen Aktivators, der sich nach LOHMANN (484) als Adenylpyrophosphorsäure erwiesen hat und uns in anderem Zusammenhang noch beschäftigen wird. Auch durch Adsorption an Aluminium-Hydroxyd und nachfolgende Elution gelingt es nach MEYERHOF (541) das glykolytische Ferment des Muskels frei von Co-Ferment, von anorganischem PO_4 , Adenylphosphorsäure und Hexosephosphorsäure zu erhalten. Vgl. auch MEYER (509 u. 510). Das so gereinigte glykolytische Ferment konnte für eine Glykogen-gärung nicht durch gereinigtes Co Ferment komplettiert werden, sondern bedurfte neben diesem und anorganischem Phosphat noch der Adenylpyrophosphorsäure,

die also zweifellos ein notwendiger Gärungsaktivator der Glykogengärung des Muskels ist. Einfacher noch ist die Adenylpyrophosphorsäure durch 2stündige Dialyse bei 0° vom glykolytischen Ferment zu trennen.

Durch Fluoridzusatz in geeigneter Konzentration läßt sich bei der Glykogenverarbeitung Glykolyse und Phosphorylierung trennen, da letztere wesentlich unempfindlicher gegen Fluorid ist als der Zuckerverfall (LOHMANN [476]).

Etwas schwieriger vollzieht sich im Organismus offensichtlich der Abbau der stabilen Hexosen.

2. Phosphorylierung der stabilen Hexosen.

Die Schwierigkeiten beim Abbau dieser Hexosen liegen aller Wahrscheinlichkeit nach auf dem Wege zur Phosphorylierung der stabilen Zucker. So wissen wir aus den neuesten Untersuchungen von NILSSON (639), daß Fluorid die Phosphorylierung der Glukose völlig hemmt, während die „Eigenphosphorylierung“ auf Kosten des Reservekohlehydratgehalts der Hefe ungehemmt weiterläuft. Der Betriebsaufwand zur Phosphorylierung der stabilen Hexosen ist offenbar größer als derjenige zur Glykogenphosphorylierung. Es ist naheliegend anzunehmen, daß durch das Fluorid irgendeine Teilreaktion, welche die Hexosen zur Phosphorylierung geneigt macht, gehemmt ist. Während nämlich Hefefermentpräparate die stabilen Hexosen glatt phosphorylieren, tritt bei Verwendung von Muskelextrakt nach MEYERHOF (541) eine Komplikation ein: manche Muskelextrakte greifen Glukose kaum an, andere verlieren diese Fähigkeit nach kurzer Zeit; ein aus solchen frischen Extrakten hergestelltes *Azetonpulver* des Ferments behielt die Zuckerspaltfähigkeit dagegen wochenlang unter geeigneter Aufbewahrung bei. Das glykolytische Ferment des Muskelextrakts enthält also eine in wässriger Lösung sehr labile Komponente. Die durch den Zerfall dieser Komponente eintretende Glykolysehemmung wird jedoch sofort behoben, wenn man einen aus autolyseierter Hefe mittels Alkohol-fällung isolierten Aktivator zusetzt, der augenscheinlich in der Hefe stabil, im Muskelextrakt dagegen sehr empfindlich ist; der so abgeschiedene Aktivator ist temperaturempfindlich. Schon einminütiges Erwärmen auf 50° schwächt ihn erheblich, Alkali und Säurewirkungen zerstören ihn ebenfalls, dagegen ist er auf Eis längere Zeit haltbar. Diese letztere Eigenschaft, sowie die Thermolabilität unterscheiden den Aktivator klar von der Co-Zymase ebenso wie die fehlende Permeierfähigkeit durch Collodiummembranen. Durch Dialyse wie auch durch Ultrafiltration ist der Aktivator von Zucker und Phosphat zu trennen; damit wird eine wichtige Frage entscheidbar: Wirkt dieser Aktivator als Co-Ferment der Zymase oder als selbständiges Ferment auf einen bestimmten Teilprozeß der Glykolyse? Da sowohl Glykolyse-Ferment wie Aktivator durch Collodium nicht permeieren, lassen sich beide Körper durch eine Colodiumwand leicht ge-

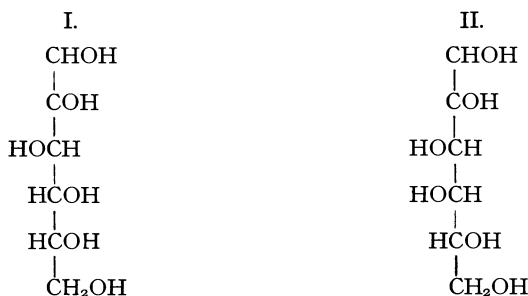
trennt halten, so daß sie auch ihre Wirkungen getrennt ausüben müssen. Wirkt nun der Aktivator als Co-Ferment der Zymase, so kann er bei der örtlichen Trennung von dieser keine Wirkung ausüben; wirkt er dagegen selbständig, so ist auch für diesen Fall eine Wirkung zu erwarten. Der Versuch zeigte, daß das letztere zutrifft. Noch instruktiver ist eine zweite Versuchsanstellung. Man brachte Glukose in Berührung mit dem Aktivator und ließ den Zucker durch ein Ultrafilter, das den Aktivator zurückhielt, in eine Lösung von glykolytischem Ferment und Phosphat eintropfen, wobei Milchsäurebildung beobachtet werden konnte. Das heißt also: stabiler Zucker gärt ohne den Aktivator nicht, wohl aber, wenn er einige Zeit mit dem Aktivator zusammen gewesen war. Offenbar wirkt dieser umformend auf den Zucker ein, und zwar in einer Weise, die ihn der Phosphorylierung geneigt macht. Der Aktivator arbeitet somit als ein selbständiges Ferment. Sein Entdecker MEYERHOF (523) hat ihm den Namen Hexokinase beigelegt (MEYERHOF u. LOHMANN [527]).

Was nun die Funktion dieser Hexokinase anbetrifft, so denkt MEYERHOF an eine Isomerisierung der stabilen n-Zucker zu den labilen am-Formen, die allein der Phosphorylierung zugänglich seien. Das vermutete Vorliegen einer am-Fructose im HARDEN-Ester gibt dieser Ansicht sehr viel Wahrscheinlichkeit, die noch durch die begründete Annahme gestützt wird, daß bei der Hydrolyse der Polysaccharide ebenfalls am-Hexosen entstehen¹. PRINGSHEIM und KUHN nehmen an, daß in den Polysacchariden diese Reaktionsformen der Hexosen bereits präformiert sind. Damit gewinnt die Stärkespeicherung für die Pflanze eine neue stoffwechselphysiologische Bedeutung, die für die Glykogenspeicherung in Leber und Muskel bereits erkannt und experimentell durch Trainingsversuche erwiesen ist. So würde es erklärlich, daß Polysaccharide ohne Hexokinase glatt vergoren werden, während die stabilen Hexosen zuvor in reaktionsfähige Isomere umgewandelt werden müssen. Auch das oben erwähnte unterschiedliche Verhalten der Polysaccharide und n-Hexosen gegen Fluorid hinsichtlich der Phosphorylierung, ließe sich danach zwanglos auf Grund einer Hexokinaseinaktivierung durch das Fluorid erklären. Da im Gegensatz hierzu die Amylase durch Fluorid nicht gehemmt wird, geht in Glykogenansätzen die Phosphorylierung auch in Fluoridgegenwart weiter. Neben der Zerfallsveresterung- bzw. Zerfallsaufbaureaktion würde demnach also auch die Hexokinasetätigkeit durch Fluorid unterbunden.

Zur Hexosenmonophosphatbildung bedarf es also einer Aktivierung der stabilen Gleichgewichtshexose durch die Hexokinase. Bei der Bildung des Diphosphats in der „Zerfallsveresterungsreaktion“ nimmt MEYERHOF (541) an, daß nur das von einem Monophosphatmolekül abgespaltene Phosphat auf ein zweites Monophosphatmolekül „über-

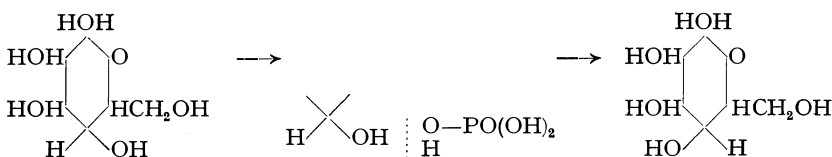
¹ Vgl. auch EULER u. NILSSON (219), PRINGSHEIM u. KOLODNY 669a, PRINGSHEIM und LEIBOWITZ 669b, NEUBERG u. KOBEL (615).

springen“ kann, im Gegensatz zum zugesetzten anorganischen Phosphat. Geht der Bildung des *Monoesters* also eine *Hexose-Aktivierung* voraus, so bedarf es zur *Di-Esterbildung* einer *Phosphat-Aktivierung*. Doch konnte diese letztere Annahme nicht immer bestätigt werden (NILSSON [639]). Erwähnt mag noch werden, daß nicht gärfähige Hexosen durch die Hexokinase nicht in gärfähige Zucker umgewandelt werden können, dazu bedarf es vielmehr einer augenscheinlich durch die lebende Substanz bewirkten Adaptierung. Hieraus möchte man schließen, daß die Umwandlung der *n-Zymohexosen* an der Enolform der Zucker ansetzt, die für Glukose, Fructose und Mannose übereinstimmt, dagegen bei der Galaktose abweicht.



Enolform von Glukose, Fructose und Mannose. Enolform der Galaktose.

Dagegen gibt ONSLOW (648) an, daß in Pflanzen durch die Phosphorylierung eine Umwandlung von Glukose in Galaktose beobachtet worden sei, entsprechend der WALDENSCHEN Umkehrung.



Bezüglich der Kinetik stimmt die Muskelextrakt-Glykolyse der *n-Zucker* in Gegenwart von Hexokinase mit der Spaltung der Reservekohlehydrate und der Hefegärung völlig überein.

Auffallend dagegen bleibt die geringe Stabilität der Hexokinase im Muskelextrakt wie auch die Thermolabilität des isolierten Ferments gegenüber der Beständigkeit im Mazerationssaft der Hefe, eine Erscheinung, die übrigens im Verhalten der Adenylpyrophosphorsäure eine Parallele hat.

Nun könnte man noch die Frage erheben, ob denn zur Phosphorylierung der *am-Hexosen* überhaupt noch eine Fermentmitwirkung notwendig ist, oder ob die *am-Hexosen* nicht spontan mit dem anorganischen Phosphat reagieren. Die Fermentbeteiligung scheint durch zwei Befunde hinreichend verbürgt:

1. bewirken Amylasen allein in glykogen- und phosphathaltigen Lösungen keine Phosphorylierung und

2. phosphorylieren am-Hexosen in Abwesenheit des glykolytischen Ferments bzw. der Apozymase weder in Gegenwart noch in Abwesenheit von Fluorid.

Die Phosphorylierung der am-Hexosen ist somit ein enzymatischer Vorgang; das wirksame Teilferment wird als Phosphatase bezeichnet, und zwar wollen wir den Begriff der Phosphatase beschränken auf die Katalyse der *Monophosphat*bildung aus am-Hexosen und anorganischem Phosphat. Zu dieser Reaktion bedarf nach den Untersuchungen NILSSONS das Ferment keiner Co-Enzyme, im Gegensatz zur Hexosediphosphatbildung, bzw. des Reaktionskomplexes, der mit diesem Vorgang gekoppelt ist.

3. Die Mitwirkung der Co-Zymase bei der Phosphorylierung.

Bereits die Versuche HARDENS u. YOUNGS (324) hatten ergeben, daß eine Gärung ohne Co-Ferment nicht möglich ist. EULER u. MYRBÄCK (184) sowie NEUBERG u. GOTTSCHALK (296, 607) konnten dann später nachweisen, daß bei Dauerpräparaten von ober- und untergärer Hefe auch der die Gärung einleitende Phosphorylierungsprozeß in zuckerphosphathaltigen Lösungen nicht ohne Co-Enzym eintreten kann. Ausgewaschene Azetonhefe besitzt keine Phosphorylierungsfähigkeit mehr, gegen stabile Hexosen, gewinnt sie jedoch nach Zusatz von Hefekochsaft wieder zurück. Trockenpräparate aus obergärigen Hefen besitzen an und für sich schon minimale Phosphorylierungskraft, obwohl ihr Co-Enzym durch Auswaschen nicht extrahiert wird. Offenbar jedoch wird das Co-Ferment hier beim Trocknen zerstört oder aber es gelangt in diesen Organismen nicht an die Stelle der Phosphorylierungsphase, dagegen gewinnt auch die getrocknete Oberhefe ihre Phosphorylierungsfähigkeit wieder, wenn ihr Extrakt aus Unterhefe zugesetzt wird. Im Jahre 1924 wiesen dann EULER u. MYRBÄCK (184) nach, daß Apozymase unter steigendem Zusatz von gereinigter Co-Zymase zunehmende Phosphorylierungsfähigkeit erlangt. NEUBERG u. GOTTSCHALK (607, 296) schlugen vor, diese Erscheinung der Phosphorylierungssteigerung Co-Zymasearmer Gärpräparate durch Co-Zymasezusatz als *Euler-Effekt* zu bezeichnen. Wenn auch in Bezug auf die Notwendigkeit des Co-Ferments zur Ermöglichung des gesamten Reaktionskomplexes der Phosphorylierung Einmütigkeit in den Auffassungen verschiedener Forscher bestand, so war man doch bis vor kurzem noch vollkommen im unklaren, an welchem der zahlreichen Teilvorgänge dieses Reaktionskomplexes das Co-Enzym beteiligt ist. Die Ansichten hierüber gingen anfangs besonders deshalb weit auseinander, weil man die Wirksamkeit des phosphorylierenden Agens vielfach nicht an der Phosphorylierung selbst, sondern an der Gärung bzw. Glykolyse gemessen hat. Die neueren Untersuchungen

gen haben uns aber belehrt, daß Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsprozesse nicht untrennbar mit Reaktionen verknüpft sind, welche zu den endgültigen Gär- bzw. Glykolyseprodukten CO_2 bzw. Milchsäure führen. Diese Erfahrung machten wohl als erste HARDEN und YOUNG bei der Dephosphorylierung und Vergärung der Hexosediphosphorsäure, als der Hexoseanteil unter bestimmten Dephosphorylierungsbedingungen nicht vergoren wurde und aus diesem Grunde isoliert werden konnte. Später hat man im Na-Fluorid in geeigneter Konzentration geboten ein sehr bequemes Mittel gefunden, die Phosphorylierung und Gärung zu trennen und die Teilvorgänge weiter zu analysieren. EULER u. MYRBÄCK (232) und GOTTSCHALK (302) wiesen im Gegensatz zu MEYERHOFS Angaben nach, daß die Vergärung von Hexosediphosphat zwar nicht ohne Co-Enzym vor sich geht, jedoch nur sehr kleine Mengen davon beanspruchte, während die Dephosphorylierung dieser Hexosephosphorsäure ganz ohne Co-Ferment abläuft (vgl. dagegen RAYMOND [674]). Die Wirkung des Co-Ferments wurde daher in einen vor dem Hexosediphosphorsäureabbau liegenden Teilprozeß verlegt, und da man alle der Dephosphorylierung des HARDEN-Esters vorangehenden Reaktionen an phosphorylierungsfähigen Hexosen als die einheitliche Wirkung eines Ferments, der Phosphatase zusammenfaßte, sah sich GOTTSCHALK berechtigt, die Art der Mitwirkung der Co-Zymase im 1. Angriff auf Hexosen als Komplettierung der Phosphatase zu charakterisieren, da zur Bildung von phosphorylierungsbereiten am-Hexosen aus Polysacchariden bekanntlich schon die hydrolysierenden Fermente allein genügen. Es ist bereits oben erwähnt worden, daß diese aus der Hydrolyse der Polysaccharide entstehenden Formen nicht spontan phosphoryliert werden, sondern daß ein Ferment, die Phosphatase diese Veresterung katalysiert. Gegen diese Argumentation könnte immerhin noch eingewendet werden, daß die labilen Hydrolysenprodukte der Polysaccharide eine äußerst kurze Lebensdauer besitzen und sofort nach ihrer Entstehung in stabilen Zucker transformiert werden. So findet man ja bekanntlich als Hydrolysenprodukt der Stärke nicht die Glukose, sondern die aus am-Glukosen synthetisierte stabile Maltose. Auch diesen Einwand hat GOTTSCHALK (300, 303) beseitigt durch gleichzeitige Wirkung von α - und β -Amylosen, wodurch die sekundäre Maltosebildung unterbleibt, trotzdem aber ohne Phosphatase keine Phosphorylierungsprodukte liefert.

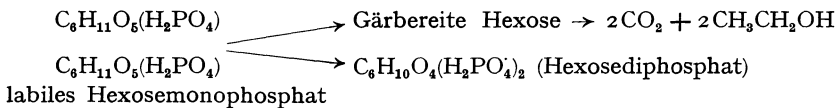
Auch das α -Glukosan geht keine spontane Phosphorylierung ein (GOTTSCHALK [301]). Die Mitwirkung des Co-Enzyms an den Reaktionen des 1. Angriffs mußte aber auf dem Wege von den am-Hexosen zu der Hexosediphosphorsäurebildung liegen. Da war es im Rahmen der herrschenden Theorie vor allem wichtig zu wissen, ob das Co-Ferment an der Phosphorylierung im engeren Sinne, d. h. am Aufbau der hypothetischen labilen Hexose-Monophosphorsäure oder aber an der Zerfallsveresterungs- bzw. Zerfallsaufbaureaktion beteiligt ist.

Zu dieser Frage erscheinen nun die neuesten Untersuchungen NILSSON (639) von bahnbrechender Bedeutung: NILSSON konnte nämlich zeigen, daß in Co-enzymfreier Hefe eine Phosphorylierung stattfinden kann. Diese steht in enger Beziehung zur Selbstgärung, wird jedoch durch Glukosezusatz nicht gefördert, sondern eher gehemmt. Die Phosphorylierung ging daher nicht auf Kosten der Glukose oder anderer stabiler Hexosen, sondern wurde vielmehr von den Reservekohlehydraten gespeist. Durch Fluoridzusatz wurde die Phosphorylierungsleistung der Apozymase nicht gehemmt, sondern sogar über 100 vH gesteigert. Dabei wurde der ROBISONsche oder doch ein diesem nahestehender Hexosemonophosphorsäureester gebildet. Die Apozymase enthält also eine Hexosemonophosphatase, und diese arbeitet ohne Co-Zymase, sofern als Kohlehydrat ein Polysaccharid vorliegt. Dagegen wird unter denselben Bedingungen n-Hexose nicht phosphoryliert; leider wurde der Versuch n-Hexose + Apozymase + MEYERHOFScher Aktivator (Hexokinase) nicht angesetzt. Gibt man dagegen der Apozymase Co-Zymase zu, so wird Glukose wie Glykogen phosphoryliert und in Abwesenheit von NaF auch vergoren; dabei wird — wie zu erwarten — in der Phosphatperiode HARDEN-Ester angehäuft.

Setzt man nun diesem kompletten Gärgemisch NaF zu, so wird die Glukosegärung und -Phosphorylierung bekanntlich völlig gehemmt, was auf eine Inaktivierung der Hexokinase hinauslaufen dürfte; dagegen läuft die Glykogenphosphorylierung weiter, liefert aber unter dem Einfluß des NaF nicht Hexosediphosphate, sondern ROBISON-Ester (Ausbeute 99 vH des veresterten PO_4). Daraus schließt nun NILSSON, daß das Fluorid die Reaktion Monoester—Diester, also die Zerfallsaufbaureaktion hemmt, so daß der Monoester liegenbleibt. Dieselbe Wirkung erzielt man nun statt durch Fluoridzugabe auch durch Entzug des Co-Ferments; es scheint somit die Tatsache gesichert, daß Co-Enzym bei der durch Fluoridgegenwart gehemmten Zerfallsveresterungsreaktion, aber nicht bei der Synthese des Monophosphats mitwirkt. Somit ist das Co-Ferment mindestens kein Monophosphatase-Co-Enzym. Mehr läßt sich jedoch zur Zeit noch nicht sagen, im Hinblick darauf, daß wir über die Fermentwirkung an der Zerfallsveresterungsreaktion ebenso wie über den Mechanismus dieses Vorganges noch so gut wie nichts wissen. EULER (189, 210) (vgl. auch EULER u. MYRBÄCK [254]) machte für diese Umsetzung eine „Mutase“ verantwortlich, als er noch an einen gekoppelten Zerfall zweier Monophosphorsäuren bei der Zerfallsveresterungsreaktion glaubte. Nach seinen neuesten Ansichten handelt es sich bei dieser Reaktion jedoch zunächst um einen Zerfall des Monophosphats in 2 C_3 -Ketten, deren Kinetik weiter noch nicht diskutiert ist, und in zweiter Linie um eine Kondensation zweier Glycerinaldehydphosphorsäuren, nach Art einer carboligatischen Kernsynthese. Eine derartige Möglichkeit eines carboligatischen Aufbaues des Hexosediphosphats aus Bruchstücken von Monophosphat

findet man übrigens auch bereits in Arbeiten von HARDEN, RAYMOND u. ROBISON diskutiert. Soviel bisher bekannt ist, geht die Azetoinbildung ebenso ohne Co-Enzymwirkung vor sich wie die carboxylatische Spaltung. Mit aller Vorsicht möchte man dann den raschen Zerfall der Hexosemonophosphate als *den* Vorgang bezeichnen, der am Co-Enzym bedürftigsten erscheint. Freilich darf nicht geaugnet werden, daß die Vergärung der stabilen Hexosen mehr Co-Enzym verlangt als die der Hexosenmonophosphorsäureester, jedoch ist infolge mangelnder Prüfung bisher die Möglichkeit einer teilweisen Aktivierung der Hexokinase durch Co-Enzym nicht völlig auszuschließen, wenn auch erwiesen ist, daß es nicht zum Eintritt der durch Hexokinase katalysierten Reaktion nötig ist. Immerhin bedürfen die Monophosphate zu ihrer Vergärung größerer Mengen Co-Enzym als die der Monoesterspaltung folgenden Oxydoreduktionen und als die Vergärung des HARDEN-Esters. Auf Grund der NILSSONSCHEN Versuche möchte man geneigt sein, dem Co-Enzym als wichtigsten Wirkungsbereich die Aktivierung der am Hexosezerfall in die C₃-Ketten beteiligten Desmolase zuzuweisen.

Schließt man sich dagegen der MEYERHOFSCHEM Theorie an, so bleibt die Frage offen, ob das Co-Enzym beim Zerfall der gärbereiten Hexose oder aber bei der Übertragung einer zweiten Phosphatgruppe auf ein Monophosphatmolekül aktivierend wirkt, während die hierbei in Tätigkeit tretende Phosphatase hierfür kaum in Betracht kommt. Die ersten beiden Möglichkeiten scheinen jedoch auch nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich zu haben:



so ergeben sich für die Mitwirkung der Co-Zymase an der Zerfallsveresterungsreaktion, wie sie MEYERHOF darstellt, drei Möglichkeiten:

1. Bei der Dephosphorylierung des einen Moleküls Monophosphat; wogegen jedoch die Wirksamkeit der Co-Zymase-freien Phosphatasen im allgemeinen spricht.

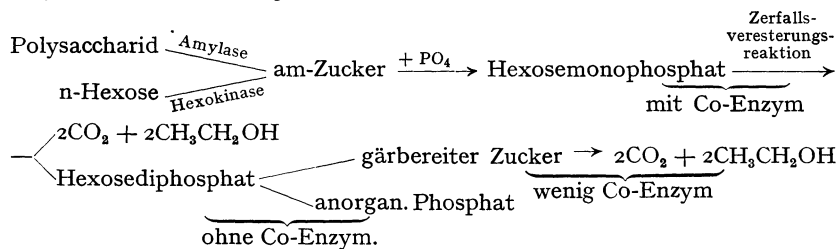
2. Beim Zerfall des aus der Dephosphorylierung des Monophosphats hervorgehenden Hexosemoleküls, der dann in anderer Weise als derjenige des aus dem Diphosphat abgespaltenen Zuckers erfolgen müßte, wofür die viel größere Zerfallsgeschwindigkeit des dephosphorylierten Monophosphatmoleküls kein Beweis ist, da der Hexosediphosphatzerfall nur durch die langsame Phosphatasewirkung verzögert ist.

3. Bei der weiteren Phosphorylierung des Monophosphats zum Diphosphat, das wegen der geringeren Haftfestigkeit der am 1. C-Atom hängenden PO₄-Gruppe wohl einen größeren Betriebsaufwand in Bezug

auf die nötige Fermentgarnitur verständlich machte, während energetisch diese Reaktion ja ohne „fremde Triebkraft“ ablaufen soll.

Man ersieht aus dem Dargelegten, daß es zwar gelungen ist, den möglichen Wirkungsbereich der Co-Zymase mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Zerfallsveresterungsreaktion einzuengen, daß aber einer weiteren Spezifizierung der Co-Zymasewirkung erst eine Analyse der Zerfallsveresterungsreaktion vorausgehen muß.

NEUBERG u. LEIBOWITZ (620) ist ja bereits die Synthese von Hexosediphosphorsäure aus ROBISON-Ester mittels Toluoltrockenhefe geglückt, eine Möglichkeit, die bereits ROBISON (678), RAYMOND (672) und KLUYVER u. STRUYK (390) diskutiert hatten. Jedoch bleibt es fraglich, ob hierbei eine mit der direkten Zerfallsveresterungsreaktion identische Umwandlung stattfand, was möglicherweise an der gleichzeitigen Bildung von Gärungs-CO₂ in äquimolekularen Mengen zu prüfen wäre. Neben dem raschen Zerfall des Monophosphats in der Zerfallsveresterungsreaktion, kann, wie oben ausgeführt wurde, noch ein offenbar der Hexosediphosphatgärung analoger Abbau des Monophosphats vor sich gehen. Hemmt man den eigentlichen Gärungsakt etwa durch Fluorid, so bleiben Hexosen, hauptsächlich Fructose liegen; man darf daraus schließen, daß auch diesem langsamen Abbau des Hexosediphosphats eine völlige Dephosphorylierung vorausgeht und eine sogenannte gärbereite Hexose entsteht, die fast ohne Co-Enzym zerfällt. Diese Hexose kann jedoch nicht identisch sein mit der am-Hexose, denn sonst müßten ja die aus Polysacchariden abgespaltenen Zucker und die durch Hexokinase umgeformten Hexosen in derselben Weise gärbar sein; es ist jedoch erwiesen, eben auf Grund der erheblichen Co-Enzymbedürftigkeit der am-Zucker-gärung im Gegensatz zur Gärung der sogenannten gärbereiten Zucker, wie sie aus der Diphosphatabspaltung hervorgehen, daß die am-Hexosen auf dem Wege ihres Zerfalls die Phosphorylierung passieren müssen, während der Hexosediphosphatzucker direkt zerfällt. Unsere Darlegungen über den ersten Angriff auf die Hexosen lassen sich somit in folgendes Schema bringen:



4. Die Phosphatasen.

Im Anschluß an die Darstellung der Phosphorylierung als Fermentprozeß scheint es angebracht, einiges Wesentliche über die Katalysatoren

der Reaktionen zwischen Zuckern und Phosphorsäure zu berichten. Wir können uns kurz fassen, da eine Bearbeitung dieser Frage durch NEUBERG u. SIMON im Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN, 4, Teil I, 616 (1927) vor kurzem erschienen ist, die nur durch einige neuere Befunde ergänzt zu werden braucht.

Nach unserer heutigen, rein auf die Wirkung basierten Einteilung der Fermente müssen wir die Phosphatasen zur großen Gruppe der Hydrolasen zählen, d. s. organische Katalysatoren, welche den unter Wasseranlagerung erfolgenden Zerfall komplizierter Verbindungen in einfache Bruchstücke beschleunigen. Die Hydrolasen, welche auf diese Weise Ester in Alkohol und Säure spalten, bezeichnet man als Esterasen, und zu dieser Gruppe zählen auch die Phosphatasen, die demzufolge Ester spalten, deren Säurekomponente die Phosphorsäure stellt. Ihre Wirkungen sind somit stets mit einer Abspaltung von Phosphorsäure verbunden. Da wir nun über hinreichend genaue und bequeme Methoden der quantitativen Bestimmung von anorganischem neben organisch gebundenem Phosphor verfügen (475, 30, 75, 275 u. a., s. Literaturübersicht), so wird im allgemeinen auf diesem Weg die Wirkung der Phosphatasen festgestellt. Wenn wir auf diese Weise auch über die quantitative Leistungsfähigkeit der Phosphatasen hinreichend unterrichtet sind, so wissen wir doch über ihre qualitativen Wirkungsbereiche leider noch sehr wenig. Die wichtige Frage der Wirkungsspezifität der Phosphatasen harrt noch ihrer Lösung. Daher ist auch die bislang getroffene Einteilung noch recht mangelhaft. Sie beruht im wesentlichen darauf, daß, wenn wir die fermentative Spaltung eines Phosphorsäureesters nachweisen können, eine entsprechende Phosphatase postulieren. Zum Glück hat man diese Charakterisierung auf die biologisch bedeutsamen Phosphorester beschränkt, sonst würde die Zahl der Phosphatasen Legion sein. Dieser schwach fundierten Einteilung zufolge ist es daher auch unsicher, ob wir wirklich so viele *verschiedene* Phosphatasen anzunehmen haben als wir spaltbare, biologisch wichtige Phosphorsäureester nachweisen können, oder ob nicht mindestens ein Teil davon identisch ist. Manche Forscher ziehen es daher vor, die betreffende Phosphatase einfach nach ihrer Herkunft aus Organen zu bezeichnen. So sprechen die Tierphysiologen heute von Knochen-, Nieren-, Muskel- usw. -phosphatasen. Das mag für bestimmte Fälle praktisch sein, aber ein allgemeiner Einteilungsgrund ist die Herkunft des Fermentes in keiner Weise; das erkennt man sofort, wenn man erfährt, daß die Phosphatasen nur wenigen Organen zu fehlen scheinen und im Pflanzen- und Tierreich gleich weit verbreitet sind. Die qualitative Identität des Betriebsstoffwechsels in den einzelnen Organen und sogar Organismen läßt im Gegenteil vermuten, daß die mit dieser Stoffwechselsphäre zusammenhängenden Phosphatasen überall dieselben sein werden.

Infolge dieser Schwierigkeiten der Einteilung ist heute eine Darstellung der Phosphatasen eher eine Beschreibung der Spaltungsvorgänge

bestimmter, biologisch bedeutsamer Phosphorsäureester als eine Charakterisierung der Fermente selbst, weil in keinem Falle feststeht, ob ein einzelnes Ferment oder eine Summe von Enzymen vorliegt, deren Aufspaltung in die einzelnen Summanden noch nicht gelungen, ja fast noch nicht versucht ist.

a) Die Glycerophosphatase.

Glycerinphosphate spielen beim Aufbau der lebenswichtigen Phosphatide eine Rolle. NEUBERG u. KARZAG (565) gelang bereits 1911 eine fermentative Spaltung dieses Esters in Glycerin und Phosphorsäure mittels Hefepreparaten. Seitdem sind aus anderen Pflanzen (NÉMEC [560, 561], AKAMATSU [7]) und auch tierischen (GROSSER u. HUSLER [308], MARTLAND u. ROBISON [499, 500, 501, 502, 503], KAY [383]) und menschlichen (FORRAI [279, 280, 281]) Organen ähnlich wirksame Extrakte gewonnen worden. Nach MARTLAND u. ROBISON (l. c.) wirkt Knochenphosphatase in ähnlicher Weise auf den Glycerinester. Für die Art der Wirksamkeit des Ferments sind die Angaben über Spaltbarkeit von Methylabkömmlingen des Phosphorsäureesters von Wichtigkeit: Monäthylphosphat wird ebenso wie das Methylglukosidphosphat gespalten, dagegen findet das Ferment keinen geeigneten Angriffspunkt mehr, wenn 2 oder 3 OH-Gruppen der Phosphorsäure mit Äthylgruppen besetzt sind, denn Diäthyl- und Triäthylphosphat werden nicht mehr gespalten. Daraus schließen MARTLAND u. ROBISON, daß das Ferment größere Affinität zum Phosphat als zum Ester oder gar zum Glycerin besitzt; sie nehmen daher bei der Dephosphorylierung eine intermediäre Phosphat-Enzymverbindung an. Den Angriffspunkt vermuten sie in den OH-Gruppen der Phosphorsäure, von denen mindestens zwei frei, also höchstens eine substituiert sein darf.

Demgegenüber haben jedoch NEUBERG u. WAGNER (614) bereits 1926 festgestellt, daß auch die Salze des sekundären Diphenylphosphorsäureesters von der Zusammensetzung $(C_6H_5O)_2 \cdot PO \cdot O$ durch Nieren- und Pilzphosphatase spaltbar sind.

Biologisch interessant, besonders im Hinblick auf die später zu diskutierenden Beziehungen der Phosphorylierungserscheinungen zu den Kohlehydratabbauprozessen im lebenden Organismus ist die Feststellung ERDTMANN'S (120, 121, 122), daß Glycerophosphatase durch Nierenmazedialysat ganz erheblich aktiviert werden kann (500—600 vH Steigerung). Der Aktivator erwies sich thermostabil und von organischer Natur; die Asche blieb unwirksam, es konnte also keine Salzwirkung vorliegen. Damit ist ein bedeutungsvolles Analogon gegeben zu der Wirkung von Arsenat auf andere Phosphatasen, dessen Bedeutung an anderer Stelle noch zu würdigen sein wird.

Fördernd auf die Nierenphosphatase wirken auch Mg-Salze, sowie Fleischextrakt, und zwar entsprechend seinem Gehalt an Mg-Salzen,

während ZnSO_4 die Phosphatase offenbar vergiftet (ERDTMANN l. c.). Hemmende Wirkung auf die Glycerophosphatase üben nach ERDTMANN auch Borat und Phosphationen aus, dagegen verhält sich das Ferment Glycerinzusätzen gegenüber ziemlich indifferent (MARTLAND u. ROBISON, l. c.). Die Inaktivierung der Phosphatasen durch Zusätze von Monohalogenensäuren wird in anderem Zusammenhang eingehend behandelt werden.

Das p_{H} -Optimum der Glycerophosphatasewirkung haben MARTLAND u. ROBISON (l. c.) bei p_{H} 8,4 bestimmt. Zwar geht die Spaltung bis etwas über p_{H} 9 noch intensiver vor sich, klingt aber rascher ab, so daß man wohl schon eine Fermentschädigung in diesem Reaktionsbereich annehmen darf. Für Glycerophosphatase der Takadiastase gibt KOBAYASHI (400) als Optimum 5,6 an. Unwirksam ist die Glycerophosphatase auf die im Blute auftretende Diphosphorglycerinsäure. Ein auf diese Verbindung eingestelltes hydrolysierendes Ferment findet sich scheinbar in größerer Aktivität nur in der Niere, wo offenbar von diesem Diester das anorganische Phosphat abgespalten wird, weshalb man diese Verbindung als wichtigste Muttersubstanz der Harnphosphate auffaßte (JOST [365]). Von erheblich größerer Bedeutung für den Kohlehydratstoffwechsel sind jedoch die von HARDEN u. YOUNG (329) entdeckten Hexosephosphatasen.

Nach den Untersuchungen japanischer Autoren (KOBAYASHI [400], KATSURA [379a], INOUE [361]) ist der Einfluß der H.-Konzentration auf die Wirksamkeit der Glycero- und anderer Phosphatasen in hohem Maß von der Substratkonzentration und ganz besonders von der Gegenwart oder Abwesenheit eines durch Kaolinadsorption entfernbaren Paralysators x abhängig.

b) Hexosediphosphatase.

Nach HARDEN u. YOUNG (329) wurde diese Phosphatase von HARDING (346) auch in Ricinussamen nachgewiesen, und bald darauf auch in Keimlingen und Blättern grüner Pflanzen (H. u. B. v. EULER [152]), sowie in Bakterien gefunden. Ihre Anwesenheit in tierischen Organen stellten EULER u. FUNKE (139), EMBDEN u. Mitarbeiter (96), HAGEMANN (318^a), TAKAHASHI (729), in menschlichen Geweben FORRAI (281) und DEMUTH (73) fest. Die Angaben über das p_{H} -Optimum lauten sehr verschieden. Vor allem gehen diese bei gereinigten (Kaolinadsorption) und Rohferment weit auseinander; für ersteres wird ein optimales p_{H} von 3—4, für letzteres je nach Herkunft des Ferments ein solches zwischen 5 und 9,4 genannt (DEMUTH l. c., ferner KAY 383).

Was nun die Kinetik der Fermentreaktion anbetrifft, so ist diese im Kapitel über den Abbau des Hexosediphosphats eingehender behandelt worden. Hier mag nur soviel erwähnt sein, daß die beiden Phos-

phatreste ungleich fest an der Hexose sitzen und daß daher wahrscheinlich das lockerer gebundene Phosphat des 1. C-Atoms zuerst abgespalten wird und der Abbau wohl aus diesem Grunde über ein Monophosphat führt. Wie im Kapitel über den Abbau der Hexosediphosphate eingehender dargelegt ist, existieren mindestens zwei Fermente derartiger Wirkung, die sich in ihrer Beeinflußbarkeit durch Arsenat, wie auch durch die Natur der abgespaltenen Monoester unterscheiden. Man wird annehmen dürfen, daß an diesem Intermediärprodukt der Dephosphorylierung (dem Hexosemonophosphat) dann dasselbe Ferment angreift, das auch die übrigen Hexosemonophosphorsäuren zerlegt.

c) Die Hexosemonophosphatase.

Auf Monoester wirksame Extrakte wurden von TOMITA (735), TAKAHASHI (730), NOGUCHI (644), HARDEN u. ROBISON (335), ROBISON und Mitarbeitern (679, 680, 681), und KAY u. ROBISON (380, 381) beschrieben.

d) Die Spezifität der Phosphatasen.

Wie bereits erwähnt, ist über den Wirkungsbereich der einzelnen Phosphatasen wenig Sicheres bekannt, weil es unklar ist, ob in dem einzelnen zur Anwendung gekommenen Fermentpräparat ein einheitliches Ferment oder aber eine ganze Garnitur von Phosphatasen zur Wirkung gekommen ist. So enthält die bekannte Takadiastase nach NEUBERG u. LEIBOWITZ (620, 621, 623, 624) ein Hexosediphosphat, nach AKAMATSU (7) einen Glycerinphosphorsäureester und Lecithin und nach NOGUCHI (644) ein Hexosemonophosphorsäure spaltendes Agens. Wenn also NEUBERG u. WAGNER (614) (vgl. auch IWATSURU [378]) zeigen konnten, daß ihr Glycerophosphatasepräparat einen außerordentlich breiten Wirkungsbereich besaß, „Die Reichweite der Phosphatase erstreckt sich also vom einfachsten Phosphorsäureester, der möglich ist, bis zu den größtmolekularen und komplizierten Vertretern dieser Gruppe“ (NEUBERG u. JACOBSON [631]), daß es fast alle untersuchten aromatischen (vgl. NEUBERG, WAGNER u. JACOBSON [622]) und aliphatischen primären und sekundären Orthophosphorsäureester, sowie Ester der Pyrophosphorsäure spaltete, so müssen wir daraus schließen, daß es entweder nur eine oder wenige Phosphatasen mit großem Wirkungsbereich, oder aber eine Unzahl verschiedener Phosphatasen mit sehr ausgeprägter Spezifität gibt. Die Frage läßt sich heute noch nicht entscheiden, jedoch spricht immerhin mehr für die erste Möglichkeit. Da wäre zunächst an die hohe Affinität des Ferments an die Phosphorsäure und an die Unempfindlichkeit der Phosphatase gegenüber der Substitution am Phosphorsäurepartner des Esters zu erinnern, und dann spricht die Tatsache, daß z. B. das Glycerophosphatasepräparat auch eine Unzahl von Phosphorsäureestern spaltet, die keinerlei biologische Bedeutung besitzen, ebenfalls

stark zugunsten einer sehr breiten Wirkungssphäre des Ferments. Immerhin haben JACOBSON u. TAPADUNCHAS (359) neuerdings festgestellt, daß auch der Wirkungsbereich der Phosphatasen auf Phosphorsäureester seine Grenzen hat.

Bereits bei der Beschreibung der biologisch wichtigen Phosphorsäureester wurde des Phosphagens gedacht, der Kreatin- und Argininphosphorsäure, deren Bedeutung für den Energiestoffwechsel des Muskels durch die Untersuchungen LUNDSGAARDS (491—493) in die vorderste Linie gestellt wurde.

Das Ferment, das diese Umsetzungen beschleunigt, ist z. Z. noch nicht näher untersucht, es steht daher noch offen, ob es sich um denselben Katalysator wie beim Ab- und Aufbau der Hexosephosphorsäuren oder um ein spezielles Muskelferment handelt. — Dieselbe Unsicherheit besteht auch noch in Bezug auf die Umsetzungen, der neuerdings in Muskeln und Hefe entdeckten Adenylpyrophosphorsäure.

NEUBERG (622) hat im Hinblick auf diese breite Wirkungssphäre der Phosphatasen die Frage aufgeworfen, ob es sich hier überhaupt noch um eine Fermentwirkung handelt. Seine bejahende Antwort konnte er überzeugend belegen durch den Nachweis, daß die Spaltung des Ortho-Phosphorsäureesters des racemischen Borneols asymmetrisch verläuft.

Wie bereits bei der Hexosediphosphatase erwähnt wurde, liegen hier als Gegenstück zu der sonst schwach ausgebildeten Spezifität möglicherweise sogar zwei Fermente vor, die am selben Substrat der Hexosediphosphorsäure angreifen, verschiedenes Verhalten gegen Arsenat zeigen und zu verschiedenen Monophosphorsäuren führen. Mit chemischen Mitteln gelang es MORGAN (543), aus Hexosediphosphorsäure 2 Methylhexosidabkömmlinge zu isolieren, eine α -Methylhexosiddiphosphorsäure mit einer Drehung von $\alpha_{\text{Hg green}}^{18} = +19,0^\circ$ und eine β -Methylhexosiddiphosphorsäure mit einem $\alpha_{\text{Hg green}}^{18} = -23^\circ$. Die letztere Komponente wurde von Knochenphosphatase rasch gespalten, leider wurde über die Spaltbarkeit der α -Komponente durch Phosphatase zunächst nichts angegeben. In einer späteren Veröffentlichung jedoch berichteten dann MORGAN u. ROBISON (544), daß durch Knochenphosphatase beide Methylhexosiddiphosphorsäuren hydrolysiert werden, so daß auch hier wieder die relative Unempfindlichkeit der Phosphatase gegenüber Änderungen an der Zuckerkomponente des Phosphorsäureesters in Erscheinung tritt.

Eine differenzierte Wirkung von Muskelphosphatase auf NEUBERG-Ester und Saccharosemonophosphorsäure konnte TOMITA feststellen. Wegen des weitverbreiteten Vorkommens einer Phosphatase, die auf den letzteren Ester einwirkt, der ja in der Natur bisher nicht nachgewiesen wurde, stellten NEUBERG u. SIMON (626) den drei biologisch bedeutsamen Phosphatasen noch eine Saccharomonophosphatase gegenüber. Man kann tatsächlich nach TOMITAS Befund mit einem gewissen Vor-

behalt der Saccharophosphatase und der Hexosemonophosphatase getrennte Existenz zuschreiben.

5. Die Phosphatase¹.

Wir wissen zwar aus oben geschilderten Versuchen, daß die Phosphorylierung das Werk eines Ferments bzw. einer Fermentgruppe ist, aber es läßt sich nicht entscheiden, ob dieser Effekt nur die synthetische Seite der Phosphatasewirkung darstellt, oder ob selbständige, von Phosphatase unabhängige Fermente vorliegen. Wohl aber gelingt es, die synthetische von der hydrolytischen Wirkung durch besondere Eingriffe zu trennen. So läßt sich nach BODNAR u. TANKO (41) das phosphorylierende Agens mit Alkohol-Äther bzw. Azeton-Äther nahezu verlustlos extrahieren, wobei gleichzeitig die Phosphatasewirksamkeit so stark vermindert erscheint, daß die Glykolyse jetzt nicht mehr wie im normalen Muskel durch die Geschwindigkeit der Phosphorylierung, sondern durch diejenige der Dephosphorylierung limitiert wird. Eine derartige Störung scheint auch als pathologische Erscheinung auftreten zu können. So stellten BODNAR u. KARELL (42) fest, daß Muskulatur B avitaminotischer Tauben wesentlich stärker phosphorylierte als die Muskulatur gesunder Tiere, während die Phosphatasewirkung unvermindert geblieben war. MARTLAND, HANSMAN u. ROBISON (499) bestätigen die Erfahrung von LAWACZECK (436), daß in den Erythrocyten das Vorherrschen von Synthese oder Hydrolyse eine Frage der H-Konzentration ist, und MARTLAND (501) präziserte diese Angaben dahin, daß bei einer Reaktion von $p_H > 7,35$ die Veresterung, bei $p_H < 7,35$ dagegen die Hydrolyse der Ester dominiere.

Eine direkte Phosphatesewirkung haben MARTLAND u. ROBISON (502) bei Zusatz von konzentrierter Phosphatlösung zu Glycerin nach Zugabe von Fermentpulver beobachtet; die Synthese erfolgte in ähnlicher Weise, wenn Glycerin durch Fructose oder Glukose ersetzt war; im Aufbau besteht somit dieselbe Mannigfaltigkeit der Wirkung nebeneinander wie bei der Hydrolyse.

Andere Methoden der Trennung von Phosphorylierungs- und Phosphatasetätigkeit beruhen auf Giftzusätzen, die die beiden Prozesse ungleich affizieren. So konnte NILSSON (639) durch Fluoridzusatz die Phosphatasewirkung so gut wie völlig aufheben, ohne die Veresterung zu hemmen. Umgekehrt läßt sich durch Zugabe von Monohalogenensäuren in geeigneter Konzentration die Phosphorylierung völlig unterbinden, ohne die Dephosphorylierung abzudrosseln. Wir müssen uns jedoch nach dem Stand unserer Kenntnisse damit begnügen, festzustellen, daß es möglich ist, die synthetische und hydrolysierende Wirkung des oder der Fermente

¹ Vgl. auch die älteren Arbeiten von EULER und Mitarbeitern (131, 132, 133, 137).

zu trennen, ohne die Frage nach der realen Existenz eines nur synthetisierenden Ferments entscheiden zu können.

F. Die Co-Zymase.

Die Wirkung der von BUCHNER entdeckten Zymase unterschied sich von derjenigen anderer bekannter Fermente vor allem durch die Reichweite ihres Eingriffs auf das Substrat, die keiner einfachen chemischen Reaktion entsprach, denn chemisch gelingt es nur schwer und auf Umwegen aus Zucker Alkohol und Kohlensäure abzuspalten, wobei natürlich die Frage offen bleibt, ob in beiden Fällen dieselbe Reaktionskette vorliegt. Derartige Erwägungen haben denn auch zu der Auffassung geführt, daß in der Zymase ein ganzer Komplex von einzelnen unter sich völlig verschiedenen Katalysatoren vorliegt, von denen jeder für sich eine bestimmte Reaktion beschleunigt. Der funktionelle Zusammenhang der Teilfermente, der diese als physiologische Einheit höherer Ordnung erscheinen läßt, liegt darin, daß ein oder alle Reaktionsprodukte des einen Teilferments einem andern als Substrat dienen, so daß vom anfänglichen Substrat, dem Zucker, eine ununterbrochene Kette von derart zusammenhängenden Prozessen zu den Endprodukten der Gärung, zu Alkohol und Kohlensäure führt. Diese Auffassung eröffnete der weiteren Erforschung der Zymasegärung nun zwei Wege:

1. Nachweis und Identifizierung der Substrate der einzelnen Teilfermente der gesamten Reaktionskette, d. h. Charakterisierung der Intermediärprodukte der Gärung,

2. eine Analyse der Zymase selbst in Bezug auf ihre Teilfermente.

Die letzten 25 Jahre standen ganz und gar im Zeichen der ersten Methode und haben zu Erfolgen geführt, die diesen Weg für den Anfang der Forschung als den richtigen und erfolgreichsten erkennen lassen. Wir werden im Kapitel über die Intermediärprodukte der Gärung eingehender über die Ergebnisse dieser Forschungen zu berichten haben. Es scheint aber fast, als ob wir heute an einem gewissen vorläufigen Ziel auf diesem Wege angelangt seien, so daß wesentliche Ergebnisse für die Aufklärung des Gärprozesses zunächst von hier aus kaum mehr zu erwarten sind, wenn auch nicht geleugnet werden soll, daß die bisherigen Erfolge noch manche wertvolle Abrundung durch Fortsetzung der vorhandenen Untersuchungen erfahren können.

Die nächste Zukunft auf dem Gebiet der Gärungsforschung wird aber wohl einer fortschreitenden Analyse der Teilfermente der Gärung selbst gehören. Dabei braucht man nicht einmal an eine örtliche Trennung der Fermente zu denken, denn solange wir die Existenz der Fermente noch aus ihren Wirkungen erschließen und charakterisieren müssen, scheint uns eine Trennung der Wirkungen der Teilfermente gleichbedeutend mit ihrer eigentlichen Isolierung. Da nach den neueren Fermentforschungen der Wirkungsbereich einzelner Fermente ein von Außenfaktoren be-

stimmt begrenzter und für einzelne Fermente verschiedener ist, läßt sich in günstigen Fällen schon durch eine bestimmte Gestaltung der Außenbedingungen eine hinreichend kontrollierbare Trennung der Wirkung einzelner Teilfermente erreichen. Im Verlauf unserer Darlegungen werden wir in der Hauptsache dieser letzteren Methode der Wirkungstrennung der Teilfermente begegnen, aber gerade der erste Schritt auf dem Wege der Zymaseanalyse wurde auf dem direkten Wege der lokalen Trennung von Teilfermenten getan. Wir danken ihm dem Altmeister der Gärungsphysiologie ARTHUR HARDEN (321, 323, 324). Ihm gelang es durch Ultrafiltration den BUCHNERSchen Hefepreßsaft in ein Filtrat und einen Rückstand zu zerlegen, die beide für sich allein gärunfähig waren, im Gemisch aber wieder Gärkraft erlangten. Die weitere Analyse von Rückstand und Filtrat führte dann zu dem folgenden Ergebnis: Der Rückstand ist thermolabil, hochmolekular und enthält die für die Gärung notwendigen Enzyme. Dieses vom Gärsubstrat (Phosphat, Hexosediphosphat, Zucker usw.) freie Carbohydrasensystem wird nach einem Vorschlag NEUBERGS als Apozymase bezeichnet.

Das Filtrat enthält neben den Resten von löslichen Gärsubstraten einen ziemlich thermostabilen Aktivator, die Co-Zymase. Später sind noch andere Trennungsmethoden, wie Dialyse, Auswaschen von Trockenhefe usw. als anwendbar gefunden worden. Die bequemste Methode zur Herstellung Co-Zymase-haltiger, apozymasefreier Präparate ist jedoch das Abkochen der Hefe, wobei sich nach unseren Erfahrungen eine vorherige Trocknung der Hefe empfiehlt (vgl. auch EULER u. MYRBÄCK [238]).

Jedoch gelingt die Trennung nicht bei allen Hefen gleich gut. Oberhefen lassen nach EULER u. MYRBÄCK (173) sowie EULER, MYRBÄCK u. NILSSON (193) im allgemeinen die Co-Zymase nicht oder nur unvollkommen auswaschen. Aber auch die Unterhefen sind dazu nicht alle in gleichem Maße geeignet. Nach FINK u. EULER (270) soll diese Eigentümlichkeit übrigens nicht rein konstitutioneller Art sein, denn Oberhefen nehmen in Bezug auf die Auswaschbarkeit der Co-Zymase den Charakter von Unterhefen an, wenn sie auf Bierwürze gezüchtet werden, und Unterhefe verhält sich bezüglich der Co-Zymaseextrahierbarkeit auf konzentrierten Rohzuckerlösungen gezüchtet wie Oberhefe (EULER, FINK u. NILSSON [217]). Auch H₂S-Behandlung der Oberhefe soll die Co-Zymase auswaschbar machen, und mittelst Glukoselösung ist es EULER u. NILSSON (222) gelungen, Co-Zymase aus obergäriger Trockenhefe auszuwaschen. Es ist daher wichtig eine zuverlässige Prüfungsmethode über das Resultat der Trennung zur Hand zu haben. Die reine Co-Zymase-freie Apozymase soll entsprechend der Zuverlässigkeit unserer Trennungsmethoden nach MYRBÄCK (551) die folgenden Eigenschaften besitzen:

1. Glukose + Phosphatlösung darf bei optimalem p_H keine CO₂-Entwicklung mit Apozymase ergeben.

2. Auch nach Aufhebung der Induktion durch Zusatz von Hexosediphosphat oder Azetaldehyd darf keine größere CO₂-Bildung einsetzen als der Zersetzung von Hexosediphosphat entspricht.

3. Apozymase, kurz mit Wasser aufgeköcht, und einige Minuten bei 80° gehalten, darf keine Co-Zymasewirkung zeigen.

4. Die Gärwirkung muß auf geeignetem Substrat nach Zusatz von gereinigtem Co-Zymasepräparat einsetzen. In sehr lang dauernden Gärversuchen zeigt jedoch scheinbar jede Apozymase Gärwirkungen von größerem oder kleinerem Ausmaß, deren Ursache jedoch im einzelnen verschieden sein kann (Infektion, Aufleben oder Vermehrung von Hefezellen usw.). Daher haben Schlüsse auf Apozymasewirkung nur solange Gültigkeit als Kontrollversuche mit Phosphatzucker und Hexosediphosphat- bzw. Azetaldehydzusatz keine Gärwirkung anzeigen.

Wenden wir uns zunächst der

Co-Zymase

zu, so entnehmen wir aus der einschlägigen Literatur, daß bis in die neueste Zeit herein nicht nur deren Natur und Wirkungsweise, sondern auch ihre Existenz stark umstritten war. Wir möchten daher das über die Co-Zymase Bekannte in die Beantwortung der drei Fragen einordnen:

1. Gibt es eine Co-Zymase?
2. Was wissen wir von ihrer chemischen Zusammensetzung und ihrem Verhalten gegen physikalische und chemische Agenzien?
3. Was lassen die vorliegenden Untersuchungen in Bezug auf ihre Wirkungsweise erkennen?

1. Die Existenz der Co-Zymase.

Die schärfsten Gegner der Annahme einer reellen Existenz der Co-Zymase scheinen neuerdings KLUYVER u. STRUYK (395, 397) zu sein¹. Sie leugnen zwar nicht die seit HARDEN u. YOUNG unzählige Male bestätigte Wirkung von ultrafiltriertem oder kurz aufgeköchtem Hefesaft auf die Apozymase, schreiben diesen Effekt jedoch ganz anderen Ursachen zu. Sie bringen die Co-Zymasewirkung mit zwei Erscheinungen der alkoholischen Gärung in Beziehung: 1. Mit der in Hefesäften und Trockenhefe häufig beobachteten anfänglichen Gärungshemmung, der sogenannten Induktion. 2. Mit der zerstörenden Wirkung einer in der Hefe vorhandenen Endotryptase auf die Zymase und die Aufhebung dieser proteolytischen Wirkung durch eine hypothetische Antiprotease. Wir werden in einem besonderen Kapitel das Induktionsphänomen zu analysieren versuchen und hier nur das zum Verständnis des Co-Enzymproblems notwendige andeuten. Bezüglich der Einzelheiten verweisen wir auf Kapitel K.

In einer Reihe von Arbeiten konnte nachgewiesen werden, daß in manchen Gäransätzen die Kohlensäurebildung erst nach einer längeren

¹ „Het begrip co-enzyme behoort uit de literatuur der alcoholische gisting te verdwijnen.“

oder kürzeren Inkubationszeit, die nach unseren Versuchen sogar über 24 Stunden hinausgehen kann, anspringt und dann rasch zu voller Stärke ansteigt (Gäranstieg nach EULER). Diese Induktionszeit kann nun durch Zusätze bestimmter Stoffe stark verkürzt, in günstigen Fällen fast ganz aufgehoben werden. Als wirksam erwiesen sich hierbei im allgemeinen reduzierende Aldehyde und Ketone, das sind Stoffe, welche im Gärungsprozeß leicht Wasserstoff anlagern, somit als Wasserstoffakzeptoren fungieren (567—578, 583). Im Zusammenhang damit dürfte die Theorie NEUBERGS (580) stehen, wonach α -Ketosäuren dem durch Dialysen inaktivierten Mazerationssaft wieder Gärkraft verleihen. In einer späteren Arbeit gibt NEUBERG (583) dann an, daß zur Komplettierung der Apozymase nicht eine einzelne Ketosäure genüge, sondern ein Gemisch mehrerer solcher Säuren erforderlich sei. Dem stimmt im ganzen auch HARDEN zu (338), hält aber die Anwesenheit von K-Ionen zur Erreichung des Co-Zymaseeffekts durch Aldehyde oder α -Ketosäuren für unentbehrlich, da sich die reinen Natriumsalze der Ketosäuren als unwirksam erwiesen, womit auch MEYERHOFS negative Ergebnisse (512) erklärt werden. So kommt HARDEN zu dem Schluß, daß das Co-Enzym hauptsächlich als Wasserstoffakzeptor wirksam sei, der den ersten abgespaltenen Gärungswasserstoff aufnimmt, damit die erste Oxydation eines Spaltprodukts ermöglicht, und so mit dieser ersten Oxydoreduktion die ganze Kettenreaktion der Gärung in Bewegung setzt. Unter dem Eindruck der MEYERHOFSchen Ergebnisse scheint NEUBERG (608) jedoch von seiner ursprünglichen Ansicht über die Co-Zymase-Natur wieder abgekommen zu sein: ein restloser Ersatz des Co-Enzyms durch Aldehyde bzw. α -Ketosäuren und Kaliumsalze ist nicht möglich. Die verschiedentlich geäußerte Ansicht, daß der Kochsaft der Hefe wegen seines Gehalts an α -Ketosäuren die Apozymase zur Gärung anrege, beruht auf einem Trugschluß. Die Apozymase enthält — wie aus eigenen Versuchen hervorgeht — selbst nach 72stündiger Dialyse gegen strömendes Wasser noch ganz erhebliche Carboxylaseaktivität, während nach dieser langen Dialyse die Zymasetätigkeit bereits erloschen ist. Setzt man nun einem solchen Präparat Hefekochsaft zu, so tritt keine Reaktion ein, wohl aber wird von demselben Präparat Brenztraubensäure rasch und vollständig vergoren. Das beweist eindeutig, daß im Hefekochsaft keine Stoffe enthalten sind, die durch Carboxylase gespalten werden können. Dieselben Ergebnisse konnten auch mit dialysiertem Erbsen- und Lupinenmehl erreicht werden. Die nach Zusatz von α -Ketosäuren beobachteten Gärungsanregungen beruhen also zum Teil auf einfacher Carboxylasewirkung, was in der mangelhaften Alkoholbildung zutage tritt. So sind auch in NEUBERGS Versuchen die Steigerungen der CO₂-Bildung durch Zusatz von α -Ketosäuren nur selten höher als dem Zusatz an diesen Säuren entspricht. In den wenigen Fällen, in denen höhere CO₂-Produktion auftritt, scheint diese letztere die Folge einer Induktionsaufhebung zu sein. Dem

entspricht auch die große Erfahrung, über welche das EULERSche Institut verfügt: bei Reinigungsversuchen des Co-Enzyms wurden niemals Anhaltspunkte für das Vorhandensein von α -Ketosäuren in diesem Aktivator gefunden.

Nun hat MEYERHOF (514) angegeben, daß Hexosediphosphat in ähnlicher Weise wie Aldehyde die Induktion aufzuheben vermag und daneben aber auch durch ausgewaschene Apozymase vergoren wird. Damit lag natürlich eine Identifizierung von Co-Zymase und Hexosediphosphorsäure nahe. Aber EULER, NILSSON u. JANSSON (225) haben später nachweisen können, daß das von MEYERHOF benutzte Natriumsalz der Hexosediphosphorsäure selbst Co-Zymase-haltig war und seine Wirkung auf Apozymase nach längerem Aufkochen verlor. Damit stimmt auch eine Angabe von HARDEN u. YOUNG überein, die keine Reaktivierung der Apozymase durch Hexosediphosphat erreichen konnten (338). Zu denselben Schlußfolgerungen gelangen auch KLUYVER u. STRUYK (397): Es gelingt durch fortlaufendes Waschen Apozymasepräparate zu erhalten, welche nicht durch Hexosediphosphat oder Aldehyd wohl aber durch Hefekochsaft aktiviert werden. Die Wasserstoffakzeptoren sind also wohl für die einleitenden Prozesse der Gärung unentbehrlich, aber sie vermögen nicht den gesamten Gärprozeß ohne Co-Zymase anzukurbeln. Der Hefekochsaft muß also noch ein weiteres für den Gärablauf notwendiges Agens besitzen, das als unentbehrliches Komplement der Apozymase erst die Gärung ermöglicht. Als diesen Faktor betrachten KLUYVER u. STRUYK eine Antiprotease. Dabei berufen sie sich zunächst auf die alten Befunde von BUCHNER u. HAHN (57), über die zerstörende Wirkung einer Hefenendotryptase auf das Gärferment und den günstigen Einfluß, den Kochsaft als hemmendes Agens dieser tryptischen Wirkung auf die Erhaltung der Zymase ausübt. Dieser Effekt wird einer sogenannten Antitryptase zugeschrieben, die als ein die Verdauungsvorgänge regelndes Ferment eine hervorragende Rolle im Leben der Hefe spielen soll. Diese Antiprotease ist nun außerordentlich thermostabil; selbst 7stündiges Kochen vermag ihre Wirksamkeit nach BUCHNER u. HAHN nur wenig zu dämpfen. Während hierdurch die Co-Zymasewirkung völlig verloren geht, bleibt dem Kochsaft eine antiproteolytische Schutzwirkung erhalten (Schutzsaft). KLUYVER u. STRUYK behaupten nun Apozymase, die auf Glukose und Phosphat unter Zusatz von Hexosediphosphat gar nicht wirkte, durch Schutzsaft aktiviert zu haben. Dabei stellten sie u. a. den Schutzsaft auch aus ihrer angeblich völlig Co-Zymase-freien Apozymase durch Aufkochen mit Phosphatlösung her und erhielten dieselbe aktivierende Wirkung. Daraus schließen die holländischen Autoren, daß die Co-Zymasewirkung nichts anderes als ein Antiproteaseeffekt sei, der die Zymase vor dem Zerfall schützt. Die Autoren schlagen daher vor, den Begriff des Co-Enzyms ganz aus der Literatur zu streichen und ihn durch Angaben zu ersetzen, daß zur

Gärung neben einleitenden Akzeptoren (Hexosediphosphat, Aldehyde) noch Substanzen nötig seien, welche die Proteolyse der Zymase regulieren. Demgegenüber scheint uns gleich zu Beginn einer Kritik der KLUYVER-STRUYKschen Theorie in Bestätigung der KLUYVER u. STRUYKschen Beobachtungen die Feststellung notwendig zu sein, daß die Co-Enzymwirkung mit derjenigen von Wasserstoffakzeptoren nichts zu tun hat. Während diese letzteren nur der Aufhebung der Induktion dienen, ist diese Erscheinung selbst ein vom Co-Zymasegehalt unabhängiges Phänomen, und kann daher durch Zusatz gereinigter Co-Zymase nicht aufgehoben werden. Wenn KLUYVER u. STRUYK dem Hexosediphosphat und Aldehyd noch eine spezifische Beteiligung am Gärprozeß als Wasserstoffakzeptoren zuweisen, so muß bemerkt werden, daß sie selbst diese Theorie durch keine experimentellen Unterlagen stützen konnten. Außerdem geht diese Ansicht, wie im Kapitel über die Induktionserscheinung ausführlicher dargelegt ist, von unzutreffenden Voraussetzungen aus. Nach den Untersuchungen NILSSONS (639) verläuft der erste Angriff auf die am-Hexosen, die Phosphorylierung bis zur Bildung eines Hexosemonophosphats ohne Co-Enzym ab und wird auch von Co-Zymase nicht beschleunigt. Nach eigenen Versuchen aber umfaßt die Induktion bereits schon die erste Stufe der Phosphorylierung. Ein Gäransatz, der eine bestimmte Induktionszeit bezüglich der CO₂-Ausscheidung besitzt, weist nahezu dieselbe Induktionszeit auch für die Phosphorylierung auf. Im induktionsbeschwerten Gäransatz findet keine Phosphatbindung statt. Die Induktion ist somit eine von der Co-Zymasean- oder -abwesenheit völlig unabhängige Erscheinung. Apozymasepräparate vermögen ohne Induktion die erste Phosphatbindung zu vollziehen und andererseits zeigen Co-Zymase-haltige Präparate oft lange Induktionszeiten. Diese Tatsache wird noch weiter gestützt durch die Art der Fluoridwirkung. Diese hebt nach NILSSON gerade die vom Co-Enzym katalysierte Reaktion, den Zerfall der Monoester, auf und aktiviert gleichzeitig die Phosphorylierung der am-Zucker zum Monophosphat. Daher scheint es mir richtiger, das Induktionsphänomen und alle damit im Zusammenhang stehenden Faktoren von der spezifischen Wirkung der Co-Zymase zu trennen. Wenn im scheinbaren Gegensatz zu den obigen Angaben in zahlreichen Arbeiten die Notwendigkeit der Co-Zymasemitwirkung bei der Phosphorylierung erwiesen wurde, so beziehen sich die Angaben hierüber auf die Bildung von Hexosediphosphat, das in einer von der Monophosphatbildung völlig verschiedenen Reaktion entsteht. Und nur die Bildung von Diphosphat aus dem Monophosphat unter gleichzeitiger CO₂-Abscheidung ist nach NILSSON der Co-Zymase-fordernde Prozeß. EULER hatte also recht, als er bereits früher (EULER u. MYRBÄCK [184]) die Charakterisierung der Co-Zymase als einer Co-Phosphatase (GOTTSCHALK [302]) ablehnte. Die Phosphorylierung der stabilen Hexosen ist insofern etwas komplizierter, als sie der Verbindung mit dem Phosphat erst durch ein besonderes Fer-

ment die Hexokinase (MEYERHOF [541]) zugänglich werden. Leider liegen keine Versuche über die Phosphorylierungsfähigkeit einer mit Hexokinase verstärkten Apozymase vor. Es bliebe somit von der KLUYVER-STRUYKschen Theorie nur mehr die mögliche Identifizierung der Co-Zymasewirkung mit derjenigen einer Antiprotease zu diskutieren übrig, welche die Zymasezerstörung durch eine Endotryptase verhindert. Diese muß man sich nach KLUYVER u. STRUYK im Apozymaseteil gebunden vorstellen, denn sonst müßte nach der Diktion dieser Autoren ja Apozymase + Hexosediphosphat + Zucker + Phosphat gärfähig sein, was bekanntlich nicht der Fall ist. Man wird sich nun dabei fragen, warum in Apozymaseansätzen die Endotryptase nicht wirksam ist, und wie es kommt, daß solche Ansätze auch nach längerer Zeit noch durch Co-Zymase aktivierbar sind. Das wäre nur verständlich, wenn die Endotryptase sehr langsam wirkte und nach einiger Zeit einen Teil der Zymase noch unangegriffen ließe. Das würde indessen den Schluß nahelegen, daß auch im antiproteasenfremen Zymase-Präparat der geschonte Zymaseteil noch einige Zeit wirksam sein müßte, was indes nicht zutrifft. Die Wirkung der Zymase ohne „Antiprotease“ ist nicht nur geschwächt, sondern völlig aufgehoben. Eine Zerstörung der Zymase, wie sie z. B. bei der Autolyse beobachtet wird, halten auch wir für das Werk einer Protease. Aber diese Zerstörung verläuft langsam und kommt nach außenhin in einer stetig abnehmenden Gärwirkung, aber nicht in einer plötzlichen vollkommnen Gäraufhebung zum Ausdruck (vgl. LEBEDEV [449]). Die Apozymase ist jedoch ohne Co-Zymase in Versuchsansätzen nicht zerstört, sondern nur unwirksam. Die Wirkung der Co-Zymasse entspricht also in keiner Weise einem Schutzstoff, der dem langsamen Zerfall der Zymase zu steuern vermag. Wie erklärt sich aber die angegebene Wirkung des Schutzsaftes bzw. des Apozymasekochsaftes auf die Apozymase? Dazu wäre zunächst zu bemerken, daß der Schutzsaft im Gegensatz zur plötzlichen Wirkung der Co-Zymase die Gärung erst stark verspätet einsetzen läßt. Weiterhin waren die Ansätze der holländischen Autoren schon aus dem Grunde wahrscheinlich nie ganz Co-Zymase-frei, weil von ihnen dasselbe Co-Zymase-haltige Natrium-Hexosediphosphatpräparat verwendet wurde, das bereits MEYERHOF bezüglich des Co-Zymase-Bedarfs der Hexosediphosphatgärung irreführt hatte. Dann aber scheint es uns nicht ausgeschlossen, daß durch das Abkochen der Apozymase Co-Zymase freigelegt wurde, da nach MEYERHOF im allgemeinen durch Abkochen aktivere Co-Zymase-Präparate erhalten werden als durch kaltes Extrahieren (Zerstörung eines Hemmungskörpers, MEYERHOF [512, 513]). Andererseits ist die Thermostabilität der Co-Zymase weitgehend eine Funktion der Wasserstoffionenkonzentration des Milieus (EULER u. MYRBÄCK [184]), über die KLUYVER u. STRUYK leider keine Angaben machen. Im Hinblick auf die chemische Natur des Co-Enzyms, soweit sie uns heute bekannt geworden ist, erscheint die Tatsache be-

merkwürdig, daß ein wirksamer Schutzsaft aus Apozymase erst nach Abkochen mit Phosphatgemisch, nicht aber beim Kochen mit Wasser erhalten wurde. Wenn also KLUYVER u. STRUYK die Wirkung der Co-Zymase im wesentlichen als einen antiproteolytischen Effekt auffassen, so können wir doch in ihren Versuchen keinen direkten Beleg für die Existenz einer derartigen Wirkung finden, die in ihrer Äußerung auch reaktionskinetisch mit dem Co-Zymaseeffekt in Widerspruch steht. Es erscheint uns wahrscheinlicher, daß die Ansätze der holländischen Autoren aus oben angegebenen Gründen nicht völlig frei von Co-Zymase waren. Wir können daher den Autoren nicht beipflichten, wenn sie eine Streichung des Co-Zymase-Begriffs aus der Fermentliteratur beantragen. Die Existenz bestimmter biogener Hemmungsstoffe der alkoholischen Gärung soll damit in keiner Weise bezweifelt werden. So gibt MEYERHOF (541) an, daß kalter wässriger Extrakt aus Muskeln ohne Wirkung auf Apozymase bleibt, und zwar nicht aus Mangel an Co-Zymase — denn derselbe kurz abgekochte Extrakt besitzt Co-Zymase-Wirkung — sondern infolge der Anwesenheit eines thermolabilen Hemmungskörpers. Zur Endotryptase läßt dieser Hemmungskörper jedoch keinerlei Beziehungen erkennen, ebensowenig wie die Co-Zymase zu der KLUYVERschen Antiprotease. Nach EULER u. STEFFENBURG (241) verhindert auch Koch- und Preßsaft von *Lactarius helvus* sowohl Gärung wie Methylenblaureduktion selbst bei Zusatz von Hefekochsaft, was ebenfalls auf die Anwesenheit eines Hemmungskörpers schließen läßt¹. Aussichtsreicher als die KLUYVER-STRUYKschen Versuche für die Lösung des Co-Zymase-Problems scheint uns vielmehr eine möglichst genaue Analyse des Wirkungsbereiches und der Wirkungsweise des Co-Enzyms. Erst dann können wir versuchen, diesen Aktivator durch wohl definierte Stoffe oder Wirkungen (Fermente) zu ersetzen, sofern es nicht vorher gelingt, die Konstitution der Co-Zymase zu bestimmen. Diese letztere Aufgabe lag bis vor kurzem noch fast ausschließlich in den Händen EULERS und seiner Mitarbeiter und es mag in Kürze das Wesentliche mitgeteilt werden, was zur Zeit über den chemischen Bau der gereinigtem Co-Zymase-Präparate bekannt ist.

2. Die chemische Konstitution der Co-Zymase.

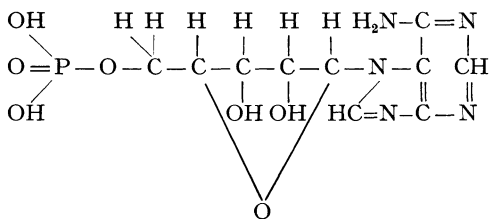
Eine kurze zusammenfassende Darstellung seiner Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Co-Zymase gibt EULER in den Naturwissenschaften (258). Als Ausgangsmaterial für das gereinigte Präparat dient Hefekochsaft, der zur Entfernung von fällungshemmenden Schutzkolloiden erst dialysiert wird. Die weiteren Reinigungsoperationen fußen auf der Löslichkeit der Co-Zymase im Bleiazetat und der vollständigen Ausfällung mit Quecksilbersalzen. Die Niederschläge wer-

¹ Vgl. MYRBÄCK (547).

den dann mit Phosphorwolframsäure und Pikrinsäure weiter behandelt und führen so zu relativ reinen Präparaten hoher Aktivität, die mittels Alkohol oder Azetonfällung auch in trockenen und haltbaren Zustand übergeführt werden können. Während Extrakte aus Frisch- und Trockenhefen eine Aktivität der Co-Zymase von A-Co 40—200 bzw. 20—150 besitzen, weisen die besten Präparate EULERS eine solche von A-Co bis zu 100 000 auf (EULER u. MYRBÄCK [257, 259, 262a, 552a]). Bezüglich der Maßeinheit und Meßmethoden der Co-Zymase vgl. EULER u. MYRBÄCK (182) und EULER u. KARLSSON (178). Bei völliger Ausnützung der vorhandenen Co-Zymase wird die Aktivität eines Präparats bestimmt durch

$$A\text{-CO} = \frac{\text{ccm CO}_2}{\text{Stunde} \times \text{g CO-Zymase-Präparat.}}^1$$

Die Zusammensetzung dieser besten Präparate scheint ziemlich einheitlich zu sein. Der N-Gehalt beläuft sich auf 14¹/₂—15 vH und konnte fast restlos nach Säurehydrolyse und Pikrinsäurefällung als Adeninpikrat wiedergefunden werden, so daß man annehmen darf, daß Adenin der einzige N-haltige Körper der Co-Zymase ist. Das Adenin ist offenbar mit Phosphorsäure gekoppelt, deren Gehalt mit dem Reinheitsgrad des Präparats anzuwachsen scheint, und in den wirksamsten Präparaten etwa 7 vH beträgt. Die dritte Komponente des gereinigten Aktivators ist ein Kohlehydrat besonderer Art, wahrscheinlich eine Pentose. Damit kamen die Analysen immer mehr auf einen Körper von Adennucleotidcharakter besonderer Art zu. Bei Annahme eines P-Atoms im Molekül ergäbe sich ein Molekulargewicht von 450, was mit dem durch Diffusion bestimmten von 480 ziemlich gut übereinstimmt, dagegen von demjenigen der bekannten Adennucleotide (350) erheblich abweicht. Das molekulare Verhältnis von Adenin: P: reduzierender Gruppe (als Pentose gerechnet) ist nahezu 1:1:1. Bei der wichtigen physiologischen Rolle, welche die Adenylpyrophosphorsäure im Muskelstoffwechsel spielt (vgl. LOHMANN [479, 481—484, 486, 488, 489]; MEYERHOF u. LOHMANN [539]; EMBDEN und Mitarbeiter [106, 108—114]), lag es nahe, die chemische und physiologische Verwandtschaft der Co-Zymase mit der LOHMANNschen Adennucleotidpyrophosphorsäure zu untersuchen, die neben Adenin ebenfalls einen Kohlehydratrest und zwar der Ribose enthält.



Adenylsäure.

¹ Vgl. MYRBÄCK (551).

Aber weder mit der Muskel- noch mit der Hefeadenylsäure ist die Co-Zymase bzw. deren aktiver Bestandteil identisch. Das ist umso weniger verwunderlich, als sich ja bereits Hefe- und Muskeladenylsäure trotz übereinstimmender elementarer Zusammensetzung physiologisch ganz und gar verschieden verhalten (LEVENE [467^a]), während pflanzliche und tierische Co-Zymase allem Anschein nach auch physiologisch gleichwertig sind (MEYERHOF [512, 513], EULER u. GARD [246]). Weder Muskel- noch Hefeadenylsäure vermag Apozymase zu aktivieren (EULER [258]). Auch nach den Untersuchungen GARDS (291) besitzt zwar die Co-Zymase dieselbe physiologische Wirkung auf den Herzmuskel wie Adenylsäure, aber diese Adenylsäurewirkung ist nicht der spezifische Co-Zymaseeffekt, da auch abgetötete Co-Zymase unverändert auf die Herztätigkeit einwirkt. Dasselbe Ergebnis der Verschiedenheit der physiologischen Wirkungen von Adenylsäure und Co-Zymase geht bereits aus den Versuchen MEYERHOFs (541), S. 173/74 und LOHMANNs (484) hervor: wird ein gärfähiger Muskelextrakt 10—15 Minuten auf 38° erwärmt, so vermag er zwar noch Hexosediphosphorsäure, nicht aber Glykogen zu vergären. Dasselbe ist der Fall, wenn man zu Apozymase tierischer Herkunft ein gereinigtes Co-Zymasepräparat hinzufügt, welches aus mehrere Stunden bei 38° autolytierten Muskeln gewonnen wurde. Beide Extrakte aber lassen sich wieder komplettieren, wenn man ihnen Adenylpyrophosphorsäure (LOHMANN [484, 488]) zugibt. Auch Adenylsäure hat ähnliche, wenn auch schwächere Wirkung, da in den Fermentextrakten stets eine Phosphorylierung der Adenylsäure stattfindet (LEHNARTZ [458]). Nun findet EULER (257—259) auch in seinen reinsten Co-Zymase-Präparaten eine Adenylsäurekomponente. Wenn nun MEYERHOF u. LOHMANN (539) die Adenylpyrophosphorsäure nur als Komplement der Co-Zymase auffassen, EULER dagegen aus seinen Reinigungsversuchen Co-Zymase, [vgl. hierzu auch K. MEYER (510)] auf eine einheitliche Substanz ähnlicher Zusammensetzung schließen muß, so ließen sich diese beiden Theorien vielleicht durch die Annahme vereinigen, daß die Co-Zymase eine Summe stereoisomerer Adenylphosphorsäuren mit verschiedenen physiologischen Wirkungen enthält. Dem scheint auch die Erfahrung EULERS (258) zu entsprechen, wonach Pankreaspräparat die Co-Zymase proportional der abgespaltenen Phosphorsäure inaktiviert. Leider wurden keine Versuche gemacht, diese gespaltene Co-Zymase wieder durch Adenylpyrophosphorsäure zu regenerieren. Nun muß man ja wohl bedenken, daß die fermentative Zerstörung der Co-Zymase nicht immer und unbedingt am Phosphorsäurekomplex ansetzen muß, so daß nicht in jedem Fall die oben erwähnte Proportionalität zwischen PO_4 -Abspaltung und Inaktivierung eingehalten sein muß. Einer Zerstörung der Co-Zymase von mehreren Seiten her entsprechen auch die Stabilitätskurven der Co-Zymase gegenüber Alkalien und Säuren bei verschiedenen Temperaturen mit ihrem ganz flachen Temperaturmaxima (MYR-

BÄCK u. EULER [545a]) (s. Abb. 5), die darauf hinweisen, daß die Inaktivierung nicht durch eine einzige Reaktion bedingt ist. So ist bekannt, daß die Adenylsäure besonders bei O_2 -Mangel leicht durch Desaminierung in Inosinsäure übergehen kann, welche als Komplement völlig unwirksam ist (EMBDEN [108]). Offensichtlich kann also das der Co-Zymase zugrundeliegende Adeninnucleotid sowohl durch Desaminierung als auch durch Dephosphorylierung fermentativ inaktiviert werden. In neueren Untersuchungen (EULER u. MYRBÄCK [259]) ergaben sich denn auch bei fermentativer Zerstörung der Co-Zymase durch Leber-nucleotidase Diskrepanzen zwischen PO_4 -Abspaltung und Inaktivierung.

Man hat versucht, der Natur des Co-Enzyms auch fermentanalytisch etwas näher zu kommen (EULER, MYRBÄCK u. BRUNIUS [256]). Völlig

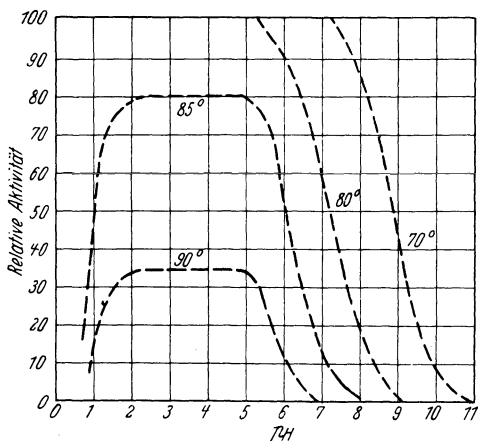


Abb. 5. Thermostabilität der Co-Zymase in Abhängigkeit von der H^+ -Konzentration. (Nach MYRBÄCK u. EULER: Zs. f. physiol. Chem. 138, 8, 1924.)

stabil erwies sich die Co-Zymase gegen Nierenphosphatase, Darmerepsin, Leberkatalase, Urease, Takadiastase, Trypsin und Esterase aus Fettgewebe. Das letztere Ergebnisschien dem älteren Befund von BUCHNER u. KLATTE (60) zu widersprechen, da diese älteren Autoren aus der beobachteten Co-Zymasezerstörenden Wirkung von Rizinusemulsion auf Lipasetätigkeit schlossen. Aber die schwedischen Forscher konnten nun zeigen, daß die Rizinus-Ferment-

sahne auch nach Erlöschen jeglicher Lipasewirkung noch Co-Zymase zerstörte. Daraus ging klar hervor, daß die Co-Zymase nicht esterartig gebaut ist. Vielmehr schreibt man die Wirkung dieses Fermentpräparats auf die Co-Zymase einer Nucleotidase zu, die in wirksamer Form in Pankreas-, Leber-, Darm- und Magenschleimhautpräparaten gefunden wurde (MYRBÄCK u. NILSSON [548]).

Da EULER mit neuen Reinigungsmethoden keine weitere Wirkungssteigerung mehr erhielt (EULER u. MYRBÄCK [259]), und die bestimm- baren Komponenten: Adenin, Kohlehydrat und Phosphorsäure bereits 80 vH des Gesamtpräparatgewichts ausmachen, schließt er auf eine einheitliche chemische Natur seiner Co-Zymasepräparate. Freilich läßt auch er die allgemein fermentchemische Frage offen, ob die Adeninnucleotide die Aktivatoren selbst oder nur deren Träger sind. Immerhin spricht einiges für die erstere Ansicht (EULER u. MYRBÄCK [257]):

1. Die mit der Inaktivierung der Co-Zymase parallel gehende Phosphatabspaltung sowie die Regenerierung temperaturgeschädigter Co-Zymase aus Muskeln durch Adenylsäure.

2. Hefeextrakte mit erloschener Co-Zymasewirkung ergeben mit Hilfe der EULERSchen Isolierungsmethode ein von der Co-Zymase chemisch völlig abweichendes Präparat.

Was nun das Verhalten der Co-Zymase gegen physikalische und chemische Eingriffe betrügt, so ist darüber bezüglich der Ferment- und Temperaturstabilität, sowie der Permeierfähigkeit bereits das Nötige gesagt worden.

Das Verhalten der Co-Zymase gegen Alkalien und Säuren haben EULER u. MYRBÄCK (545a) eingehend untersucht (vgl. auch THOLIN [732]) (siehe Abb. 5). Die Stabilitätskurven zeigen ein breites Temperaturmaximum beim p_H 5 bis p_H 2 und von 80° an bei einstündigem Erhitzen nach beiden Seiten einen steilen Aktivitätsabfall. Gegen oxydierende Reagenzien erwies sich dagegen nach EULER u. MYRBÄCK (244) die Co-Zymase recht stabil: Durchlüften während 24 Stunden schadete bei verschiedener Reaktion des Milieus (p_H 7 und p_H 4) nicht. Permanganat war bei Zimmertemperatur in saurer Lösung ohne Wirkung. Erst bei p_H 8 setzte die Schädigung ein; selbst halb konzentriertes Bromwasser ließ nach viertelstündiger Einwirkung bei 50° und nachfolgender Vertreibung des Broms das Ferment ungeschädigt zurück. Diese Daten sind möglicherweise von Wichtigkeit für die Trennung des Co-Enzyms von anderen Hefeaktivatoren.

Durch die neueste Publikation LOHMANNs (489) über das Co-Ferment der Milchsäurebildung im Muskel scheint das Co-Fermentproblem in ein entscheidendes Stadium seiner Lösung eingetreten zu sein. Schon in einer früheren Mitteilung (484) hat LOHMANN dargelegt, daß das Co-Ferment der Milchsäurebildung aus zwei Komponenten, einer autolysablen und einer autolysenfesten Substanz besteht. Die erstere wurde von LOHMANN als Adenylpyrophosphorsäure identifiziert, die Natur der zweiten Komponente blieb zunächst noch unbekannt, und man mochte annehmen, daß die Adenylpyrophosphorsäure nur ein notwendiger Aktivator der eigentlichen EULERSchen Co-Zymase sei. Dem ist jedoch nach LOHMANNs neuen Untersuchungen nicht so. Die zweite Komponente des Co-Enzyms, der autolysenfesteste Bestandteil soll vielmehr anorganischer Natur sein: Zusatz von Magnesiumsalzen zu Adenylpyrophosphorsäure vermag nach LOHMANN die Glykolyse eines Glykogen-Phosphatgemisches durch tierische Apozymasepräparate in Gang zu bringen. Fehlt nur einer dieser angeführten Stoffe, so bleibt die Milchsäurebildung aus. Damit wäre die tierische Co-Zymase (nach MEYERHOF) chemisch als ein Gemisch von Adenylpyrophosphorsäure und Magnesiumsalzen definiert. Aber auch im pflanzlichen Kohlehydratstoffwechsel scheint dieses Gemisch die Co-Zymase funktionell ersetzen zu können: dialysierter Hefepreßsaft, wie ausgewaschene Trockenhefe, erlangen ihre Gärfähigkeit nach Zusatz von Adenyl-

pyrophosphorsäure und Magnesiumsalzen wieder. Auch die Phosphorylierung und ebenso der Abbau von Hexosephosphorsäuren werden durch das LOHMANNsche Gemisch ermöglicht. In einer Beziehung ist dieses Gemisch sogar noch leistungsfähiger als das EULERSche Co-Zymasepräparat und der Hefekochsaft: es vermag im Gegensatz zu den letzteren Präparaten auch die Induktionszeit ähnlich wie die Hexosediphosphorsäure zu verkürzen.

Diese neuen Erfahrungen LOHMANNs legen naturgemäß die Frage nach dem Zusammenhang der EULERSchen Co-Zymase mit dem Adenylsäure-Magnesiumsalzgemisch nahe. Eine endgültige Stellungnahme ist auf Grund der knappen, aller Einzelheiten entbehrenden Mitteilung LOHMANNs zur Zeit nicht möglich. Immerhin kann man feststellen, daß der Versuch einer völligen Identifizierung des LOHMANNschen Gemisches mit der EULERSchen Co-Zymase noch auf erhebliche Schwierigkeiten und Widersprüche stößt, wenn man nicht annehmen will, daß auch die reinsten EULERSchen Präparate neben einer vielleicht geringen Menge wirksamer Adenylpyrophosphorsäure erhebliche Mengen völlig inaktiver Ballaststoffe enthalten. Gegen eine derartige Annahme sind jedoch bereits oben gewichtige Einwände gemacht worden. Jedenfalls ergeben sich aus dem Molekulargewicht und der elementaren Zusammensetzung der EULERSchen Präparate wesentliche Diskrepanzen gegenüber dem LOHMANNschen Gemisch: während das Molekulargewicht der EULERSchen Co-Zymase ziemlich gut mit demjenigen der Adenylpyrophosphorsäure übereinstimmt, entspricht der Phosphorgehalt etwa einer einfachen Adenylphosphorsäure. Auch physiologisch ergeben sich Unterschiede im Verhalten der beiden Substanzen gegenüber der Induktion. Immerhin stimmen beide Körper in ihrem Adeninnucleotidcharakter überein, und man könnte sich vorstellen, daß die Co-Zymasewirkung keine scharf individuelle, sondern eine Gruppenreaktion ist, wobei die aktive Gruppe in einer den beiden Präparaten gemeinsamen Atomanordnung zu suchen wäre. Eine sichere Klärung dieser Fragen wird jedoch erst aus einer vergleichenden chemischen und physiologischen Untersuchung der beiden Präparate zu erwarten sein. Dabei kann die Bedeutung der Mg-Salze zunächst außer Acht gelassen werden, da bereits LOHMANN festgestellt hat, daß auch die EULERSchen Präparate zu ihrer Aktivierung dieser Salze bedürfen¹.

Neben einem besonderen Reichtum an Co-Enzym (EULER u. MYRBÄCK [194], KRAUT u. BUMM [422]) scheinen die *Tumoren* auch über eine besondere *Qualität* von Co-Enzym zu verfügen, das sich bezüglich des Wirkungsbereichs vom Co-Enzym normaler Gewebe unterscheidet. Es wird daher von KRAUT u. BUMM als Co-Ferment T (Tumor) bezeichnet (vgl. WATERMAN [764]) und wird uns bei der Beschreibung des Wirkungsbereichs der Co-Zymase eingehender beschäftigen. Über die chemischen

¹ In den neuesten Publikationen (262a, 552a) erheben EULER und Mitarbeiter sehr beachtliche Einwendungen gegen die LOHMANNsche Deutung des Co-Enzyms als Adenylpyrophosphorsäure.

Zusammensetzungen dieses Co-Enzyms, dessen Isolierungen durch die EULERSchen Methoden glückte, liegen keine näheren Angaben vor.

3. Vorkommen des Gärungs-Co-Enzyms in Organen und Organismen.

Die vitale physiologische Bedeutung der Co-Zymase kann kaum eindringlicher demonstriert werden, als es durch deren ubiquitäres Vorkommen im lebenden Organismus geschieht. Neben der Hefe wurde das Co-Ferment auch in höheren Pilzen (Hymenomyceten) gefunden, wo seine Wirksamkeit allerdings gelegentlich durch Hemmungsstoffe im toten Fermentpräparat, nicht aber im lebenden Organismus verdeckt wird (EULER u. STEFFENBURG [194], EULER u. MYRBÄCK [241]). Auch die anfangs für Co-Zymase-frei gehaltenen Essigsäurebakterien besitzen nach neueren Untersuchungen EULER u. MYRBÄCKS (546), sowie MYRBÄCK, EULER u. SANDBERGS (549) ebenfalls Co-Enzym wie andere Bakterienarten. Am Nachweis der Co-Zymase in höheren Pflanzen haben sich eine ganze Reihe von Physiologen beteiligt (vgl. hierzu KOSTYTSCHEW: Lehrbuch der Pflanzenphysiologie, 8. Kap., Springer 1926). Physiologisch bedeutsam erscheint der Befund EULERS u. MYRBÄCKS (194), wonach junge Organe eine sehr geringe Co-Zymase-Wirksamkeit aufweisen, was EULER mit der möglichen Anwesenheit von Hemmungsstoffen, wie sie in Brassica-Preßsaft gefunden wurden, in Beziehung bringt. ZALESKI (794—796) führt die zunehmende Zymase-Tätigkeit im Verlauf der Keimung von Erbsensamen auf die Bildung von Aktivatoren zum Teil unbekannter Natur zurück. In Malzkeimlingen haben EULER u. MYRBÄCK (1925) sowie EULER u. NORDEFELT (209) zum erstenmal eine Änderung des Co-Zymasegehalts während der Keimung gemessen, indem sie aus Keimlingen verschiedenen Alters Co-Zymasepräparate darstellten und deren Wirksamkeit ermittelten. Unsere eigenen Versuche über die Frage der Fermentaktivierung im keimenden Samen sind noch nicht abgeschlossen, lassen aber erkennen, daß in ruhenden Samen der Co-Zymase-Gehalt im Verhältnis zur vorhandenen Apozymase ein sehr geringer ist, so daß die Kohlehydratumsetzungen während der ersten Keimungstage nach Aufnahme des notwendigen Wassers in erster Linie vom Co-Zymase-Gehalt limitiert werden. So läßt sich die CO₂-Bildung von Samenmehl ungekeimter Lupinen (*Lupinus albus*) direkt proportional dem Zusatz von Hefekochsaft steigern.

Diese Gärsteigerung beruht nicht etwa auf Zuführungen von im Kochsaft enthaltenen Zuckern, denn einerseits stammte der Kochsaft von ganz glykogen- und zuckerarmer Trockenhefe und andererseits wurde die CO₂-Ausscheidung des Lupinenmehls durch direkte Zuckergaben nicht gesteigert, da das Präparat offenbar selbst Zucker im Überschuß enthielt. Vielmehr war die Steigerung der CO₂-Bildung durch die Zufuhr von Co-Zymase bedingt, die offenbar der limitierende Faktor der Gärung der

Pflanzen während der ersten Keimstadien ist. Leider fehlt uns noch eine systematische Untersuchung über den Co-Zymase-Gehalt verschiedener Pflanzen und Pflanzenteile, besonders auch in Abhängigkeit von ihrem Entwicklungszustand. Aber schon heute läßt sich sagen, daß die Co-Zymase zum mindesten in jungen Organen ein außerordentlich wichtiger Faktor für die Regelung des Kohlehydratumsatzes darstellt, und keiner gärenden Zelle fehlen dürfte. Negative Befunde müssen in Anbetracht der oben erwähnten gelegentlich in Pflanzensäften auftretenden Hemmungsstoffe vorsichtig beurteilt und können nicht ohne scharfe Kritik zu Schlußfolgerungen herangezogen werden.

BODNAR u. HOFFNER (40) glaubten einen Unterschied in der Wirkung von Hefe- und Erbsen-Co-Zymase feststellen zu können, derart, daß sich beide Aktivatoren nicht wechselseitig ersetzen könnten. Dieser Ansicht haben ZALESKI und Mitarbeiter (ZALESKI u. NOTKINA [794], ZALESKI u. ZALESKAJA [796]) mit Recht widersprochen, denn nach unsern eigenen Erfahrungen vermag Hefekochsaft die Gärwirkung von dialysiertem Lupinenmehl in vollem Umfange wieder herzustellen, so daß Co-Zymase aus Hefe und höheren Pflanzen als wirkungsidentisch zu betrachten ist. Das in tierischen Organen nachweisbare Co-Ferment der Glykolyse hat sich als in allen Wirkungen mit der Co-Zymase der Pflanzen identisch erwiesen, so daß die Co-Zymasen tierischer- und pflanzlicher Herkunft sich auch völlig in ihrer Wirkung zu ersetzen vermögen (MEYERHOF [512, 513, 516] und K. MEYER [509], EULER u. RUNEHLJELM [229]). Ebenso scheint auch das physikalisch-chemische Verhalten der Co-Zymase pflanzlicher und tierischer Herkunft völlig übereinzustimmen (MEYERHOF [541]). Über die *Verbreitung* der Co-Zymase im tierischen Organismus sind wir etwas besser unterrichtet als bei den Pflanzen. Man kann sagen, daß man die Co-Zymase im tierischen Organismus überall gefunden hat, wo man sie bisher suchte. Jedoch ist der Gehalt an Co-Zymase in einzelnen Organen der Tiere augenscheinlich sehr verschieden. In den meisten Geweben ist er jedoch suboptimal, so daß, wie KRAUT u. BUMM zeigen konnten (422), Co-Zymase-Zusatz die Glykolyse aller Gewebe steigert, mit Ausnahme der Tumoren, die im Verhältnis zur Aktivität der Glykolase (d. h. des zuckerspaltenden Ferments) bereits optimal mit Co-Zymase versorgt sind.

Bezüglich der Bildungsstätte haben EULER u. RUNEHLJELM (229) keine Anzeichen für lokalisierte Entstehung in einem differenzierten Organ gefunden im Gegensatz zur tierischen Hormonbildung. Man wird also vorläufig annehmen müssen, daß jede Zelle hinsichtlich ihres Co-Fermentbedarfs völlig autark ist. In welcher Menge die Co-Zymase jeweils in der Zelle vorhanden ist, und ob ihr Gehalt mit der Intensität des Stoffwechsels regulierbar ist oder umgekehrt, darüber wissen wir nichts Sicheres. Bei der vermutlich nahen chemischen Verwandtschaft der Co-Zymase mit der Adenylpyrophosphorsäure hätte man einen ähnlichen

Zusammenhang des Co-Zymase-Gehalts mit der Muskeltätigkeit erwarten können, wie ihn EMBDEN u. ZIMMERMANN (106), vgl. auch EMBDEN u. SCHMIDT (119, 114), für die Adenylsäure beschrieben haben. Aber diese Erwartungen trafen nach Untersuchungen EULERS und Mitarbeiter (262) nicht zu: gereizte und ungereizte Muskeln wiesen keinen Unterschied im Co-Zymase-Gehalt auf. Es spricht also nichts dafür, daß die Intensität der Muskeltätigkeit über den Co-Zymase-Gehalt gesteuert wird.

In ähnlicher Weise wie die Gärung wird auch die Atmung der Gewebe durch einen Co-Zymase-artigen Aktivator beschleunigt, der von seinen Entdeckern BATELLI u. STERN (26) als *Pnein* bezeichnet wurde und wirkungsidentisch ist mit MEYERHOFs Atmungskörper. Inwieweit dieser Aktivator mit Co-Zymase identisch ist, und inwieweit die atmungssteigernde Wirkung nur auf einer erhöhten Bereitstellung von oxydablem Material infolge eines gesteigerten anaeroben Stoffwechsels beruht, ist noch nicht ganz sichergestellt. Mancherlei Beobachtungen sprechen allerdings stark zugunsten eines derartigen Zusammenhangs zwischen Atmungssteigerung und Co-Zymase-Wirkung, so daß EULER geneigt ist, das *Pnein*, den MEYERHOFschen Atmungskörper und die Co-Zymase als wirkungsgleiche Stoffe zu betrachten, sofern nicht mit dem ungereinigten Atmungskörper noch sogenannte Donatorsubstanzen, das sind fermentativ leicht angreifbare Stoffe in die Gärreaktion eingeschleppt wurden (vgl. EULER, MYRBÄCK u. NILSSON (224); EULER, NILSSON u. JANSSON [225])¹.

4. Die Wirkung der Co-Zymase.

Was nun die spezifische Wirkung der Co-Zymase auf die Apozymase betrifft, so besteht Grund zu der Annahme, daß es sich um den Effekt einer einheitlichen Substanz handelt. EULER u. MYRBÄCK (235 und 259) konnten zeigen, daß mit einem gereinigten Co-Zymasepräparat (A-Co 64 000) und mit Kochsaft, gleichen Mengen Apozymase zugesetzt, auch gleiche maximale Gärintensität zu erreichen ist. Die speziellen Wirkungen der Co-Zymase werden wir bei den einzelnen Teilreaktionen der Gärung (Phosphorylierung, Oxydoreduktionen) eingehender darlegen und begnügen uns hier, dieselben von den Wirkungen anderer Gäraktivatoren zu trennen.

G. Gärungsaktivatoren.

Der EULERSche Z-Aktivator.

EULER u. SWARTZ (186) haben erstmals in Extrakten von Trockenhefe und Gerstenkeimlingen einen Aktivator der alkoholischen Gärung von hoher Temperatur-, sowie Säure- und Alkalistabilität entdeckt. Zu diesen physikalisch-chemischen Unterschieden des Aktivators gegen die Co-Zymase treten noch solche physiologischer Art. Während Co-Zymase

¹ Die vorliegende Frage wird uns in einem folgenden Kapitel über den Zusammenhang von Gärung und Atmung noch eingehender beschäftigen.

nur auf tote Zymasepräparate einzuwirken vermag, durch die Plasmahaut der lebenden Zelle jedoch nicht oder sehr schwer permeiert, wirkt der EULERSche Aktivator nur auf lebende Zellen, niemals auf tote Präparate. Außerdem wirkt er nur da, wo bereits Gärung im Gang ist als ein Beschleuniger dieses Vorganges. Dagegen vermag er Apozymase nicht zu komplettieren. Die Anwesenheit von Co-Zymase ist für die Wirkung des EULERSchen Faktors eine notwendige Vorbedingung. Dagegen komplettiert Co-Zymase das Gärferment auch ohne diesen Aktivator. EULER bezeichnete mit Rücksicht auf die noch unbekannt Konstitution und Wirkungsweise diesen Accelerator der Gärung als Aktivator Z. KOSTYTSCHEW und Mitarbeiter (KOSTYTSCHEW, MEDWEDEW u. KARDO-SYSOJEW [412]) versuchten die Identität von Co-Zymase und Z-Aktivator wahrscheinlich zu machen. Eine anticipierte Widerlegung dieser Versuche liegt bereits in der Arbeit von EULER u. MYRBÄCK (188). Eine eingehendere Kritik der KOSTYTSCHEWschen Ansichten wurde dann von denselben Autoren in einer späteren Veröffentlichung geliefert (550). Hier werden die unterdessen erweiterten Erfahrungen über die physiologischen und physikalisch-chemischen Unterschiede zwischen Co-Zymase und Z-Aktivator ausführlich dargelegt, so daß kein Zweifel bezüglich der Verschiedenheit der beiden Stoffe und ihrer Wirkungen bestehen kann. Ebenso wurde bewiesen, daß der Z-Aktivator weder mit wichtigen Gärsubstraten, wie Hexosephosphorsäuren noch mit den Wachstumsfaktoren der Hefe und der Tiere identisch ist. Im Gegensatz zu den letzteren wirkt der Z-Aktivator ohne gleichzeitige Zellvermehrungen. Methodisch von Bedeutung ist die Möglichkeit der Trennung von Co-Zymase und Z-Aktivator über die Quecksilber- und Silbersalzfällung, Autolysenfestigkeit und Alkohollöslichkeit des Z-Aktivators. Um die Reinigung des Z-Aktivators haben sich wieder EULER und Mitarbeiter verdient gemacht. Wenn deren Arbeiten (BRUNIUS u. PROFFE [55], KINNERSLEY u. PETERS [388], PHILIPSON [663], EULER u. PHILIPSON [261]) auch noch nicht zu einer klaren Vorstellung über den chemischen Bau des Z-Aktivators geführt haben, so zeitigten sie doch das bemerkenswerte Ergebnis, daß dieser Aktivator nicht einheitlicher Natur ist. Mittels Kohleadsorption und Quecksilbersalzfällung ließ sich der Aktivator in zwei Faktoren zerlegen, die verschiedener Natur und Wirkung sind. Physiologisch interessant erscheint besonders das Verhalten des Quecksilbersalzfiltrats gegen kolloidales Eisenhydroxyd. Bei Fällung mit diesem Körper tritt eine qualitative Trennung zweier Z-Komponenten ein; die eine Komponente wird am Eisenhydroxyd adsorbiert, die andere geht ins Filtrat (Fe-Filtrat). Mittels KH_2PO_4 läßt sich auch die erste Komponente wieder eluieren (Fe-Extrakt). Es war nun schon länger bekannt, daß der Z-Aktivator Oberhefe stärker anregt als Unterhefe. Das klärte sich nun dahin auf, daß auf die Oberhefe beide Komponenten des Z-Aktivators, das Fe-Filtrat und der Fe-Extrakt wirken, während auf Unterhefe der Fe-Extrakt

ohne Wirkung blieb. Man muß also annehmen, daß die Unterhefe bezüglich der Fe-Extrakt-Komponente bereits optimal versorgt ist, während Oberhefe davon höchstens über suboptimale Mengen verfügt. Dabei handelte es sich bei der Eisenhydroxydadsorption nicht etwa nur um eine bloße Verteilung des Ferments an den beiden physikalischen Medien, sondern um eine Scheidung verschiedener Qualitäten, wie aus den Wirkungskurven verschiedener Gemische von Fe-Filtrat und Fe-Extrakt hervorgeht (vgl. Abb. 6).

Die Bildung des Z-Aktivators.

Die Bildung des Z-Aktivators steht auch nach MEYERHOF u. IWASAKI (538) in keiner direkten Beziehung zu Wachstumsvorgängen, wohl aber ist ein Zusammenhang mit der Gärungsintensität und dem Sauerstoffgehalt des Mediums vorhanden. Eine in sauerstoffhaltiger Zuckerphosphatlösung mehrere Stunden geschüttelte Hefesuspension scheidet in die Lösung erhebliche Mengen von Z-Aktivator ab. Abwesenheit von Sauerstoff und noch mehr die von Zucker, drosselt die Z-Anhäufung im Hefewasser stark ab. MEYERHOF u. IWASAKI konnten nun zeigen, daß die innerhalb weniger Stunden von der Hefe in das Medium abgegebene Aktivatormenge größer ist als der Vorrat in den Hefezellen selbst. Man muß daraus schließen, daß der Aktivator während der Gärung von der Zelle gebildet und nach außen abgegeben wird. Ob die von N. N. IWANOFF u. KRUPKINA (376) beobachteten Stickstoffausscheidungen aus Reinkulturen von Hefen, die mit der Gärungsaktivierung ansteigen, mit dem ebenfalls stickstoffhaltigen Z-Aktivator in Beziehung stehen, möchte man wohl vermuten, um so mehr, als die Ausscheidungsstoffe sich von gewöhnlichen stickstoffhaltigen Autolysenprodukten der Hefe unterscheiden. Auffallend ist die Tatsache, daß der Aktivator erst von der Zelle nach außen abgegeben werden muß, um volle Wirkungsentfaltung zu erzielen, was die auch aus anderen Erscheinungen (vgl. K. MEYER [511]) sich ergebende Wahrscheinlichkeit vergrößert, daß der Gärprozeß sich an den äußeren Grenzschichten der lebenden Zelle abspielt.

Vorkommen des Z-Aktivators.

EULER u. MYRBÄCK (194) sowie NILSSON (639) hatten seinerzeit eine höhere Gärungsaktivierung durch Muskelsaft aus Carcinomgewebe

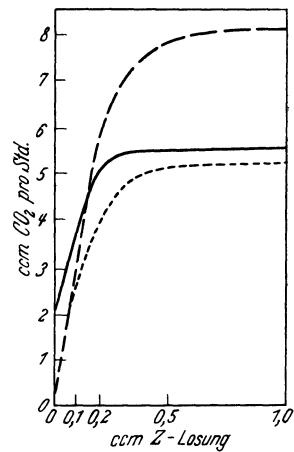


Abb. 6. Wirkung von Dialysat und Fe-Filtrat auf Ober- und Unterhefe. — — — — — Oberhefe + Fe-Filtrat, ————— Unterhefe + Dialysat Fe-Fil- ······· Oberhefe + Dialysat. [trat, (Nach EULER u. PHILIPSON: Zs. f. physiol. Chem. 195, 98, 1931.)

gegenüber solchem, der aus normalem Gewebe gewonnen war, festgestellt. Sie bezogen diese höhere Aktivität des Carcinomgewebssaftes auf einen höheren Co-Zymase-Gehalt der Tumoren. Nun konnten aber neuerdings EULER u. JOHANSSON (248) nachweisen, daß Carcinomgewebe auch über einen höheren Gehalt an Z-Aktivator verfügt als Normalgewebe. Danach bleibt also die Frage offen, ob die erhöhte Glykolyse der Krebsgewebe auf deren höherem Gehalt bzw. besonderen Qualität der Co-Zymase oder auf einer Vermehrung des Z-Aktivators in diesen Zellen beruht. In höheren Pflanzen haben bereits EULER u. SWARTZ den Z-Aktivator nachgewiesen. Daß er auch im tierischen Organismus weite Verbreitung besitzt, konnten EULER u. BRUNIUS demonstrieren (252).

Die Wirkung des Z-Aktivators.

Was endlich die Kinetik und den Mechanismus der Z-Aktivator-Wirkung betrifft, so wissen wir darüber noch sehr wenig. Wir kennen weder den Angriffspunkt noch einen andern Teil des Chemismus der Z-Aktivator-Wirkung. Wichtig ist immerhin schon die Feststellung von MEYERHOF u. IWASAKI (538), daß die Atmung durch den Z-Aktivator nicht gesteigert wird. Die weiteren Angaben über die Wirkungsweise des Z-Aktivators sind indessen rein negativer Natur: Es ist bekannt, daß es sich um keinen Effekt von Hexosephosphorsäuren, von wachstumsfördernden Aminosäuren, um kein Vitamin B, um keine Wachstumsaktivatoren und auch nicht um Co-Zymase handelt, so wenig wie um eine Wirkung ähnlich derjenigen, der sogenannten gärkatalytischen Metalle (ROSENBLATT u. MARCH [694]), die nach neueren Untersuchungen nur die Zellvermehrung, nicht aber die Gärung beeinflussen. Positive Angaben über den Wirkungsmechanismus des Z-Aktivators müssen erst weitere Untersuchungen auf diesem relativ sehr jungen Teilgebiet der Gärungschemie bringen.

Co-Zymase und Insulinwirkung.

Die früher vermutete Mitwirkung der Co-Zymase bei den ersten Stadien der Phosphorylierung der Hexosen, die aller Wahrscheinlichkeit nach durch eine Isomerisierung der stabilen Zucker eingeleitet wird, hat vergleichende Untersuchungen über Insulin- und Co-Zymasewirkung nahelegen müssen. Es hat auch nicht an Deutungen gefehlt, welche beide Aktivatoren als identisch erscheinen ließen (VIRTANEN [750] und KARSTRÖM [752]). Spätere Nachprüfungen haben jedoch klargestellt, daß die beobachtete Phosphorylierungsaktivierung durch Insulinpräparate nur deren Gehalt an anorganischem Phosphat zuzuschreiben war. Gereinigte Insulinpräparate übten dagegen keinerlei Wirkung auf die alkoholische Gärung aus. Die früher beobachteten Co-Zymase-ähnlichen Wirkungen der Insulinpräparate beruhten vielmehr auf einer Verunreinigung derselben mit Co-Zymase (VIRTANEN u. KARSTRÖM [756]). Dement-

sprechend kann auch Insulin die Co-Zymase bei der Hefengärung nicht ersetzen, und umgekehrt besitzen gereinigte Co-Zymasepräparate keine Insulinwirkung (EULER, JORPES u. MYRBÄCK [203]). Das Eingreifen der Co-Zymase bei den verschiedenen Teilreaktionen der Gärung wird bei der Darstellung dieser letzteren eingehend gewürdigt werden.

H. Welche Rolle spielt die Phosphorylierung im lebenden Organismus?

So klar die Zusammenhänge zwischen Phosphorylierung und Gärung bzw. Glykolyse in den beiden Gärungsphasen der Phosphatperiode und der Esterperiode wenigstens in ihren quantitativen Beziehungen bei toten Fermentpräparaten aus pflanzlichem und tierischem Gewebe in Erscheinung treten, so unsicher ist heute noch die Frage, welche Rolle das Phosphat bei der Gärung des *lebenden* Organismus spielt. Die Ansichten gingen hier von jeher weit auseinander, ihre Amplitude reicht von der glatten Übertragung der im toten Material beobachteten Vorgänge auf den lebenden Organismus bis zur Degradierung derselben zur völlig pathologischen Erscheinung, die mit den Vorgängen in der lebenden Zelle nichts zu tun haben.

Da liegen zunächst allerdings eine ganze Anzahl von Beobachtungen vor, die die letztere — besonders von NEUBERG vertretene Ansicht — berechtigt erscheinen lassen. Lebende Hefe spricht auf Phosphatzusatz nur im sauren Medium, und auch da nur sehr schwach an. Zwar wird PO_4 aufgenommen, aber keine quantitativen Beziehungen zwischen Aufnahme und CO_2 -Steigerung festgestellt. Die Zweiphasigkeit im fermentativen Gärablauf fehlt im lebenden Organismus vollkommen, daher häuft sich im lebenden Muskel so wenig wie in lebender Hefe Hexosediphosphat an, und aus diesem Grunde ist auch keine Arsenatwirkung auf die Gärgeschwindigkeit lebender Hefe zu beobachten. Hexosediphosphat, das von Zymasepräparaten selbst mit ganz wenig Co-Enzym, also relativ mühelos vergoren wird, bleibt von lebender Hefe völlig unangegriffen, obwohl es ungiftig ist und die Hefezellen nach PAINE (653) permeabel für diesen Ester sind. Auch natürliche und künstliche Hexosemonophosphorsäuren geben nach NEUBERG u. KOBEL (615) nur eine unbedeutende Steigerung der CO_2 -Ausscheidung durch lebende Hefe und das vermutlich erst nach einer vorangehenden Umformung bzw. Zerspaltung in Phosphat und Hexose.

Dagegen beobachteten MEYERHOF u. LOHMANN (524) zwar auch keine Gärungssteigerung, wohl aber eine erhebliche Atmungssteigerung nach Monophosphatzusatz, ähnlich wie sie sich nach Glukosezusatz einstellte. Aber dabei traten gegenüber der Atmungssteigerung durch echte Gärprodukte oder Glukose erhebliche Unterschiede in Erscheinung: Während die Atmungssteigerung von der Menge der zugesetzten Glukose ziemlich unabhängig war, trat beim Monophosphat eine klare Beziehung zur Konzentration auf; auch wurde nur ein kleiner Teil des zugesetzten

Monophosphats veratmet (bei NEUBERG-Ester 4—7 vH, bei ROBISON-Ester etwa 12 vH), dann fiel die Atmung plötzlich wieder auf den normalen Spiegel ab, so daß man wohl MEYERHOF u. LOHMANN zustimmen muß, wenn sie diese Atmungsanregung dem Einfluß von Verunreinigungen des Monophosphats zuschreiben, umso mehr, als keine Beziehung zwischen abgespaltenem PO_4 und Atmungssteigerung zu finden war, und auch kein Phosphat in die Hefe aufgenommen wurde.

Daß weiterhin Hefepräparate bekannt wurden, die nicht gären, trotzdem aber phosphorylieren (EULER, OHLSEN u. JOHANSSON [160]), will nicht viel besagen, da die Phosphorylierung ja die der Gärung übergeordnete Reaktion ist, also bestenfalls Vorbedingung, aber nicht Ursache der Gärung, und somit andere Teilreaktionen, etwa wie nach Fluoridzusatz, gehemmt sein können. Wichtiger dagegen scheint die Tatsache, daß manche toten Hefepräparate (Toluolpräparate mancher Heferassen), sowie Trockenpräparate von Oberhefen, gären, ohne erkennbare Phosphorylierung aufzuweisen (NEUBERG [589], GOTTSCHALK [298], NEUBERG u. GOTTSCHALK [607]). Im allgemeinen findet man jedoch, daß die Unterhefen mit der Abtötung, sei es durch Zusatz von Plasmagiften, Trocknen oder mechanisches Zerreiben, die Fähigkeit zur erkennbaren Phosphorylierung mit Anhäufung von Hexosediphosphat erlangen. Dabei beobachtet man einen starken Gärrückgang; aber das braucht nicht immer einzutreten, denn EULER u. MYRBÄCK (254) z. B. stellten praktisch leblose Trockenhefe her, die immerhin noch 70 vH der Gärfähigkeit der entsprechenden Menge lebender Hefe beibehalten hatte. Dagegen sinkt die Gärung in lebender Hefe nach Toluolzusatz sehr stark ab, während Trockenhefe unter sonst günstigen Bedingungen gegen Toluol viel unempfindlicher ist. Dies ist jedoch eine Erscheinung, die uns auch bei anderen, selbst so stabilen Fermenten wie es die Carboxylase ist, begegnet und die LEBEDEV damit begründet, daß er annimmt, daß nur das freie Ferment in Gegenwart von Toluol arbeitet, nicht das an Plasma gebundene, und die schonende Trocknung eben eine erhebliche Menge gebundenen Ferments freilegt. Ähnliche Theorien entwickelten auch EULER u. UGLAS (134), während RUBNER (698, 699) unter dem Einfluß vitalistischer Ansichten mehr zur Annahme einer Wirkung des lebenden Plasmas neben einer Zymasewirkung neigt. So unterscheidet sich also die Gärung der lebenden Hefe und diejenige von toten Hefepräparaten in solch wesentlichen Punkten, daß mancher Physiologe die Ansicht NEUBERGS teilen mag, der die Hexosediphosphatbildung als einen pathologischen Prozeß betrachtet, der nur unter unnatürlichen Versuchsbedingungen stattfindet.

Dagegen gibt es auch zahlreiche Physiologen, die diesen nur an der Anhäufung von HARDEN-Ester erkennbar werdenden Phosphorylierungsprozeß der toten Hefepräparate als Ausdruck einer Störung bestimmter Teilvorgänge und Correlationen im Gärprozeß aufzufassen geneigt ist.

Dabei muß natürlich in erster Linie an eine partielle Inaktivierung desjenigen Teilferments gedacht werden, dem der Abbau des HARDEN-Esters obliegt, das wäre also die Phosphatase. Ergeben sich nun experimentelle Anhaltspunkte für diese Annahme? Die Frage muß bejaht werden. Bereits EULER u. JOHANSSON (160) stellten fest, daß Zymase sich Toluol gegenüber resistenter verhält als Phosphatase. Damit wäre ein erheblicher Teil des unterschiedlichen Verhaltens der lebenden und toten Hefe in der geringeren Phosphatase-Aktivität der letzteren zu suchen, die dann zwangsläufig zur Anhäufung von Hexosediphosphorsäure führen muß. Eine Bestätigung scheint diese Annahme durch den Befund EMBDEN u. ZIMMERMANN'S (105) erfahren zu haben, wonach im lebensfrischen Muskel wohl EMBDEN-Ester, aber keine Hexosediphosphorsäure nachweisbar ist; dagegen tritt letztere nach Behandlung des Muskelextrakts mit Kieselgur auf und wird als Folge der entwässernden Wirkung dieses Adsorptionsmuskels angesehen, die möglicherweise in der Wirkung der entquellenden Ionen (Fluorid, Oxalat, Citrat) eine Parallele besitzt. In neueren Untersuchungen haben nun HARDEN u. MACFARLANE (344) nachweisen können, daß die Hefe den größten Teil ihrer Gäreinbuße beim Zerreiben der Hefe erleidet, und zwar wird hiervon vor allem die sogenannte basische Gärung, d. i. die mit Alkalitätssteigerung verbundene Hexosediphosphatgärung betroffen. Dabei geht die Gärungshemmung dem Grad der mechanischen Hefezerstörung (Zerreibungszeit) parallel. Im selben Maße wie die Gärung abfällt, wird sie andererseits auch durch PO_4 aktivierbar. Besonders bemerkenswert aber ist, daß gleichsinnig auch die aktivierende Wirkung von Arsenat wächst, das erwiesenermaßen hauptsächlich die Phosphatasewirkung steigert, und somit in gewissem Ausmaß das an Phosphatasewirkung wieder ersetzt, was beim mechanischen Zerreiben zerstört bzw. inaktiviert wird.

Im Gegensatz zur Phosphatase scheint die Phosphatase weit weniger durch die Präparation in Mitleidenschaft gezogen zu sein. Jedenfalls verestert die tote Hefe noch viel rascher, als sie zu dephosphorylieren vermag; man kann sich daher wohl vorstellen, daß in so geschädigten Gärpräparaten das zur Verfügung stehende Phosphat sehr rasch verestert ist, und nun der weitere Zuckerabbau von der Geschwindigkeit der Freilegung von Phosphat, also der Phosphatasewirkung limitiert wird. Setzt man daher solchen Gäransätzen Phosphat künstlich zu, so gleicht man in gewissem Umfang die Phosphataseschädigung aus und erreicht damit eine Gärungssteigerung, die man (in der Esterperiode) noch erhöhen kann, wenn man gleichzeitig durch Arsenatzusatz auch die Phosphatase aktiviert. Die Arsenatwirkung läßt darauf schließen, daß durch die mechanische Zellzerstörung die Phosphatase nicht in dem Maße wie ihre Wirkung vermindert bzw. zerstört wird, sondern daß wohl infolge der Struktur- und Oberflächenzerstörung ähnlich wie durch Kieselgur nur eine Inaktivierung derselben hervorgerufen wird. So würde also das

anomale Verhalten der Trockenhefe darauf zurückzuführen sein, daß durch die Strukturzerstörung die im lebenden Organismus vorhandene Korrelation zwischen Phosphorylierung und Phosphatasewirkung infolge der stärkeren Inaktivierung des hydrolysierenden Ferments gestört ist, und somit Hexosediphosphat liegen bleibt, während im lebenden Organismus wegen der feinen Regulation zwischen allen Teilvorgängen der Gärung die Reaktionen mit dem Phosphat gar nicht erkennbar werden.

Dabei bleibt die Frage, ob Hexosediphosphorsäure selbst als Zwischenprodukt des Zuckerabbaus in der lebenden Zelle auftritt, zunächst noch unentschieden. Man hat mit Recht gegen eine solche Deutung vor allem die langsame Vergärbarkeit dieses Esters ins Feld geführt. Aber wir wissen aus der Stimulationswirkung des Arsenats, daß eine Steigerung dieser Gärung sofort einsetzt, wenn die durch die Präparation geschädigte Phosphatase wieder aktiviert wird. Es ist also wohl möglich, daß die Phosphatase im lebenden Organismus wesentlich leistungsfähiger ist, als im toten Fermentpräparat. Auf der anderen Seite darf man nicht verkennen, daß auch Hinweise dafür vorliegen, daß die Hexosediphosphorsäure bereits das Stabilisierungsprodukt eines labileren natürlichen Esters ist. Dafür sprechen vor allem die Befunde über die mit Fermentschädigung fortschreitende biologische Stabilisierung des Phosphorsäureesters, wie sie oben in der Reihe EMBDEN- bzw. ROBISON-Ester, HARDEN-ester, schwer hydrolysierbarer LOHMANN-Ester I und II zum Ausdruck kam. Auch die PAINESche Beobachtung über die Aufnahme von Hexosediphosphat in lebende Hefezellen — sofern diese nicht durch bloße Adsorption vorgetäuscht ist — spricht in Verbindung mit der Tatsache der Unvergärbarkeit dieses Stoffes durch lebende Hefe gegen eine Deutung dieses Esters als normales Intermediärprodukt der Gärung. Man wird also annehmen dürfen, daß sich der natürliche Phosphorylierungsprozeß in den Vorgängen des toten Fermentpräparates nur verzerrt widerspiegelt; aber man wird nicht jede Beziehung dieses Vorganges zum Stoffwechsel der lebenden Zelle in Abrede stellen können und die Phosphorylierung als einen pathologischen Prozeß bezeichnen dürfen, wie es NEUBERG tat, der übrigens mit seiner eigenen Theorie in die Brüche kommt, wenn er neuerdings die Bildung von Methylglyoxal aus Hexosediphosphorsäure durch Co-Zymase-arme Fermentpräparate auf das natürliche Gärungsgeschehen im lebenden Organismus überträgt. Da der zelleigene Phosphatgehalt der lebenden Hefe sehr gering ist, muß das vorhandene Phosphat mindestens alle 5—6 Minuten den Zyklus von der Veresterung bis zur Dephosphorylierung durchlaufen, während in toten Hefepreparaten dieser Vorgang 1—2 Stunden in Anspruch nimmt. Daher muß man diesen Präparaten anorganisches Phosphat zusetzen, um die Gärungsgeschwindigkeit ungefähr konstant halten zu können. Die lebende Hefe besitzt dagegen offenbar einen dem Arsenat in der Wirkung ähnlichen Aktivator, der jedoch beim Zerreiben der Hefezellen

zerstört wird. Diesen vermuteten Stoff aus Hefe zu extrahieren ist bis heute leider nicht gelungen. Dagegen berichtet ERDMANN (120—122), daß das Dialysat aus Nierengewebe Glykosephosphatase außerordentlich steigern kann. So kann man also annehmen, daß der lebenden Hefe dauernd nur kleine Phosphatmengen zur Verfügung stehen, diese aber im Gegensatz zur Trockenhefe äußerst rasch ihren Zyklus durchlaufen, so daß zu jeder Zeit Phosphat zur Verfügung steht und somit Gärung ermöglicht ist. Immerhin ist diese jeweils reaktionsbereite Phosphatmenge klein und daher für die Gärgeschwindigkeit bestimmend. Daraus könnte sich wohl noch eine weitere Differenz im Stoffwechsel von Trocken- und Frischhefe erklären lassen: Lebende Hefe vergärt Fructose und Glukose mit nahezu gleicher Geschwindigkeit (von Rassenunterschieden abgesehen), dagegen bevorzugt Trockenhefe die Fructose insofern, als sich die Fructosegärung mit Phosphat höher steigern läßt als die Gärung auf Glukose; während nämlich in der Frischhefe die *reaktionsbereite* Phosphatmenge bzw. die Phosphataseaktivität die Geschwindigkeit der Gärung reguliert, fällt diese Wirkung bei Phosphatüberschuß der Hexose zu, und da scheint Fructose reaktionsfähiger als Glukose zu sein, was in Anbetracht der Fructosenatur der im HARDEN-Ester vorhandenen Hexose nicht verwunderlich wäre. Diese vermutete Labilität besäße auch in chemischer Hinsicht manches Analogon; es mag hier nur auf die gegenüber Glukose wesentlich raschere Oxydation der Fructose in konzentrierten Phosphatlösungen hingewiesen sein.

Aus dem Dargelegten dürfte hervorgehen, daß die bei lebender Hefe und toten Fermentpräparaten beobachteten Differenzen im Gärungsmechanismus, soweit sie die Reaktionen betreffen, die mit Phosphatumsetzungen zusammenhängen, auf Grund unserer heutigen experimentellen Erfahrungen einer Erklärung wohl zugänglich sind. Darnach scheint es wohl möglich, daß kein prinzipieller Unterschied zwischen den beiden Gärungstypen besteht. Die Differenzen wären vielmehr dadurch bedingt, daß bei toter Hefe der Phosphorstoffwechsel infolge einer Korrelationsstörung der Aktivität der Teilfermente erst sichtbar wird, während er in der lebenden Hefe ein in sich geschlossenes dynamisches Phänomen darstellt und so einer analytischen Erfassung entgeht. Es wäre immerhin auffallend, wenn die Hefe beim Abtöten erst eine physiologische Fähigkeit erlangte, die ihr im lebenden Zustand abgeht.

Wenn somit vieles dafür spricht, daß auch die lebende Hefe phosphoryliert und diese Tätigkeit nur infolge der feinen Korrelation der einzelnen Teilprozesse im lebenden Organismus nicht zutage tritt, so ist damit natürlich noch in keiner Weise die Frage entschieden, ob die Phosphorylierung für den Zuckerabbau in allen Organismen obligat ist, oder ob es nicht auch eine Form des biologischen Zuckerabbaus gibt, die nicht an eine vorausgehende Phosphorylierung gebunden ist; dabei wollen wir den rein oxydativen Abbau, wie er etwa bei manchen Schimmelpilzen in

Erscheinung tritt, ganz beiseite lassen und uns nur mit den Zuckerspaltungsmechanismen beschäftigen. Einen sehr bedeutsamen Beitrag zu diesem Problem lieferten ASHFORD u. HOLMES (15). Sie konnten nämlich zeigen, daß in grauer Gehirnrindensubstanz die Glykolyse auch nach Ausfällung des vorhandenen Phosphats ungestört weiterging, während unter denselben Bedingungen die Glykogengärung aufgehoben war, nach Phosphatzusatz jedoch wieder einsetzte. Daraus zogen die Forscher den Schluß, daß die Glukose durch das Präparat aus grauer Gehirnrinde nicht über die Phosphorylierung vergoren wird, daß im Gegensatz hierzu aber die Glykogenvergärung diesen Weg nimmt. Diese Versuche wurden neuerdings durch BUMM u. FEHRENBACH (66, 67) weitergeführt. Sie gingen hierbei von MEYERHOFs Entdeckung (541) aus, daß abgestandener Muskelextrakt die stabilen Hexosen nur nach Zusatz eines Hefeaktivators, der Hexokinase, vergären kann, wobei dann diese Vergärung über die Phosphorylierung führt. Im Gegensatz hierzu spricht nun das glukosehaltige Präparat aus grauer Gehirnrinde nicht auf Hexokinase an und ebensowenig auf Zugabe von Co-Zymase. Dieser letztere Befund ist um so auffällender, als KRAUT u. BUMM (421, 422) feststellen konnten, daß bei allen von ihnen untersuchten Geweben das Co-Enzym stets begrenzender Faktor für die Glykolyse war. Das traf sogar für die Tumoren zu, die sich durch einen relativ hohen Gehalt an Co-Enzym auszeichnen (KRAUT u. BUMM [421]). Diesem Tumoren-Co-Enzym scheint aber auch qualitativ eine höhere Wirksamkeit eigen zu sein, denn ein Zusatz dieses Co-Enzyms löste in Präparaten der grauen Gehirnrinde Glukosevergärung aus, was weder mit gewöhnlicher Co-Zymase noch mit Hexokinase gelungen war. Dazu muß bemerkt werden, daß BUMM u. FEHRENBACH ein weitgehend über Alkoholfällung und Kaolin- bzw. Aluminiumhydroxydadsorption gereinigtes Präparat benutzten, so daß eine Nährstoffaktivierung ziemlich ausgeschlossen erscheint.

Die graue Gehirnrinde verfügt somit offenbar über zwei Wege des Kohlehydratabbaues:

1. Der Glykogenabbau führt über die Phosphorylierung, wird durch gewöhnliche Co-Zymase gesteigert, ebenso wie durch Phosphatzusatz während der Phosphatperiode, durch Arsenat in der Dephosphorylierungsperiode.

2. Der Glukoseabbau wird bei diesem Präparat weder durch Phosphat noch durch Arsenat gesteigert, läßt sich auch durch Hexokinase und gewöhnliche Co-Zymase nicht aktivieren, wohl aber durch das aus Tumoren gewonnene Co-Enzym T; offensichtlich führt dieser Glukoseabbau durch graue Gehirnrinde (Retinagewebe verhält sich im lebenden Zustand ähnlich) nicht über die Phosphatveresterung. Der Phosphatgehalt der Retina ist so klein, daß pro Stunde ein 25—37maliger Durchgang des vorhandenen Phosphats durch die Phosphorylierungsreaktion notwendig wäre, um den Glukoseabbau zu decken.

Ähnlich wie die Retina verhält sich auch die überlebende quergestreifte weiße Muskulatur, deren Glukoseumsatz weder durch Hexokinase noch durch gewöhnliche Co-Zymase angeregt wird, wohl aber durch Co-Enzym T. So ließ sich die Glukosespaltung in diesem Präparat durch Überschuß von Glukose und Co-Ferment T bis zu einem durch die Apozymase bestimmten Maximalwert steigern, der also eine volle Ausnützung der Apozymase anzeigte. Dasselbe ließ sich bezüglich der Glykogenspaltung mittels Co-Zymase und Glykogen erreichen. War nun der Gärumsatz der Glukose = A, der des Glykogens = B, so erhielt man, wenn man zu der *einfachen* Apozymasemenge *eines* Ansatzes gleichzeitig Glukose und Glykogen + Co-Zymase + Co-Enzym T zugab, dieselbe Gärsumme A+B, die man bei getrennten Ansätzen aus der doppelten Apozymasemenge erzielte; daraus schließen nun BUMM u. FEHRENBACH, daß am Abbau des Glykogens und der Glukose verschiedene Teilfermente der Apozymase beteiligt sind, daß es also in ein und demselben Organ zwei Wege des Kohlehydratabbaues geben kann, einen Glykogenabbau über die Phosphorylierung, und einen vom Phosphat unabhängigen Glukoseabbau. Jedoch unterscheiden sich diese beiden Abbauwege nicht immer, denn aus den Befunden MEYERHOFS (541) geht hervor, daß die quergestreifte *rote* Muskulatur den Glukoseabbau mittels Hexokinase über die Phosphorylierung führt. Man hätte also zu unterscheiden:

1. Glykogenabbau: führt stets über Phosphorylierung,
2. Glukoseabbau:
 - a) im roten Muskel und Muskelextrakten, in roten Blutkörperchen, Leber, Niere, Trockenhefe und Hefeextrakten, führt ebenfalls über die Phosphatbeteiligung; die Gewebe bedürfen hierzu jedoch der Hexokinase, um die stabile Hexose zur Veresterung geeignet zu machen.
 - b) Glukoseabbau ohne Phosphatbeteiligung: Tumorgewebe, graue Gehirnrinde, Milz, Embryo Die Gärung bedarf hierbei der Aktivierung durch das Tumor-Co-Enzym T.

Bemerkenswert erscheint dabei, daß sowohl lebendes Gewebe wie totes Fermentpräparat der grauen Gehirnrinde ohne Phosphorylierung glykolyisiert. Das zeigt, daß ein Gewebe, das im lebenden Zustand nicht phosphoryliert, diese Eigenschaft auch nach Abtöten nicht erwirbt. Auf der anderen Seite gibt es eine Anzahl von Geweben, die auch im lebenden Zustand durch die Aktivierbarkeit ihres Glukoseabbaues mittels gewöhnlicher Co-Zymase auf eine Phosphorylierung schließen lassen. Die mutmaßlich phosphorylierenden und die direkt glykolyisierenden Gewebe unterscheiden sich auch noch durch andere Eigentümlichkeiten und lassen sich dadurch in zwei Klassen rubrizieren:

1. Phosphorylierende Gewebe: zeigen hohe Glykogen-gärung, Steigerung der Gärung bzw. Glykolyse durch gewöhnliche Co-Zymase. Die toten Fermentpräparate aus diesen Geweben zeigen Abhängigkeit der Gärung vom Gehalt an anorganischem Phosphat, Aktivierbarkeit (be-

sonders in der Esterperiode) durch Arsenat, Fructose ist bezüglich Gär-geschwindigkeit der Glukose überlegen, Hexosediphosphorsäure wird leicht angegriffen. Bei tierischen Fermentpräparaten ist vielfach Zusatz von Hexokinase notwendig, da tierische Hexokinase sehr labil ist.

2. Direkt glykolyisierende Gewebe: Die Gärung spricht weder auf Phosphat noch Arsenat an (auch bei toten Fermentpräparaten), Glukose ist bei der Vergärung gegen Fructose und Glykogen bevorzugt. So zeigt Tumorgewebe nach WARBURG (762) folgende Gäreignungsreihe: Glykose : Fructose : Glykogen = 23,9 : 3,3 : 1. Nach ROSENTHAL (693) werden Hexosephosphorsäuren durch Tumorgewebe kaum angegriffen. Die Gärung bzw. Glykolyse wird nur durch Co-Enzym T, dagegen nicht durch Hexokinase und gewöhnliche Co-Zymase gesteigert.

Es ist also kaum daran zu zweifeln, daß es zwei verschiedene Wege des Kohlehydratabbaus, einen direkten und einen zweiten über die Phosphorylierung führenden, gibt. Die obigen Darlegungen lassen es indessen wahrscheinlich erscheinen, daß der Kohlehydratabbau auch in der *lebenden* Hefe die Phosphorylierung durchwandert.

I. Die physiologische Bedeutung der Phosphorylierung.

Wenn wir uns nun die Frage nach dem Sinn und Zweck der Phosphorylierung für den biologischen Kohlehydratabbau vorlegen, so können wir mit hinreichender Sicherheit einige wichtige Punkte hervorheben, die für die zellfreie bzw. reine Fermentgärung Geltung haben. Zweifellos ist hier die Phosphorylierung ein Mittel, um die stabilen Zymohexosen in labile, gärbereite Zucker überzuführen. Dazu bedarf es einer erheblichen intramolekularen Umwandlung und Atomverschiebung, die offenbar in den labilen Phosphorsäureestern ermöglicht ist, vielleicht ähnlich wie die Wasserstoffverschiebung im Veresterungsprodukt der beiden Aldehyde bei der chemischen CANNIZZARO-Reaktion, und NEUBERG wird nicht weit von der Wahrheit entfernt sein, wenn er die Phosphorylierung der Hexosen als ein Werkzeug eben dieser notwendigen, die Gärung einleitenden, intramolekularen Verschiebung bezeichnet.

Wie weit dürfen diese Vorgänge bei der fermentativen Gärung nun auf den Zuckerumsatz in der lebenden Zelle übertragen werden? Wir haben ausführlich dargelegt, daß eine Anzahl von Tatsachen dafür spricht, eine derartige Phosphorylierung auch als in der lebenden Zelle sich abspielend anzunehmen. Freilich eine unveränderte Übertragung der Vorgänge *in vitro* auf den lebenden Organismus kann nicht in Frage stehen, vielmehr trägt die fermentative Gärung gewisse pathologische Züge, die auf der Aufhebung jener feinen, die Stoffwechselforgänge zu einem sinnvollen Einheitlichen und zweckmäßig Erscheinenden verbindenden Regulation beruht. So ist die rationelle Korrelation in der Aktivität der Fermente, ähnlich wie bei der Autolyse, gestört. Am laufenden Band hat sich die Belegschaft der Arbeitenden etwas verändert und

manches Rohprodukt bzw. Halbfertigfabrikat gerät so in falsche Hände und wird zur Seite gestellt, um in betriebsruhiger Zeit vollends aufgearbeitet zu werden, freilich auf eine etwas andere Art und Weise als bei ungestörter Arbeitsteilung. So deuten wir die Entstehung der stabilen Hexosephosphorsäuren aus den fermentativen Gäransätzen, die bezüglich ihrer physiologischen Verwertbarkeit von den relativ labilen natürlichen Monoestern bis zu den schwer hydrolysierbaren Estern LOHMANNs reicht. In der lebenden Zelle dagegen scheinen die fermentativen Teilprozesse wie die Zahnräder eines komplizierten Uhrwerks ineinander einzugreifen und so versteckt zu laufen, daß man das Gehen des Werkes nur an den Zeigern der Endprodukte erkennen kann.

Nach den Untersuchungen BUMMS (66, 67) und seiner Mitarbeiter müssen wir jedoch annehmen, daß es auch einen biologischen Kohlehydratabbau gibt, der nicht über die Phosphorylierung geht. Die Pflanze besitzt also augenscheinlich noch andere der Phosphorylierung analoge „Werkzeuge zur intramolekularen Verschiebung“, über deren Kinetik wir jedoch kaum Vorstellungen haben können.

K. Die Induktion.

LEBEDEW (449)¹ hat als erster an schwach gärenden Mazerations-säften die Beobachtung gemacht, daß deren Gärung nicht sofort nach Zugabe von Zucker und Phosphat einsetzt, sondern erst nach einer bestimmten Zeit, die je nach Präparat und Gärbedingungen verschieden ist. Auch Trockenhefen können dieselbe Erscheinung zeigen, und zwar nach eigener Erfahrung auch äußerst gärfähige Präparate. Nach einem Vorschlag LEBEDEW's bezeichnet man dieses Phänomen als Induktion und die bis zum Auftreten der ersten Gärungskohlensäure verstreichende Zeit als Induktionszeit. Da dieser Zeitpunkt nicht mit jeder Methode der Kohlensäurebestimmung leicht feststellbar ist, führte BOYSEN-JENSEN (360) den Begriff der Aktivierungszeit ein, das ist die Zeit, die bis zur Erreichung der maximalen Gärgeschwindigkeit verstreicht. Bei Anwendung der manometrischen Kohlensäurebestimmungsmethode macht jedoch, wie MEYERHOF (514) gezeigt hat, die Bestimmung des Zeitpunkts der erwachenden Gärung keine Schwierigkeiten. Wenn nun auch die Länge der Induktionszeit in erster Linie als eine Funktion der Eigenart des Gärpräparats erscheinen möchte, so läßt sie sich doch erheblich durch äußere Bedingungen und Eingriffe variieren. MEYERHOF (514) stellte fest, daß alle Faktoren, welche die Gärgeschwindigkeit herabsetzen, auch die Induktionszeit verlängern, wie z. B. Saftverdünnungen (vgl. auch HARDEN [339]), hohe Phosphat- und Zuckerkonzentration, niedrige Temperaturen, autolytische Vorgänge usw. Aus eigenen Erfahrungen kann ich noch die Gegen-

¹ Wahrscheinlich beruht auch die EULERSche „Angärung“ ([EULER u. KULLBERG [128], EULER u. OHLSÉN [133], EULER u. JOHANSSON [136]) auf Induktionserscheinungen, aber diese möglichen Zusammenhänge sind erst später erkannt worden.

wart von Toluol als induktionsverlängernd hinzufügen und es ist wahrscheinlich, daß auch andere Narkotika ähnliche Wirkungen ausüben.

Als MEYERHOF (514) die Untersuchungen nach der *Ursache* der rätselhaften Induktionserscheinung aufnahm, lagen in der Literatur zwar bereits einige Angaben vor, welche sich auf die Beschleunigung des sogenannten Gäranstiegs bezogen. Es waren durch die Untersuchungen von M. OPPENHEIMER (652), NEUBERG (580, 588), NEUBERG (583), NEUBERG u. EHRLICH (587) Stoffe bekannt geworden, welche die Gärung zum Teil außerordentlich beschleunigten. Dabei handelte es sich zunächst um α -Ketosauren, die eine kräftige Steigerung der Gärung und eine Beschleunigung des Gäranstiegs bewirkten. Aber die Auswertung dieses Effekts begegnete insofern Schwierigkeiten, als die verwendeten Gärpräparate aktive Carboxylase enthielten, welche die α -Ketosauren unabhängig vom Zucker vergor. Sieht man die Zahlen in NEUBERGS Tabellen (580) nach, so erkennt man, daß nur in relativ wenigen Fällen eine Gärung erreicht wurde, die größer ausfiel als dem Anteil an α -Ketosauren entspricht. Da nach NEUBERGS eigenen Versuchen die biologische Decarboxylierung der α -Ketosauren praktisch ohne Induktion (Bruchteile von Sekunden) verläuft, ist aus der CO_2 -Ausscheidung von α -Ketosaurehaltigen Ansätzen auf die Induktion der Zuckergärung naturgemäß kein Schluß zu ziehen. Nur quantitative Zuckerbestimmungen hätten hier Aufschluß geben können. Aber selbst diejenigen Versuchsergebnisse, welche eine höhere Gärungssteigerung erkennen lassen als den zugesetzten Ketosauren entspricht, sind nicht eindeutig zu interpretieren, weil die später von NEUBERG entdeckte Aktivatorwirkung der aus den Ketosauren im Gärprozeß hervorgehenden Aldehyde damals nicht bekannt und berücksichtigt worden ist. NEUBERG konnte nämlich in einer späteren Arbeit (583) feststellen, daß Aldehyde ziemlich unabhängig von ihrer chemischen Struktur die Gärung ungemein zu steigern vermögen. Die Zahl der anfangs als wirksam befundenen 38 Aldehyde wurde in einer folgenden Arbeit von NEUBERG u. EHRLICH (587) sogar auf 71 erhöht, wobei gleichzeitig die Feststellung gemacht wurde, daß auch völlig zellfremde Aldehyde diese Gärwirkung auszuüben vermochten. Daraus war bereits zu schließen, daß die Wirkung auf der Reaktion eines Gärkörpers mit der Aldehydgruppe beruht. Nun gehören nach NEUBERG u. EHRLICH die Aldehyde zu den biologisch leicht durch den Gärungswasserstoff reduzierbaren Körpern, und es war daher zu vermuten, daß zwischen der aufnehmenden Eigenschaft der Aldehyde und der Gärungsaktivierung ein Zusammenhang besteht. Tatsächlich zeigten auch andere nicht aldehydische, aber biologisch leicht reduzierbare Stoffe, wie Natriumthiosulfat, Disulfide, aliphatische und aromatische Nitrokörper, denselben Aktivierungseffekt wie die Aldehyde (NEUBERG und Mitarbeiter). Obwohl NEUBERG klar erkannt hatte, daß die Gärungsaktivierung durch die Aldehyde

hauptsächlich den Gäreintritt beschleunigt und die anfängliche Gär- geschwindigkeit steigert, während die gesamte Gärleistung nicht gehoben wird, hat er doch nirgends diese Tatsache auf die Erscheinung der Induktion bezogen. Das geht schon daraus hervor, daß er zahlenmäßige Angaben über die Höhe der Steigerungen in einzelnen Fällen macht. Die Steigerung gegenüber der normalen Gärung ist aber hier in erster Linie eine Funktion der Gärzeit. Sie fällt mit zunehmender Versuchszeit schließlich bis auf 1 ab, und wird bei Bezugnahme auf den eigentlichen Effekt der Aldehyde, die Induktionsaufhebung, unmeßbar groß.

Nur so ist es zu verstehen, daß MEYERHOF in seiner Untersuchung der Induktionserscheinungen auf die Aldehydversuche NEUBERGS und seiner Mitarbeiter gar nicht einging und auch methodisch nicht an sie anknüpfte. MEYERHOF ging vielmehr von der Erfahrung HARDENS u. YOUNGS (322) aus, daß sich in gärenden Zymaseansätzen mindestens zeitweise erhebliche Mengen von Hexosediphosphat ansammeln. Die von vornherein durchaus nicht sichergestellte Umkehrbarkeit dieses Erfahrungssatzes führte dann MEYERHOF (514) zu der Entdeckung, daß Hexosediphosphat

schon in Konzentrationen von 0,0002 mol. die Induktionszeit stark verkürzt. Für die Beurteilung der Rolle, welche die Hexosediphosphorsäure bei der Induktionsaufhebung spielt, sind zunächst zwei Beobachtungen wichtig:

1. Auch nach Zusatz von Hexosediphosphat setzt die Gärung nicht mit der maximalen Geschwindigkeit ein, sondern erreicht diese erst in einem mehr oder minder steilen Gäranstieg (siehe Abb. 7).

2. Je mehr Hexosediphosphat geboten wird, um so steiler ist der Gäranstieg.

Diese Feststellungen legten die Vermutung nahe, daß Hexosediphosphat selbst mit in den Gärprozeß hereingezogen wird und nach Maßgabe seiner eigenen Verarbeitung induktionsverkürzend wirkt. Bereits MEYER-

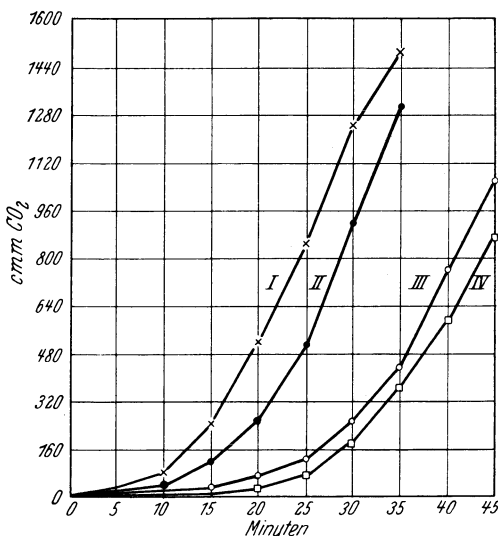


Abb. 7. Einfluß der Hexosediphosphat-Konzentration auf den Gäranstieg.

Kurve I: 1:0,014 mol. Hexosediphosphat,
 „ II: 1:0,0035 „ „
 „ III: 1:0,0007 „ „
 „ IV: 1:0,0002 „ „

(Nach MEYERHOF: Zs. f. physiol. Chem. 102, 202, 1918.)

HOF nahm sich der Frage an, ob Hexosediphosphat als solches, oder erst dessen Spaltprodukte die Induktionen aufheben. Zur Entscheidung dieser Frage bediente er sich der folgenden Erfahrungen:

1. Hexosediphosphat wird von der Hefe vergoren, und zwar nach vorangehender Spaltung in eine Hexose und Phosphorsäure; dabei ist die Geschwindigkeit der Dephosphorylierung der geschwindigkeitsbestimmende Faktor.

2. Die Dephosphorylierung, und damit auch die Vergärung der Hexosediphosphorsäure, wird durch Arsenatzusätze bestimmter Konzentration außerordentlich beschleunigt.

Nun argumentiert MEYERHOF in folgender Weise: Wird die Induktion durch ein Spaltprodukt der Hexosediphosphorsäure aufgehoben, so muß diese Wirkung durch Arsenatzusatz stimulierbar sein, da ja in diesem Fall rascher dephosphoryliert und vergoren wird; ist aber das Hexosediphosphat selbst der Aktivator, so muß Arsenat— da es den Gehalt an Diphosphat rasch vermindert — die induktionsverkürzende Wirkung desselben lähmen. In dem entscheidenden Versuch wandte nun MEYERHOF sehr geringe Mengen von Hexosediphosphat an und fand nach Zusatz von Arsenat praktisch kaum einen Unterschied, vielleicht eine kleine Abflachung des Gäranstiegs gegenüber dem arsenatfreien Ansatz. Daraus schloß der Autor, daß Hexosediphosphat selbst und nicht dessen Spaltprodukte die Wirkung auf die Induktion ausüben.

Zweifellos erscheint dieses Ergebnis überraschend, man hätte wohl eher das Gegenteil erwartet, und ich glaube, man muß dieser Schlußfolgerung MEYERHOFs gegenüber auch gewisse Bedenken äußern. Wir werden bei der Darlegung eigener Versuche über die induktionszeitvermindernde Wirkung von Azetaldehyd zeigen, daß die Wirkung dieses Körpers von der Konzentration weitgehend unabhängig ist und daß schon ungemein kleine Konzentrationen genügen, um denselben Effekt wie Hexosediphosphat auszuüben. Aber diese Wirkung ist eine Funktion der Zeit, so daß sehr kleine Konzentrationen, längere Zeit wirksam, größeren Effekt ausüben als relativ große Konzentrationen in entsprechend verkürzter Einwirkungszeit. Wendet man diese Erfahrungen auf die MEYERHOFsche Versuchsanstellung an, so kommt man zu folgenden Interpretationen: Das Arsenat beschleunigt den Abbau des Hexosediphosphats; dabei entstehen möglicherweise auf die Induktion einwirkende Zwischenprodukte, aber diese bleiben naturgemäß nur sehr kurze Zeit wirksam, da sie rasch in die stabilen und wirkungslosen Endprodukte weiter zerfallen. In kurzer Zeit wird daher das Hexosediphosphat bei Arsenatzusatz zu Phosphorsäure, Kohlensäure und Alkohol abgebaut sein, Stoffe, die alle völlig indifferent gegenüber der Induktion sind. Der Effekt des Arsenats besteht also darin, die Konzentration an Spaltprodukten für sehr kurze Zeit stark zu erhöhen, aber die Präsentationszeit dieser wirksamen Spaltprodukte ist äußerst klein und daher die Wir-

kungen selbst gering. Ohne Arsenat dagegen wird das Hexosediphosphat langsam abgebaut; es wird zwar stets nur eine sehr geringe Konzentration an wirksamen Spaltprodukten vorhanden sein, aber diese wird eine entsprechend der geringeren Abbaugeschwindigkeit des Hexosediphosphats längere Zeit unverändert bleiben, wodurch eben nach unseren Erfahrungen auch mit Azetaldehyd die größeren Wirkungen hinsichtlich der Verkürzung der Induktionszeit und der Beschleunigung des Gäranstiegs zu erreichen sind.

Die NEUBERGSchen Untersuchungen bezüglich der Gäraktivierung durch Aldehyde nahmen dagegen HARDEN u. HENLEY (336, 337) wieder auf, um die Beziehungen der Aldehydwirkungen zur Induktionserscheinung einer genaueren Analyse zu unterziehen. Die englischen Autoren konnten dabei nachweisen, daß der Azetaldehyd — im bemerkenswerten Gegensatz zu anderen Gärungsaktivatoren — nur den Eintritt der Gärung beschleunigt, dagegen auf normal gärende Ansätze keine Wirkung ausübt. Der Azetaldehyd übernimmt somit eine Funktion, die sonst offenbar einem bei der Gärung entstehenden Intermediärprodukt zufällt. Im besonderen Maße unterliegt der durch Phosphatzusatz gesteigerte Anteil der Gärung der Induktion, und HARDEN u. HENLEY konnten feststellen, daß der Aldehyd nur die Induktion dieses phosphatgesteigerten Teiles der Gärung aufzuheben vermag. Im Gegensatz hierzu wird die Selbstgärung der Hefe durch Azetaldehyd nicht beeinflusst. Eine Fortführung der Untersuchungen HARDEN u. HENLEYS unternahm dann BOYSEN-JENSEN (360). Er stellte fest, daß sowohl Hexosediphosphat wie auch Azetaldehyd die Induktions- und Aktivierungszeit verkürzten. Aber scheinbar beruhen die Wirkungen der beiden Stimulantien auf verschiedener Ursache, denn eine gekoppelte Zugabe beider Stoffe übt eine stärkere Wirkung aus als die optimale Dosis jedes einzelnen allein. So kommt BOYSEN-JENSEN zu dem Schluß, daß zur Aufhebung der Induktion neben Hexosediphosphat noch *Aldehyd* oder ein anderer Wasserstoffakzeptor, z. B. Methylenblau (NEUBERG u. EHRlich [587]) nötig sei. Säfte, welche durch Hexosediphosphat allein schon aktivierbar sind, enthalten nach BOYSEN-JENSEN bereits die

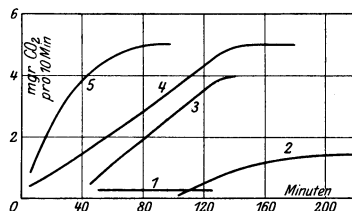


Abb. 8.

Kurve 1: CO₂-Ausscheidung aus einer Lösung von 0,25 g Zymase, 0,5 g Dextrose, 1,4 ccm mol/3 sek. Phosphat, 5 ccm mol/5 Hexosephosphat, 3 ccm 1 vH Azetaldehyd, 0,6 ccm Wasser.

Kurve 2: 0,25 g Zymase, 1 g Coenzym, 0,5 g Dextrose, 1,4 ccm mol/3 sek. Phosphat, 8,6 ccm Wasser.

Kurve 3: 0,25 g Zymase, 1 g Coenzym, 0,5 g Dextrose, 1,4 ccm mol/3 Phosphat, 3 ccm 1 vH Azetaldehyd, 5,6 ccm Wasser.

Kurve 4: 0,25 g Zymase, 1 g Coenzym, 0,5 g Dextrose, 1,4 ccm mol Phosphat, 4 ccm mol/5 Hexosephosphat, 3,6 ccm Wasser.

Kurve 5: 0,25 g Zymase, 1 g Coenzym, 0,5 g Dextrose, 1,4 ccm mol Phosphat, 5 ccm mol/5 Hexosephosphat, 3 ccm 1 vH Azetaldehyd, 0,6 ccm Wasser.

Das P_H schwankt in den einzelnen Lösungen zwischen 5,9 und 5,6.

Aus BOYSEN-JENSEN: Bioch. Z. 154, 235 (1924).

notwendigen Mengen von Wasserstoffakzeptoren, während man in denjenigen Ansätzen, die bereits auf Aldehyd allein ansprechen, die notwendigen Mengen von Hexosediphosphat vermuten muß. Gewisse Unterschiede in der Wirkung von Azetaldehyd und Hexosediphosphat konnten auch wir feststellen:

1. Die zur Induktionsaufhebung notwendige Konzentration an Hexosediphosphat betrug im Minimum für unsere Trockenhefe 0,05 vH. Dagegen genügte Azetaldehyd für dieselbe Wirkung bereits in einer Konzentration von 10^{-8} vH. Die Hefe spricht also auf den Azetaldehyd sehr viel empfindlicher an als auf das Hexosediphosphat.

2. Während die Wirkung des Azetaldehyds durch Arsenatzusatz vollkommen aufgehoben wurde, erschien diejenige des Hexosediphosphats durch denselben Zusatz nur unwesentlich gehemmt.

Daraus muß man auf eine verschiedene Wirkung der beiden Stoffe schließen. Weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand sind noch im Gange. Wenn auch eine verschiedene Wirkung der beiden Stoffe angenommen werden muß, so ist damit noch nicht erwiesen, daß sie beide zur Aufhebung der Induktion notwendig sind. Die uns zur Verfügung stehende Trockenhefe enthielt, wie aus der vorliegenden Induktion zu ersehen war, Mengen an Aldehyd, die *unter* einer Konzentration von 10^{-8} vH lagen. Trotzdem wurde die Induktion dieser Trockenhefe bereits durch Hexosediphosphat *allein* aufgehoben, so daß es uns wahrscheinlicher erscheint, daß das Hexosediphosphat die zur Angärung notwendigen Wasserstoffakzeptoren selbst liefert. Umgekehrt haben wir in unserer Trockenhefe Induktionsaufhebung durch *Aldehyd allein* erhalten, obwohl in ihr keine meßbaren Mengen von Hexosediphosphorsäure nachweisbar waren. Es erscheint uns daher wahrscheinlich, daß auch Hexosediphosphorsäure die Induktion infolge der intermediären Bildung eines Aldehyds aufhebt, der möglicherweise erst in höherer Konzentration wirkt als der Azetaldehyd. Entsprechend dem NEUBERGSchen Gärungsschema wird man in diesem Zusammenhange an das Methylglyoxal denken müssen. Wie aus später eingehender zu schildernden Versuchen hervorgeht, hebt tatsächlich auch Methylglyoxal die Induktion auf, aber die zu dieser Wirkung notwendigen Konzentrationen sind bei Methylglyoxal wesentlich größer als beim Azetaldehyd. Diese Interpretation steht allerdings im Gegensatz zu der üblichen Ansicht, daß die Wasserstoffakzeptoren die Induktion dadurch aufheben, daß sie die Oxydation des Methylglyoxals zu Brenztraubensäure ermöglichen, aus der die Hefe dann die notwendigen Wasserstoffakzeptoren selbst in Form von Azetaldehyd abzuspalten vermag, und so die Gärung dauernd im Gange hält. So plausibel diese letztere Deutung zunächst erscheint, so vermag sie doch einer eingehenderen Prüfung nicht standzuhalten. Sie steht bereits in schärfstem Widerspruch zu der Tatsache der Glycerinbildung bei der Gärung, die man dem NEUBERGSchen Gärungsschema zufolge auf eine

Dismutation von Methylglyoxal zurückführt, und die gerade dann einsetzt, wenn der Azetaldehyd abgefangen, also aus der Reaktion herausgerissen wird (585, 586). Dabei muß also offenbar das Methylglyoxal selbst als Wasserstoffakzeptor auftreten können, wie eben die Entstehung von Glycerin beim Abfangverfahren beweist. Es ist also nicht recht einzusehen, wozu die weitere Verarbeitung des Methylglyoxals noch eines anderen Wasserstoffakzeptors bedürfen sollte. Noch weniger verständlich jedoch wurde mir diese Theorie, als ich, wie erwähnt, die Beobachtung machte, daß Methylglyoxal selbst — wie übrigens auch aus den NEUBERG'schen Untersuchungen zu erwarten war — die Induktionszeit verkürzt. Damit war klar erwiesen, daß die allgemeine Deutung der Wirkungsweise der Wasserstoffakzeptoren bei der Induktionsaufhebung unzutreffend war. Ich habe daher die Frage der experimentellen Beeinflußbarkeit der Induktionszeit einer neuen Prüfung unterworfen, und will in kurzem die bisherigen Ergebnisse dieser Untersuchungen, die noch nicht völlig abgeschlossen sind, mitteilen. Als Untersuchungsmaterial diente die nach dem EULERSchen Verfahren hergestellte Trockenhefe einer von der Riebeck-Brauerei Leipzig freundlichst zur Verfügung gestellten gewaschenen untergärigen Hefe. Das Präparat zeigte eine erhebliche Aktivierungszeit, die maximale Gärgeschwindigkeit wurde erst bei optimaler Phosphatkonzentration nach etwa 75 Minuten erreicht. Eine Erhöhung der Phosphatkonzentration von $m/45$ auf $m/11$ verlängerte die Induktionszeit auf ein Vielfaches und verzögerte den Gäranstieg, wie das bereits von HARDEN (325) beobachtet und von MEYERHOF bestätigt worden war (514). In ähnlicher Weise wirkt auch Toluol induktionsverlängernd: Zusatz von 2 ccm Toluol zu 30 ccm Gäransatz verzögerte den Gäreintritt außerordentlich stark. Da während einer dergestalt verlängerten Induktionsperiode die autolytischen Prozesse zu einer völligen Zerstörung der Zymase führen können, kommt eine derartige Verlängerung der Induktionsperiode nicht selten einer völligen Gärungsaufhebung gleich. Das kann dann zu groben Täuschungen Anlaß geben, wie bereits bei der Würdigung der KOSTYTSCHEW'schen Versuche eingehend dargelegt worden ist, und auch bei der Prüfung von Fermentpräparaten auf Co-Zymasefreiheit kann die Anwesenheit von Toluol leicht zu irreführenden Fehlschlüssen Veranlassung geben. Es scheint uns daher von großer methodischer Bedeutung zu sein, daß auch die durch Toluol induzierte Verlängerung der Induktionszeit durch Azetaldehyd prompt aufgehoben wird. So ließ sich in einem unserer Versuche mit toluolhaltigen Gäransätzen die Induktionszeit von über 21 Stunden auf etwa 20 Minuten herabsetzen.

Immerhin blieb auch in toluolfreien Ansätzen ein Rest von anfänglicher Gärhemmung selbst nach Zusatz von Azetaldehyd zurück. Man könnte diese Tatsache damit erklären, daß die Aldehydwirkung keine momentane ist, sondern Zeit braucht zu ihrer Entfaltung. Das ließ sich

experimentell prüfen auf Grund der Beobachtung von HARDEN u. HENLEY (337), wonach weder die Eigengärung noch die reine Glukosegärung der Hefe durch Aldehydzusatz beeinflußt wird. Damit war eine Vorbehandlung der phosphatfreien Hefeansätze mit Aldehyd ohne gleichzeitige Gärungsanregung ermöglicht. In Kontrollversuchen überzeugten wir uns zunächst von der Richtigkeit der HARDEN-HENLEYSchen Angabe: Tatsächlich wird durch Aldehydzusatz weder die Eigengärung der Hefe, noch die phosphatfreie Glukosevergärung angeregt. Trotzdem zeigt sich aber bei Phosphatzugabe zu dem mit Azetaldehyd vorbehandelten Gäransatz eine bedeutsame Wirkung dieser Vorbehandlung: Die Induktionszeit erscheint jetzt auf etwa 5 Minuten verkürzt und die maximale Gärgeschwindigkeit ist bereits nach 6—10 Minuten erreicht. Eine entsprechend lange Vorbehandlung der Hefe mit Glukose ohne Azetaldehyd induzierte einen Effekt, der nur $\frac{1}{10}$ von dem des Aldehyds war.

Abb. 9 gibt ein anschauliches Bild von der induktionsaufhebenden Wirkung des Azetaldehyds mit und ohne Vorbehandlung der Gäransätze.

Die Versuche haben also unsere Vermutung bestätigt, daß die nach gleichzeitigem Aldehyd- und Zuckerkusatz noch verbleibende Induktionszeit darauf zurückzuführen ist, daß der Aldehyd zu seiner Wirkungsentfaltung eine bestimmte Zeit braucht (Reaktionszeit). Durch Variation der

Vorbehandlungszeit haben wir diese mit etwa 30 Minuten bestimmen können. Die Tatsache, daß während der Vorbehandlung des zucker- bzw. phosphatfreien Gäransatzes mit Aldehyd kein Anzeichen für eine chemische Reaktion des Aldehyds gefunden wurde, legt die Vermutung nahe, daß die Reaktionszeit der Aldehydwirkung physikalisch-chemische Ursachen hat. In dieser Auffassung wurden wir durch die Beobachtung gestärkt, daß ein nachträglicher Toluolzusatz die Wirkung der Aldehydvorbehandlung völlig aufhebt.

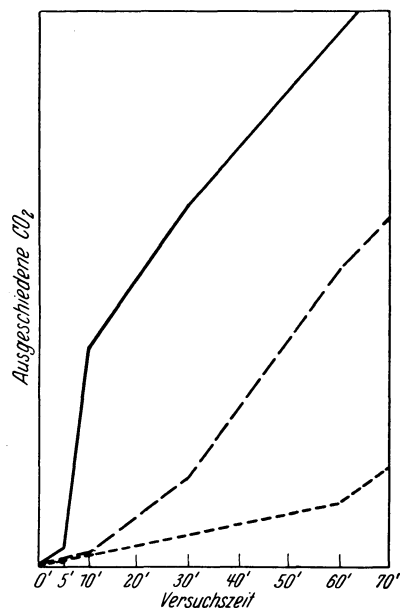


Abb. 9. Wirkung des Azetaldehyds auf den Gäranstieg: Ganz ohne Aldehydzusatz, --- Aldehyd gleichzeitig mit Glukose zugeetzt, — Glukosezusatz nach 1stündiger Vorbehandlung mit Aldehyd.

Ob es sich bei dieser Toluolwirkung um ein Verteilungsphänomen des Aldehyds zwischen der wässerigen und der Toluolphase oder aber um eine Verdrängung des Aldehyds von den Oberflächen des Reaktionsmilieus

durch den stark oberflächenaktiven Stoff handelt, erscheint noch ungewiß. Wir haben uns auf Grund dieser Ergebnisse die Vorstellung gebildet, daß die eigentliche chemische Reaktion des Aldehyds, die zur Induktionsaufhebung führt, ziemlich rasch verläuft, daß dagegen einige Zeit vergeht, bis der Aldehyd an die Stellen seiner Wirksamkeit gelangt.

Interessant war uns in dieser Beziehung eine Angabe NEUBERGS (583), daß Toluolzusatz die Angärungsbeschleunigung durch Aldehyd hemmt. Er führte diese Tatsache darauf zurück, daß das Toluol Lipoides aus der Zelle herauslöse, und dadurch die Verteilung des Aldehyds zwischen der wässerigen Phase und dem Zellsubstrat verändere. Die später zu belegende Tatsache, daß in Gegenwart von Toluol wesentlich höhere Aldehydkonzentrationen zur Beeinflussung der Induktion nötig sind, könnte wohl im NEUBERGSchen Sinne gedeutet werden. Bemerkenswert erscheint uns in diesem Zusammenhang noch die Beobachtung, daß die Zeit, während der das Toluol auf den Hefeansatz einwirkt, von geringer Bedeutung zu sein scheint, und daß die Toluolhemmung reversibler Natur ist, denn ohne Vorbehandlung erfolgt der Gäranstieg durch relativ hohe Aldehydkonzentrationen in An- und Abwesenheit von Toluol gleich rasch.

Anders liegen die Dinge bei anderen Gärhemmungen, wie wir sie bei Zusatz von 1 proz. Kaliumarsenat beobachten konnten. Ein solcher Zusatz hebt nach unseren Erfahrungen die Gärung der Hefe völlig auf, und diese Vergiftung kann auch durch Aldehydzusatz nicht behoben werden.

Die Abhängigkeit der Gärbeschleunigung von der Konzentration des Azetaldehyds.

Für die Beurteilung der Wirkungsweise des Azetaldehyds bei der Induktionsverkürzung ist die Frage nach der Abhängigkeit dieses Effekts von der Konzentration des gebotenen Aldehyds nicht ohne Bedeutung. Bereits NEUBERG (583) hatte angegeben, daß schon sehr kleine Aldehydmengen eine merkliche Aktivierung der Angärung bewirken können. Konzentrationen von 0,00023 m-Formaldehyd erwiesen sich nach diesem Autor noch als wirksam. Eigene Versuche ergaben jedoch, daß die untere Konzentrationsschwelle des Aldehyds noch außerordentlich viel tiefer liegt. Eine eingehende Untersuchung zeigte, daß die Wirkung des Aldehyds bis zu Konzentrationen von 1:4 400 000 mol. herab voll erhalten bleibt. Dann erst sinkt die Wirkung ab, beträgt aber noch bei einer Konzentration von 1:440 000 000 mol. etwa 30 vH des maximalen Effekts. Man kann also wirklich sagen, daß Spuren von Azetaldehyd die Induktionszeit zu verkürzen vermögen.

An einer wesentlich stärker induktionsbeschwerten Oberhefe wurden die Wirkungen von Azetaldehyd und brenztraubensäuren Salzen vergleichend untersucht. Dabei ergab sich die bemerkenswerte Tatsache, daß die Pyruvinate eine wesentlich stärkere Wirkung auf die Angärung auszuüben vermögen als entsprechende Mengen von Aldehyd. Man wird

nicht fehlgehen, diese Avidität dem *in statu nascendi* von der Ketosäure abgespaltenen Aldehyd zuzuschreiben. In diesem Zusammenhang wird man sich der von NEUBERG u. Mitarbeiter (592, 595, 596, 354) entdeckten, und als Wirkung eines carboligatischen Ferments charakterisierten Azetoin synthese erinnern, die DIRSCHERL (79) neuerdings auch durch Bestrahlung von Pyruvinsäurelösungen erhielt. Der Zusammenschluß zweier Aldehydmoleküle im Sinne der Azetoinbildung geht nach DIRSCHERL dann spontan vor sich, wenn sich wenigstens *ein* Aldehydmolekül *in statu nascendi* befindet.

Im Kapitel über die Phosphorylierung ist die Möglichkeit eines derartigen carboligatischen Vorgangs zwischen Azetaldehyd und Hexosemonophosphorsäure eingehender dargelegt worden.

Diese hypothetische Wirkung des Aldehyds setzte voraus, daß bereits die Phosphorylierung während der Induktionszeit gehemmt ist. Wir setzten daher einen Versuch an, um zu prüfen, ob und inwieweit die Phosphorylierung schon einer Induktion unterworfen ist. Gibt es neben dem Gäransatz auch einen Phosphorylierungsanstieg?

Diese Frage muß bejaht werden: Wir prüften die Phosphatbindung in einem normalen Gäransatz mit Trockenunterhefe ohne Aldehydzusatz und fanden innerhalb der ganzen Induktionszeit keine Phosphatbindung. Die anfängliche Gärhemmung setzt also bereits bei der Phosphorylierung an.

Wie beeinflusst nun der Azetaldehyd die Phosphorylierung? Wir setzten zur Beantwortung dieser Frage dem obigen Ansatz 1 ccm 10proz. Azetaldehydlösung zu.

Gärzeit o Min.	Gehalt der Lösung an anorganischem Phosphat
	5,70 mg P
10 "	5,66 "
20 "	5,13 "
40 "	5,12 "
60 "	2,44 "
75 "	2,69 "
90 "	2,31 "
120 "	1,55 "

Die erste deutliche Phosphatabnahme ist nach 20 Minuten zu konstatieren, fällt also etwa mit der Aufhebung der Gärinduktion zusammen, möglicherweise eilt die Phosphorylierung der Gärung zeitlich etwas voraus. Diese letztere Frage soll durch eine engere zeitliche Staffelung noch genauer untersucht werden. Jedenfalls ist eine bemerkenswerte zeitliche Parallelität zwischen Phosphorylierungs- und Gärinduktionsaufhebung zu beobachten. Dieselben Zusammenhänge waren auch an einer Oberhefe mit wesentlicher längerer Induktionszeit zu konstatieren, so daß der Schluß berechtigt erscheint, daß der Azetaldehyd in die Phosphorylierungsreaktion eingreift. Damit erhält die EULER-NILSSONSche Hypothese über den Chemismus der Zerfallsveresterungsreaktion eine nicht unwesentliche Stütze: es scheint tatsächlich so, als ob bereits die Phosphorylierung ein oxydoreduktiver Prozeß sei.

Aber wie läßt sich mit dieser Annahme die von MEYERHOF (514) konstatierte induktionsaufhebende Wirkung des Hexosediphosphats in Einklang bringen, das zwar als Wasserstoffdonator in physiologischen Prozessen, jedoch nicht als H_2 -Akzeptor bekannt ist? Wir haben bereits oben unsere Bedenken gegen die MEYERHOFsche Argumentation, daß Hexosediphosphat selbst, und nicht irgendwelche Spaltprodukte induktionsaufhebend wirken sollen, geltend gemacht, und finden eine Bekräftigung unserer Einwände in einer neueren Arbeit von HARDEN u. HENLEY (337) vgl. auch HARDEN u. MACFARLANE (342), wonach bereits eine Arsenatkonzentration von 0,0002 mol. die Induktionszeit wesentlich verlängert und die günstige Wirkung anderer Zusätze auf die Angärung aufhebt, was mit unseren Befunden bezüglich der Aldehydwirkung durchaus übereinstimmt. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn MEYERHOF nach Arsenatzusatz zu seinen Ansätzen statt einer erwarteten Induktionsverkürzung eine Verlängerung der Induktionszeit beobachten konnte. Arsenat beschleunigt zwar den Abbau von Hexosediphosphat, verlängert aber gleichzeitig die Induktionszeit und ist daher nicht geeignet, die von MEYERHOF angestrebte Klärung der Frage, ob Hexosediphosphat im ungespaltenen Zustand oder aber in Form von Spaltprodukten auf die Induktion einwirkt, zu bringen. Möglicherweise kann man der Lösung des Problems mittels Fluoridzusätzen zu Polysaccharidgärungen näherkommen, wodurch sich vielleicht eine Trennung von Phosphorylierung und Hexosediphosphatabbau erreichen läßt.

Hinsichtlich der induktionsaufhebenden Wirkung der Hexosemonophosphate gehen die Ansichten etwas auseinander. P. MAYER (506) schreibt auch den Monophosphaten eine derartige, wenn auch im Verhältnis zum HARDEN-Ester etwas geringere Wirksamkeit zu. Im Gegensatz hierzu berichtet MYRBÄCK (550), daß ROBISON-Ester die Induktion nicht zu verkürzen vermöge. Da jedoch MYRBÄCK seinen Gäransätzen mit ROBISON-Ester weder Glukose noch Phosphat zugesetzt hat, können sie nicht mehr beweisen, als daß der ROBISON-Ester selbst erst nach einer anfänglichen Induktion vergoren wird, was auch von MAYER beobachtet worden war. In einer eingehenden Untersuchung kam auch STRUYK (728) zu denselben Ergebnissen wie MAYER. Leider ist jedoch die Wirkungsweise der Monophosphate noch nicht genauer analysiert, so daß über den Chemismus dieses Vorgangs nichts Näheres bekannt geworden ist.

Eine völlig andersartige Erklärung der Induktionserscheinung hatten ABDERHALDEN u. SOBOTKA gegeben (2, 717, 718). Sie führten die Induktion auf eine angeblich der Gärung notwendig vorausgehende Quellung der ausgetrockneten Zellen zurück, die erst nach Aufnahme des Quellungs-wassers ihre Zymasefunktion zurückgewinnen sollten. Aber diese Annahme führte zu zahlreichen Widersprüchen mit dem experimentell festgestellten Tatsachenmaterial. So haben BARRENSCHEEN u. HÜBNER (20) beobachtet, daß die Induktion bei der Glykolyse menschlicher

Erythrocyten durch das *ent* quellende Sulfation aufgehoben wird. Nach unseren eigenen Erfahrungen übt eine vorhergehende Quellung der Trockenhefe auf die Induktionszeit nur einen untergeordneten Einfluß aus, der sich mit demjenigen von Aldehyd- oder Hexosediphosphatzusatz nicht vergleichen läßt, obwohl über Zusammenhänge zwischen Quellungsgeschwindigkeit und Aldehydgehalt nichts bekannt ist. Endlich aber haben HÄGGLUND u. ROSENQUIST (316) wie schon LEBEDEW anderthalb Jahrzehnte früher die Induktionserscheinung auch an Mazerationsstoff nachweisen können, wo die Quellung keine Rolle spielen kann, weshalb diese Autoren die ABDERHALDENSche Deutung als „voreilige Annahme“ zurückweisen.

Allerdings darf nicht übersehen werden, daß die sogenannte Induktion nicht in allen Gärpräparaten auf dieselben Ursachen zurückzuführen sein wird. So berichteten HARDEN u. MACFARLANE (342), daß beim Zymin, im Gegensatz zur Trockenhefe nach LEBEDEW, ein Zerreiben des Gärpräparats mit Glaspulver (MEYERHOF 514) die Induktionszeit nicht verkürzt. Ein weiterer Unterschied der beiden Präparate offenbarte sich in ihrem Verhalten gegen Salz- und Aldehydzusätzen, von denen die ersteren nur auf Zymin, die letzteren dagegen nur auf Trockenhefe induktionsverkürzend wirken (HARDEN 339, HARDEN u. MACFARLANE 342).

Zusammenfassend wird man also sagen können, daß die Induktionserscheinung bei verschiedenen Gärpräparaten verschiedenartige Ursachen, solche physikalisch-chemischer und auch solche rein physiologisch-chemischer Art haben kann. Die chemisch-physiologisch bedingte Induktion scheint bereits den ersten Teilprozeß des Zuckerabbaus zu berühren, die Phosphorylierung. Sie kann durch Zusätze äußerst geringer Mengen von Hexosediphosphat sowie Azetaldehyd und anderer biologisch wirksamer H_2 -Akzeptoren fast restlos beseitigt werden, wobei bezüglich der Wirkungsweise der einzelnen Stoffe allerdings bemerkenswerte Unterschiede bestehen. Entgegen der Annahme BOYSEN-JENSENS scheint uns erwiesen, daß Hexosediphosphat *allein* schon und ohne Anwesenheit von Wasserstoffakzeptoren die Induktion aufzuheben vermag, wobei vieles dafür spricht, daß es selbst diese Wirkung durch Bereitstellung geeigneter Wasserstoffakzeptoren vollbringt.

Man ist versucht, die Induktionserscheinung auch mit der EULERSchen Theorie der *Angärung* in Verbindung zu bringen (EULER u. KULLBERG [128], EULER u. OHLSÉN [133], EULER u. JOHANSSON [136]). Diese Theorie fußt auf der Beobachtung, daß eine anfängliche Gärungsstörung mancher Präparate durch Zusatz von „angegorenen Zuckerlösungen“ behoben wird. EULER hat diese Beobachtung durch die Annahme zu erklären versucht, daß in der angegorenen Zuckerlösung besondere, der Phosphorylierung geneigte Hexosen vorhanden seien, welche im Gegensatz zu den stabilen Hexosen die Gärung in Gang bringen können. Die Labilität der am-Zucker macht EULERS Annahme wenig

wahrscheinlich. Näher liegend scheint uns die Möglichkeit, daß mit der angelegenen Zuckerlösung Spuren induktionsaufhebender Stoffe in den Gäransatz übertragen wurden. Gegen die EULERSche Anschauung spricht auch die Tatsache, daß die Vergärung der unmittelbar aus einer Stärkehydrolyse hervorgehenden Zucker der Induktion unterworfen sind, woraus man schließen möchte, daß die Gärhemmung nicht an der Isomerisierung der stabilen Zucker in labile Formen, sondern erst an der nachfolgenden Phosphorylierung dieser Zucker ansetzt.

Reaktionskinetisch macht die Wirkung der induktionsaufhebenden Stoffe den Eindruck einer autokatalytischen Reaktion, wie bereits von MEYERHOF (514) und BOYSEN-JENSEN (360) vermerkt worden ist (siehe Abb. 6, 7 u. 8).

Literatur.

1. ABDERHALDEN u. FODOR: Studien über die Funktionen der Hefezelle. Zymase- und Karboxylasewirkung. Fermentforschg 5, 138 (1921).
2. — Ebenda 8, 42 (1924).
3. — Ebenda 8, 227 (1925).
4. — Ebenda 8, 574 (1926).
5. — Ergänzung zu der Mitteilung „Zur Erkenntnis der Biokatalysatoren des Kohlehydratumsatzes. III. Von Hans v. Euler und Karl Myrbäck.
6. AHRENS: Das Gärungsproblem. Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge 7 (1902).
7. AKAMATSU: Über das Vorkommen von Glycerophosphatase in der „Takadiastase“. Biochem. Z. 142, 184 (1923).
8. — Über Lecithinspaltung durch „Takadiastase“. Ebenda 142, 186 (1923).
9. ALBERT: Einfacher Versuch zur Veranschaulichung der Zymasewirkung. Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 3775 (1900).
10. — BUCHNER u. RAPP: Herstellung von Dauerhefe mittels Aceton. Ebenda 35, 2377 (1902).
11. ALLWALL: Von der Thermolabilität der Glycerinphosphorhydrogenase. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 55, 100 (1929).
12. ARLOING u. DUFOUR: Contribution à l'étude des formes filtrantes du bacille tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris 93, 165 (1925).
13. — et DUFOUR: Transmission du virus tuberculeux par voie transplacentaire chez la femelle de cobaye tuberculisée avec un filtrat de produits tuberculeux humains. C. r. Acad. Sci. Paris 181, 826 (1925).
14. ARMSTRONG: Studies on enzyme action. VIII. The mechanism of fermentation. Proc. roy. Soc. Lond. B 76, 600 (1905).
15. ASHFORD u. HOLMES: Contributions to the study of brain metabolism. V. Role of phosphates in lactic acid production. Biochemic. J. 23, 748 (1929).
16. BAKER and HULTON: Ebenda 14, 754 (1920).
17. BARENDRECHT: Das Enzym Phosphatase-Phosphatase. Biochem. Z. 118, 254 (1921).
18. BARRENSCHEEN u. ALBERS: Über die Rolle der Phosphorylierung im intermediären Kohlehydratstoffwechsel der Pflanze. Ebenda 197, 261 (1928).
19. — u. PANY: Über die Rolle der Phosphorylierung im intermediären Kohlehydratstoffwechsel der Pflanze II. Ebenda 219, 364 (1930).
20. — u. HÜBNER: Untersuchungen über die Glykolyse des Blutes. I. Ebenda 229, 329 (1930).

21. BARRENSCHEEN u. BRAUN: Untersuchungen über die Glykolyse des Blutes. III. Die Hemmung der Glykolyse. Ebenda **231**, 144 (1931).
22. — u. VASARHELYI: Untersuchungen über die Glykolyse des Blutes. II. Phosphatfraktion und Glykolyse. Ebenda **230**, 330 (1931).
23. — BRAUN u. DREGUSS: Glykolysehemmung und Methylglyoxalanhäufung. Ebenda **232**, 165 (1931).
24. BARTHEL u. EULER: Milchsäuregärung der Glucose durch Peptone. Hoppe-Seylers Z. **128**, 257 (1923).
- 25a. — — u. MYRBÄCK: Gärung und Wachstum in getrockneten Hefezellen III. Ebenda **198**, 251 (1931).
25. — — — Gärung und Wachstum in getrockneten Hefezellen. Ebenda **183**, 237 (1929).
26. BATELLI u. STERN: Zur Kenntnis des Pneins. Biochem. Z. **33**, 315 (1911).
27. — — in ABDERHALDEN: Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. III, 1, S. 444.
28. BAUR u. HERZFELD: Über Gärung ohne Hefe. Biochem. Z. **117**, 96 (1921).
29. BAUMANN: On the estimation of organic phosphorus. J. of biol. Chem. **59**, 667 (1924).
30. BELL a. DOISY: Rapid colorimetric methods for the determination of phosphorus in urine and blood. Ebenda **44**, 55 (1920).
31. BENEDICT a. THEIS: A modification of the molybdic method for the determination of inorganic phosphorus in serum. Ebenda **61**, 63 (1924).
32. BETHE: Kritische Betrachtungen an einem Wendepunkt der Lehre von der Muskelenergetik. Naturwiss. **18**, 678 (1930).
33. BIERNACKI: Physiologische Untersuchungen an Vitaminen B und wasserlöslichen Biokatalysatoren. Arch. f. Physiol. **42**, 517 (1888).
34. BLAIZOT et CONSEIL: Etiologie de la fièvre recurrenante, son mode de transmission par les poux. Ann. Inst. Pasteur **27**, 204 (1913).
35. BLEYER u. SCHMIDT: Studien über das Verhalten der wichtigsten Kohlehydrate (Glukose, Galaktose, Fruktose, Mannose, Maltose, Laktose, Saccharose) in stark saurer, alkalischer, sulfit- und bisulfithaltiger Lösung. Biochem. Z. **141**, 278 (1923).
36. BLOHM, SANTESSON u. EULER: Physiologische Untersuchungen an Vitaminen B und wasserlöslichen Biokatalysatoren. Sv. vet. Akad. Ark. f. Kemi **8**, 13 (1921).
37. BLOOR: Methods for the determination of phosphorus acid in small amounts of blood. J. of biol. Chem. **36**, 33 (1920).
38. BOAS: Übersicht über die Salzwirkungen auf die Hefegärung. Biochem. Z. **176**, 354 (1926).
39. BODNAR: Biochemie des Phosphorsäurestoffwechsels der höheren Pflanzen. I. Über die enzymatische Überführung der anorganischen Phosphorsäure in organische Form. Ebenda **165**, 1 (1925).
40. — u. HOFFNER: Beiträge zur biochemischen Kenntnis der postmortalen Pflanzenatmung. Ebenda **165**, 145 (1925).
41. — u. TANKO: Phosphorylierung, Milchsäurebildung und Phosphatase-wirkung in Muskelbrei und Muskelpulver. Ebenda **230**, 228 (1931).
42. — u. KARELL: Phosphorylierung und Phosphatase-wirkung bei B-A-vitaminose. Ebenda **230**, 233 (1931).
43. BOEZ: Les microbes filtrables des voies respiratoires dans l'influenza et la coryza algu. Ann. Inst. Pasteur **39**, 833 (1925).
44. BOKORNY: Die letalen Mengen verschiedener Gifte für Hefe. Biochem. Z. **75**, 376 (1916).
45. BOYLAND: Phosphoric esters in alcoholic fermentation. I. The sequence

- of the formation of phosphoric esters and carbon-dioxide in fermentation by dried yeast. *Biochemic. J.* **23**, 219 (1929).
46. BOYLAND: Phosphoric esters in alcoholic fermentation. II. Pyrophosphates in yeast preparations. *Ebenda* **24**, 350 (1930).
 47. — Phosphoric esters in alcoholic fermentation. III. The lay between phosphate esterification and carbon-dioxide evolution. *Ebenda* **24**, 703 (1930).
 48. BRIGGS: Some applications of the colorimetric phosphate method. *J. biol. Chem.* **59**, 255 (1924).
 49. BRUGSCH, CAHEN u. HORSTERS: Über die Hexosediphosphatase der Muskulatur und Leber und ihr Spaltprodukt, die Monohexosephosphorsäure *Biochem. Z.* **164**, 199 (1925).
 50. — — Studien über intermediären Kohlenhydratumsatz und Insulin. XVIII. Die Spaltung der Zymohexosephosphorsäure durch die Muskulatur und ihr Spaltprodukt, die Monohexosephosphorsäure. *Ebenda* **175**, 120 (1926).
 51. — u. HORSTERS: Das Insulinproblem. *Klin. Wschr.* **4**, 436 (1925).
 52. — — Über die Cofermentnatur des Insulins. *Hoppe-Seylers Z.* **157**, 186 (1926).
 54. BRUNIUS: Enzymatische Versuche mit Trockenmuskel. *Hoppe-Seylers Z.* **177**, 201 (1928).
 55. — u. PROFFE: Über die Darstellung eines am enzymatischen Abbau Glukose Milchsäure im Muskel beteiligten Stoffes (Aktivator nach MEYERHOF). *Ebenda* **178**, 164 (1928).
 56. BUCHNER: Alkoholische Gärung ohne Hefezellen. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **30**, 117 (1897).
 57. — E. u. H. u. HAHN: Die Zymasegärung. München und Berlin: Oldenbourg 1903.
 58. BUCHNER u. HOFFMANN: Einige Versuche mit Hefepreßsaft. *Biochem. Z.* **4**, 215 (1907).
 59. — Über die Eigenschaften des Hefepreßsaftes und die Zymasebildung in der Hefe. *Ebenda* **9**, 415 (1908).
 60. — u. KLATTE: Über das Koenzym des Hefepreßsaftes. *Ebenda* **8**, 250 (1908).
 61. — u. DUCHACEK: Über fraktionierte Fällung des Hefepreßsaftes. *Ebenda* **15**, 221 (1908).
 62. — u. HAEHN: Über das Spiel der Enzyme im Hefepreßsaft. *Ebenda* **19**, 191 (1909).
 63. — — Über eine Antiprotease im Hefepreßsaft. *Ebenda* **26**, 171 (1910).
 64. — — Studien über den Phosphorgehalt der Hefe und einiger Hefepreparate. *Ebenda* **27**, 418 (1910).
 65. — Wirkung von Toluol auf die Gärungsvorgänge. *Ebenda* **82**, 134 (1917).
 66. BUMM u. FEHRENBACH: Über verschiedene Wege des Zuckerabbaues im tierischen Organismus. *Hoppe-Seylers Z.* **193**, 238 (1930).
 67. — — Über verschiedene Wege des Zuckerabbaues im tierischen Organismus. II. *Ebenda* **195**, 101 (1931).
 68. CALMETTE, VALTIS, NEGRE et BOQUET: Infection expérimentale transplacentaire par les éléments filtrables du virus tuberculeux. *C. r. Acad. Sci. Paris* **181**, 491 (1925).
 96. COHN: Zur Frage der reinen Saccharosegärung. *Hoppe-Seylers Z.* **168**, 92 (1927).
 70. CREMER: Über die Umlagerung der Zuckerarten unter dem Einfluß von Ferment und Zelle. *Z. Biol.* **31**, 183 (1894).

71. DAVENPORT a. SACKS: Muscle phosphorus. II. The acid hydrolysis of lactacidogen. *J. of biol. Chem.* **81**, 469 (1929).
72. — DIXON u. RANSON: Muscle phosphorus. III. The distribution of acid-soluble phosphorus compounds during parathyroid tetany. *Ebenda* **83**, 741 (1929); **82**, 61 (1929).
73. DEMUTH: Über Phosphatstoffwechsel. I. Über Hexosephosphatasen in menschlichen Organen und Körperflüssigkeiten. *Biochem. Z.* **159**, 415 (1925).
74. — Über Phosphatstoffwechsel. II. *Ebenda* **166**, 162 (1925).
75. DENIS a. MEYSENBURG: Note on a possible source of error in the Bell-Doisy method for the determination of phosphates in blood plasma. *J. of biol. Chem.* **52**, 1 (1924).
76. DIEMAIR u. SICHERT: Beitrag zur Kenntnis der Wasserstoffionenkonzentration und ihrer Bedeutung in der Brennerie. *Biochem. Z.* **198**, 1 (1928).
77. DJENAB u. NEUBERG: Über die Saccharophosphatase der Hefe und die Vergärung der Rohrzuckerphosphorsäure. *Ebenda* **82**, 391 (1917).
78. DIENERT: Sur la fermentation du galactose et sur l'accoutumance des levures à ce sucre. *Ann. Inst. Pasteur* **14**, 139 (1900).
79. DIRSCHERL u. BRAUN: Zur Kenntnis des Acetoin und seiner Dimeren. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **63**, 416 (1930).
80. — Die Bildung von Acetoin aus Aldehyd und aus Brenztraubensäure durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Ein Beitrag zum Problem der Carboligase. II. Mitteilung über Acyloine. *Hoppe-Seylers Z.* **188**, 225 1930.
81. DORNER: Gärungshemmung durch Methylurethan, Äthylurethan, Propylurethan, Butylurethan, Phenylurethan, Amylalkohol und Heptylalkohol. *Ebenda* **81**, 100 (1912).
82. DRESEL: Einfluß von arseniger Säure auf den Stoffwechsel der Hefe. *Biochem. Z.* **178**, 72 (1926).
83. DUCHACEK: Einwirkung verschiedener Antiseptica auf die Enzyme des Hefepreßsaftes. *Ebenda* **18**, 211 (1909).
84. DUBRUNFAUT: Note sur une propriété analytique des fermentations alcoolique et lactique et sur son application à l'examen des sucres. *C. r. Acad. Sci. Paris* **25**, 307 (1847).
85. DUCLEAUX: *Ann. Inst. agron. Paris* 1887, S. 239.
86. — Etudes sur l'action solaire. *Ann. Inst. Pasteur* **10**, 129 (1896).
87. EGGLETON, G. a. G. P.: The inorganic phosphate and a labile form of organic phosphate in the gastrocnemius of the frog. *Biochemic. J.* **21**, 190 (1927).
88. — — *J. gen. Physiol.* **63**, 155 (1927).
89. — P. a. G. P.: The position of phosphorus in the chemical mechanism of muscular contraction. *Physiologic. Rev.* **9**, 412 (1929).
90. — — The physiological significance of phosphagen. *J. of Physiol.* **63**, 155 (1927).
91. — — Further observations on phosphagen. *Ebenda* **65**, 15 (1928).
92. — — A method for estimation phosphagen and some other phosphorus compounds in muscle tissue. *Ebenda* **68**, 193 (1929).
93. ELIAS u. WEISS: Über die Rolle der Säure im Kohlehydratstoffwechsel. *Biochem. Z.* **127**, 1 (1921/22).
94. — Eine gravimetrische Bestimmungsmethode für kleine Phosphorsäuremengen. *Hoppe-Seylers Z.* **113**, 138 (1921).
95. — Chemismus der Muskelkontraktion und Chemie der Muskulatur. *Handbuch der normalen und path. Physiol.* VIII, 1, 369 (1925).

96. EMBDEN, GRIESBACH u. SCHMITZ: Über Milchsäurebildung und Phosphorsäurebildung im Muskelpreßsaft. Hoppe-Seylers Z. **93**, 1 (1914/15).
97. — — u. LAQUER: Über den Abbau von Hexosephosphorsäure und Lactacidogen durch einige Organpreßsäfte. Ebenda **93**, 124 (1914).
98. — u. LAQUER: Über die Chemie des Lactacidogens. Ebenda **93**, 94 (1914/15).
99. — — — Über die Chemie des Lactacidogens. Ebenda **98**, 181 (1916/17).
100. — u. LAWACZECK: Über die Bildung anorganischer Phosphorsäure bei der Kontraktion des Froschmuskels. Biochem. Z. **127**, 181 (1922).
101. — u. LEHNARTZ: Über die Bedeutung von Ionen für die Muskelfunktion. I. Die Wirkung verschiedener Anionen auf den Lactacidogenstoffwechsel im Froschmuskelbrei. Hoppe-Seylers Z. **133**, 243 (1924).
102. — u. HAYMANN: Über die Bedeutung von Ionen für die Muskelfunktion. IV. Über fermentative Lactacidogensynthese unter dem Einfluß von Ionen. Ebenda **137**, 154 (1924).
103. — u. ZIMMERMANN: Über die Chemie des Lactacidogens. IV. Mitteilung. Ebenda **141**, 225 (1924/25).
104. — KAHLERT u. LÄNGE: Über die Wirkung von Natriumchlorid und Natriumbromid auf die Lactacidogensynthese durch Calciumionen. Ebenda **141**, 254 (1924/25).
105. — u. ZIMMERMANN: Über die Chemie des Lactacidogens. V. Mitteilung. Ebenda **167**, 114 (1927).
106. — — Über die Bedeutung der Adenylsäure für die Muskelfunktion. I. Das Vorkommen von Adenylsäure in der Skelettmuskulatur. Ebenda **167**, 137 (1927).
107. — u. JOST: Über die Spaltung des Lactacidogens bei der Muskelkontraktion. Ebenda **179**, 24 (1928).
108. — RIEBELING u. SELTER: Über die Bedeutung der Adenylsäure für die Muskelfunktion. II. Mitteilung. Die Desaminierung der Adenylsäure durch Muskelbrei und die Ammoniakbildung bei der Muskelkontraktion. Ebenda **179**, 149 (1928).
109. — u. WASSERMAYER: Über die Bedeutung der Adenylsäure für die Muskelfunktion. III. Mitteilung. Das Verhalten der Ammoniakbildung bei der Muskelarbeit unter verschiedenen biologischen Bedingungen. Ebenda **179**, 161 (1928).
110. — CARSTENSEN u. SCHUMACHER: Über die Bedeutung der Adenylsäure für die Muskelfunktion. IV. Mitteilung. Spaltung und Wiederaufbau der ammoniakbildenden Substanz bei der Muskeltätigkeit. Ebenda **179**, 186 (1928).
111. — u. WASSERMAYER: Über die Bedeutung der Adenylsäure für die Muskelfunktion. V. Mitteilung. Die Quelle des bei der Kontraktion gebildeten Ammoniaks. Ebenda **179**, 226 (1928).
112. — u. SCHMIDT: Über Muskeladenylsäure und Hefeadenylsäure. Ebenda **181**, 130 (1929).
113. — — Über die Bedeutung der Adenylsäure für die Muskelfunktion. VI. Mitteilung. Weitere Untersuchungen über die Herkunft des Muskelammoniaks. Ebenda **186**, 195 (1929/30).
114. — HEFTER u. LEHNARTZ: Untersuchungen über das Verhalten von Pyrophosphorsäure und des Lactacidogens bei der Muskelarbeit. Ebenda **187**, 53 (1930).
115. — JOST u. LEHNARTZ: Über die Entstehung von Hexosediphosphorsäure bei der Herstellung von Muskelpreßsaft. Ebenda **189**, 261 (1930).
116. EMSLÄNDER: Die H⁺-Konzentration im Biere und bei dessen Bereitung. Z. ges. Brauereiwesen **42**, 127 (1919).

117. ENGELHARDT u. PARSCHIN: Beziehungen zwischen Phosphorsäure und Kohlehydratstoffwechsel in der isolierten Leber. *Biochem. Z.* **208**, 221 (1929).
118. — u. LJUBIMOWA: Glykolyse und Phosphorsäureumsatz in den Blutzellen verschiedener Tiere. *Ebenda* **227**, 6 (1930).
119. — Ortho- und Pyrophosphat im aeroben und anaeroben Stoffwechsel der Blutzellen. *Ebenda* **227**, 16 (1930).
120. ERDTMANN: Glycerophosphatspaltung durch Nierenphosphatase und ihre Aktivierung. *Hoppe-Seylers Z.* **172**, 182 (1927).
121. — Nierenphosphatase und ihre Aktivierung. II. *Ebenda* **177**, 211 (1928).
122. — Über Nierenphosphatase. III. *Ebenda* **177**, 231 (1928).
123. EULER: Die Aldehyde als Säuren. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **39**, 344 (1906).
124. — Verhalten der Kohlehydratphosphorsäureester im Tierkörper. Nach Versuchen von THORIN u. JOHANSSON. *Hoppe-Seylers Z.* **79**, 375 (1912).
125. — Über die Wirkungsweise der Phosphatase. III. Mitteilung. *Biochem. Z.* **41**, 215 (1912).
126. — u. UGLAS: Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung und Bildung der Enzyme. I. *Hoppe-Seylers Z.* **65**, 124 (1910).
127. — — Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung und Bildung der Enzyme. II. *Ebenda* **70**, 279 (1910/11).
128. — u. KULLBERG: Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung und Bildung der Enzyme. *Ebenda* **71**, 14 (1911).
129. — u. LINDEQUIST: Zur Kenntnis der Hefegärung. *Ebenda* **72**, 97 (1911).
130. — u. KULLBERG: Über das Verhalten freier und an Protoplasma gebundener Hefenzyme. *Ebenda* **73**, 85 (1911).
131. — — Über die Wirkungsweise der Phosphatase. I. *Ebenda* **74**, 15 (1911).
132. — — Über die Wirkungsweise der Phosphatase (Nachtrag). *Ebenda* **76**, 241 (1911/12).
133. — u. OHLSEN: Über den Einfluß der Temperatur auf die Wirkung der Phosphatase. *Biochem. Z.* **37**, 313 (1911).
134. — u. UGLAS: Über die Ausnutzung der Gärungs- und Atmungsenergie in Pflanzen. *Z. allg. Physiol.* **12**, 364 (1911).
135. — u. FODOR: Über ein Zwischenprodukt der alkoholischen Gärung. *Biochem. Z.* **36**, 401 (1911).
136. — u. JOHANSSON: Umwandlung des Zuckers und Bildung der Kohlensäure bei der alkoholischen Gärung. *Hoppe-Seylers Z.* **76**, 347 (1911/12).
137. — — Über die Wirkungsweise der Phosphatase. II. Mitteilung. *Hoppe-Seylers Z.* **76**, 468 (1911/12).
138. — u. BÄCKSTRÖM: Zur Kenntnis der Hefegärung. II. Mitteilung. *Ebenda* **77**, 394 (1912).
139. — u. FUNKE: Über die Spaltung der Kohlehydratphosphorsäureester. *Ebenda* **77**, 488 (1912).
140. — — Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung und Bildung der Enzyme. IV. Mitteilung. Über die Anpassung einer Hefe an Galaktose. *Ebenda* **78**, 246 (1912).
141. — — Über den Einfluß des Toluols auf die Zymasen und auf die Phosphatase. *Ebenda* **80**, 175 (1912).
142. — — Versuche über die enzymatische Phosphatbildung. *Ebenda* **80**, 205 (1912).
143. — Alkoholische Gärung. In: ABDERHALDEN, *Fortschr. Naturwiss.* **10**, 68 (1912).
144. — u. JOHANSSON: Über die Reaktionsphasen der alkoholischen Gärung. *Ebenda* **85**, 192 (1913).

145. EULER u. CASSEL: Über Katalysatoren der alkoholischen Gärung. Ebenda 86, 122 (1913).
146. — u. LÖWENHAMM: Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Enzyme. XII. Mitt. Hoppe-Seylers Z. 97, 279 (1916).
147. — Über Katalysatoren der alkoholischen Gärung. II. Mitteilung. Ebenda 87, 142 (1913).
148. — u. BERGGREN: Über die primäre Umwandlung der Hexosen bei der alkoholischen Gärung. Z. Gärungsphysiol. 1, 203 (1913).
149. — Über die Rolle des Glycogens bei der Gärung durch lebende Hefe. Hoppe-Seylers Z. 89, 337 (1914).
150. — Über die Rolle des Glycogens bei der Gärung durch lebende Hefe. II. Mitteilung. Ebenda 90, 355 (1914).
151. — u. DERNBY: Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung und Bildung der Enzyme. IX. Mitteilung. Ebenda 89, 408 (1914).
152. — HANS u. BETH: Über die Spaltung organischer Phosphorsäureester. Ebenda 92, 292 (1914).
153. — Beobachtungen über die Vergärung von Kohlehydraten durch lebende und getötete Hefezellen. Z. Gärungsphysiol. 5, 1 (1914).
154. — u. THOLIN: Über die Phosphatwirkung auf die alkoholische Gärung bei verschiedenen OH_1 -Konzentrationen. Hoppe-Seylers Z. 97, 269 (1916).
155. — u. HAMMARSTEN: Zur Kenntnis der Gärungsaktivatoren. Biochem. Z. 76, 214 (1916).
156. — u. SVANBERG: Über den Zusammenhang zwischen Kohlehydrat- und Phosphorstoffwechsel bei Diabetes. Ebenda 76, 326 (1916).
157. — u. HEINTZE: Über die p_H -Empfindlichkeit der Hefegärung. Sv. vet. Akad. Ark. f. Kemi 7, 21 (1917).
158. — u. HEINTZE: Über die Rolle der Phosphate bei der alkoholischen Gärung. Hoppe-Seylers Z. 102, 252 (1918).
159. — — Enzymatische Studien über Zuckerspaltung. Hoppe-Seylers Z. 105, 187 (1919).
160. — OHLSEN u. JOHANSSON: Über Zwischenreaktionen bei der alkoholischen Gärung. Biochem. Z. 84, 402 (1917).
161. — SVANBERG, BRANDTING u. HALLBERG: Zur Kenntnis der Zymophosphatbildung bei der alkoholischen Gärung. Hoppe-Seylers Z. 100, 203 (1917).
162. — Über die alkoholische Gärung bei verschiedenen OH_1 -Konzentrationen. Nach Versuchen von KNUT HALDIN. Ebenda 100, 69 (1917).
163. — Über die Darstellung von Kohlehydratphosphorsäureester durch lebende Hefe. Biochem. Z. 86, 337 (1918).
164. — Enzymchemische Studien. Z. Elektrochem. 24, 178 (1918).
165. — u. EMBERG: Über die Empfindlichkeit lebender Hefen gegen H^+ - und OH' -Konzentrationen. Z. Biol. 69, 343 (1919).
166. — u. HEINTZE: Über die p_H -Empfindlichkeit der Gärung einer Oberhefe. Hoppe-Seylers Z. 108, 165 (1919/20).
167. — u. SVANBERG: Zur Kenntnis der biochemischen Zuckerspaltungen. Ark. f. Kemi, Min. och Geol. 7, Nr. 3, 1918.
168. — u. LAURIN: Über die Anpassung einer Hefe an Galaktose. Sv. vet. Akad. Ark. f. Kemi 7, Nr. 28 (1920).
169. — u. HEDELIUS: Über die Stabilität der Glukose. Biochem. Z. 107, 150 (1920).
170. — u. PETTERSSON: Vitamine B (Biokatalysatoren) und Co-Enzyme. I. Hoppe-Seylers Z. 114, 4 (1921).

171. EULER u. PETERSSON: Anpassung einer Oberhefe an das Gärungs-substrat Galaktose. *Biochem. Z.* **114**, 277 (1921).
172. — u. NORDLUND: Über die enzymatische Synthese des Fruktose-Zy-mo-phosphats. *Hoppe-Seylers Z.* **116**, 229 (1921).
173. — u. MYRBÄCK: Zur Kenntnis der Trockenhefe. *Ebenda* **117**, 28 (1921/22).
174. — *Chemie der Enzyme.* 2. Aufl. (1921).
175. — u. JOSEPHSON: Versuche mit *Saccharomyces Marxianus* und Ober-hefe R. *Hoppe-Seylers Z.* **120**, 42 (1920).
176. — — Beziehung der Aktivität und Affinität von Enzymen. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **56**, 1749 (1923).
177. — u. KARLSSON: Zur Kenntnis der Gärungsbeschleunigungen. *Biochem. Z.* **130**, 550 (1922).
178. — — Zur Kenntnis der Gärungsbeschleunigungen. *Hoppe-Seylers Z.* **123**, 90 (1922/23).
179. — u. MYRBÄCK: Selbstgärung von Hefe. *Hoppe-Seylers Z.* **129**, 195 (1923).
180. — — Gärungscoenzym (Cozymase) der Hefe. I. *Ebenda* **131**, 179 (1923).
181. — — Gärungscoenzym (Cozymase) der Hefe. II. *Ebenda* **133**, 260 (1924).
182. — — Gärungscoenzym (Cozymase) der Hefe. III. *Ebenda* **136**, 107 (1924).
183. — — Gärungscoenzym (Cozymase) der Hefe. IV. *Ebenda* **138**, 1 (1924).
184. — — Gärungscoenzym (Cozymase) der Hefe. V. *Ebenda* **139**, 15 (1924).
185. — — Gärungscoenzym (Cozymase) der Hefe. VI. Weitere Isolierungs-versuche. *Ebenda* **139**, 281 (1924).
186. — u. SWARTZ: Über den Zusammenhang der wasserlöslichen Wachstumsfaktoren mit Aktivatoren des Zuckerabbaus und über einen ther-mostabilen Biokatalysator in der Hefe. I. *Ebenda* **140**, 146 (1924).
187. — u. WESTLING: Zur Kenntnis der Trockenhefe. II. *Ebenda* **140**, 164 (1924).
188. — u. MYRBÄCK: Beschleunigung der Gärtätigkeit frischer Hefe durch den Biokatalysator. *Ebenda* **141**, 297 (1924/25).
189. — — Zur Kenntnis des biochemischen Kohlehydratabbaues. *Sv. kem. Tidskr.* **36**, 295 (1924).
190. — — Über die Beteiligung der Co-Zymase am Zuckerabbau. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **57**, 1073 (1924).
191. — u. NILSSON: Über die Galaktosevergärung durch Hefe nach Vor-behandlung mit dieser Zuckerart. *Hoppe-Seylers Z.* **143**, 89 (1925).
192. — MYRBÄCK u. KARLSSON: Enzymatischer Abbau und Aufbau der Kohlehydrate. *Ebenda* **143**, 243 (1925).
193. — — u. NILSSON: Enzymatischer Abbau und Aufbau der Kohlehydrate. II. *Ebenda* **144**, 137 (1925).
194. — u. MYRBÄCK: Gehalt wachsenden Gewebes an Co-Zymase und Hem-mungsstoffen. I. *Pflügers Arch.* **210**, 521 (1925).
195. — u. NILSSON: Glukose und Fruktose in alkalischer phosphathaltiger Lösung. *Hoppe-Seylers Z.* **145**, 184 (1925).
196. — WIDELL u. ERIKSON: Zur Kenntnis der Wachstumsfaktoren. III. *Ebenda* **144**, 123 (1925).
197. — Enzymatische Beiträge zur Kenntnis des gekoppelten Fett- und Kohlehydratstoffwechsels. *Biol. Z.* **164**, 18 (1925).
198. — u. WIDELL: Zur Kenntnis der Wachstumsfaktoren. IV. *Hoppe-Seylers Z.* **144**, 132 (1925).

199. EULER u. ERIKSON: Zur Kenntnis der Wachstumsfaktoren. V. Ebenda **146**, 241 (1925).
200. — u. LÖVGREN: Die durch Vorbehandlung hervorgerufene Gärfähigkeit frischer Hefe für Galaktose und die Konstanz dieser Eigenschaft. Ebenda **146**, 44 (1925).
201. — u. NILSSON: Co-Zymase. VII. Ebenda **148**, 23 (1925).
202. — — Zur Kenntnis der den biologischen Kohlehydratstoffwechsel vermittelnden Hexose. Ebenda **148**, 211 (1925).
203. — YORPES u. MYRBÄCK: Zur Kenntnis der Biokatalysatoren des Kohlehydratumsatzes. II. Ebenda **149**, 60 (1925).
204. — u. MYRBÄCK: Zur Kenntnis der Biokatalysatoren des Kohlehydratumsatzes. III. Ebenda **150**, 1 (1925).
205. — u. STEFFENBURG: Zur Kenntnis der Wachstumsfaktoren. VI. Ebenda **149**, 195 (1925).
206. — u. NILSSON: Über Galaktosevergärung durch Hefe nach Vorbehandlung mit dieser Zuckerart. II. Ebenda **151**, 249 (1925).
207. — u. BRUNIUS: Zymophosphatbildung und biochemischer Zuckersatz. Sv. kem. Tidskr. **37**, 301 (1925).
208. — u. MYRBÄCK: Zymophosphatbildung und biochemischer Zuckersatz. Chem. Zelle **12**, 57 (1925).
209. — u. NORDEFELDT: Co-Zymase in stark atmenden Pflanzenorganen. Sv. vet. Akad. Ark. f. Kemi **9**, Nr 35 (1926).
210. — Über die enzymatische Wirkungsweise des Plasmas. Naturwiss. **13**, 938 (1925).
211. — u. MYRBÄCK: Neue Ergebnisse über den enzymatischen Abbau und Aufbau der Kohlehydrate. Sv. kem. Tidskr. **37**, 137 (1925).
212. — u. RYDBOM: Zur Kenntnis der Wachstumsfaktoren. Hoppe-Seylers Z. **153**, 283 (1926).
213. — u. NILSSON: Versuche zur Isolierung der Co-Zymase. Ebenda **155**, 31 (1926).
214. — — Die Reaktionskette Hexose-Milchsäure in Milchsäurebakterien und im Muskel. I. Ebenda **155**, 186 (1926).
215. — u. RYDBOM: Zur Kenntnis der Wachstumsfaktoren. VIII. Ebenda **155**, 270 (1926).
216. — — Wachstumsfaktoren. IX. Ebenda **157**, 163 (1926).
217. — FINK u. NILSSON: Enzyme, Co-Enzyme und Biokatalysatoren in koproporphyrinreichen Hefen. I. Ebenda **158**, 302 (1926).
218. — u. BARTHEL: Gärung und Wachstum in getrockneten Hefezellen. I. Ebenda **159**, 85 (1926).
219. — u. NILSSON: Beiträge zur Kenntnis der Co-Zymase und Co-Reduktase. Ebenda **160**, 234 (1926).
220. — u. BRUNIUS: Beziehungen zwischen Gesamtumsatz der Kohlehydrate und ihrer enzymatischen Phosphorylierung. Ebenda **160**, 242 (1926).
221. — u. NILSSON: Co-Zymase. IX. Bestimmung der Co-Zymase im Blut. Ebenda **162**, 63 (1926).
222. — — Über die spezifische Aktivierung der Gärungsenzyme. I. Ebenda **162**, 264 (1926).
223. — u. FINK: Enzyme, Co-Enzyme und Biokatalysatoren in koproporphyrinreichen Hefen. II. Ebenda **162**, 272 (1926).
224. — MYRBÄCK u. NILSSON: Sv. kem. Tidskr. **38**, 353 (1926).
225. — NILSSON u. JANSSON: Co-Zymase. X. Hoppe-Seylers Z. **163**, 202 (1927).

226. EULER u. MYRBÄCK: Zur Kenntnis der enzymatischen Umwandlungen der Aldehyde. III. Ebenda 165, 28 (1927).
227. — NILSSON u. JANSSON: Glykogenabbau im Muskel. Ebenda 165, 121 (1927).
228. — u. FINK: Nachtrag zu unserer Mitteilung: Enzyme, Co-Enzyme und Biokatalysatoren in koproporphyrinreichen Hefen. II. Ebenda 165, 170 (1927).
229. — u. RUNEHJELM: Co-Zymasegehalt verschiedener tierischer Gewebe. Ebenda 165, 306 (1927).
230. — NILSSON u. LÖVGREN: Die Enzyme der Hexosespaltung und ihr Wirkungsbereich. Ebenda 166, 91 (1927).
231. — u. JOSEPHSON: Über Enzymspezifität. Ebenda 166, 294 (1927).
232. — u. MYRBÄCK: Bildung und Zerfall der Hexosediphosphorsäure bei der alkoholischen Gärung. Ebenda 167, 236 (1927).
233. — MYRBÄCK, FINK, u. HELLSTRÖM: Wachstumsfaktoren. X. Ebenda 168, 11 (1927).
234. — — u. NILSSON: Co-Zymase. XII. Das Molekulargewicht der Co-Zymase. Ebenda 168, 177 (1927).
235. — u. MYRBÄCK: Co-Zymase. XIV. Reinigungsversuche. Ebenda 169, 102 (1927).
236. — NILSSON u. RUNEHJELM: Über die biologischen Abbau- und Veratmungsvorgänge an verschiedenen Stoffgruppen. Ebenda 169, 123 (1927).
237. — u. JANSSON: Über die Anpassung von frischen Kulturhefen an Galaktose. Ebenda 169, 226 (1927).
238. — u. MYRBÄCK: Zur Kenntnis der Co-Zymase u. des enzymatischen Kohlehydratumsatzes. Sv. vet. Akad. Ark. f. Kemi. 9, Nr 37 (1927).
239. — u. NILSSON: Reaktionen der Hexosen im tierischen Organismus. Ebenda 9, Nr 38 (1927).
240. — MYRBÄCK u. NILSSON: Über die ersten Stufen des biologischen Zuckerabbaus. Ann. Acad. Sci. Fennicae, Serie A, 29, Nr 3 (1927).
241. — u. STEFFENBURG: Co-Zymase in atmenden Pflanzenorganen. Hoppe-Seylers 7. 175, 38 (1928).
242. — u. BRUNIUS: Zur Kenntnis der Mutase. Ebenda 175, 52 (1928).
243. — — u. PROFFE: Versuche über den Kohlehydratstoffwechsel in Trockenmuskeln. Ebenda 177, 170 (1928).
244. — u. MYRBÄCK: Co-Zymase. XV. Ebenda 177, 237 (1928).
245. — BRUNIUS u. PROFFE: Zur Kenntnis des Aktivators. Z. 4. Mitt.: Über einen spezifischen Beschleuniger der Gärung frischer Hefen. Ebenda 178, 202 (1928).
246. — u. GARD: Über die Reinigung der Co-Zymase aus Muskel. Sv. kem. Tidskr. 40, 99 (1928).
247. — BRUNIUS u. PROFFE: Milchsäurebildung aus Trockenmuskeln und Aktivatoren. Ebenda 40, 100 (1928).
- 247a. — MYRBÄCK u. RUNEHJELM: Über enzymetrisch entstehende Hexosephosphate. Ark. f. kem. Min. och Geol. 9, 49 (1928).
248. — u. JOHANSSON: Über den Gehalt normaler und pathologischer Gewebe an Biokatalysatoren. Hoppe-Seylers Z. 178, 209 (1928).
249. — — Beiträge zur Kenntnis der Mutase. Sv. kem. Tidskr. 40, 209 (1928).
250. — MYRBÄCK u. NILSSON: Neuere Forschungen über den enzymatischen Kohlehydratabbau. ASHER-SPIRO, Erg. Physiol. 26, 531 (1928).
251. — u. MYRBÄCK: Der Anteil der Hexosemonophosphate am enzymatischen Zuckerabbau. Liebig's Ann. 464, 56 (1928).

252. EULER u. BRUNIUS: Sv. Bryggareföreningens Manadsblad 1928, 256.
253. — u. GRABE: Beiträge zur Kenntnis der Mutase. Sv. vet. Akad. Ark. f. Kemi. 9, Nr 50 (1928).
254. — u. MYRBÄCK: Gärungsprobleme. Hoppe-Seylers Z. 181, 1 (1929).
255. — u. H. NILSSON: Studien an Oberhefe. Ebenda 181, 281 (1929).
256. — MYRBÄCK u. BRUNIUS: Über die enzymatische Inaktivierung der Co-Zymase. Ebenda 183, 60 (1929).
257. — u. MYRBÄCK: Co-Zymase. XVI. Weitere Isolierungsversuche. Ebenda 184, 163 (1929).
258. — — Neue Untersuchungen über die Co-Zymase. Naturwiss. 17, 291 (1929).
259. — — Co-Zymase. XVII. Hoppe-Seylers Z. 190, 93 (1930).
260. — u. NILSSON: Zur Kenntnis der Kohlehydratreodoxase. Ebenda 194, 260 (1931).
261. — u. PHILIPSON: Zur Kenntnis der Aktivatoren Z. Ebenda 195, 81 (1931).
262. — u. NILSSON: Über eine leicht spaltbare Phosphorsäureverbindung in der Hefe. Ebenda 195, 273 (1931).
- 262a. — u. MYRBÄCK: Co-Zymase XVIII. Ebenda 198, 219, 1931.
263. FEINSCHMIDT: Über die Verbreitung der Hexosemonophosphorsäure in verschiedenen Muskeln und Organen des tierischen Organismus. Biochem. Z. 215, 513 (1929).
264. FELL u. ROBISON: The development and phosphatase activity in vivo and in vitro of the mandibular skeletal tissue of the embryonic fowl. Biochem. J. 24, 1905 (1930).
265. FERDMANN u. FEINSCHMIDT: Zur Frage der Verteilung der Kreatinphosphorsäure in verschiedenen Muskeln und Organen des tierischen Organismus. Hoppe-Seylers Z. 178, 173 (1928).
266. — — Über den Einfluß des Trainierens des Muskels auf seinen Gehalt an Phosphorverbindungen. Ebenda 183, 261 (1929).
267. — Über den Einfluß von dauernden Kontraktionen auf den Gehalt von Tauben- und Kaninchenmuskeln an Phosphorverbindungen. Ebenda 185, 239 (1929/30).
268. FERDMANN: Über den Mechanismus der Umwandlung von Phosphorverbindungen bei der Autolyse des Muskels. Ebenda 187, 160 (1930).
269. FERNBACH, SCHOEN u. MORI: Beiträge zur Kenntnis der Mutase. Ann. Brass. Dist. 25, 226 (1927).
270. FINK u. EULER: Einfluß von Vorbehandlungen auf die Eigenschaften von Ober- und Unterhefe. Hoppe-Seylers Z. 163, 193 (1927).
271. FISCHER u. THIERFELDER: Verhalten der verschiedenen Zucker gegen reine Hefen. Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 2031 (1894).
272. — Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie. Hoppe-Seylers Z. 26, 60 (1898).
273. FISKE: The role of phosphoric acid in carbohydrate metabolism. J. of biol. Chem. 41, 59 (1920).
274. — The determination of inorganic phosphate in urine by alkalimetric titration. Ebenda 46, 85 (1921).
275. — u. SUBBAROW: The colorimetric determination of phosphorus. Ebenda 66, 375 (1925).
276. — — The nature of the inorganic phosphate in voluntary muscle. Science (N. Y.) 65, 401 (1927).
277. — — Phosphorcreatine. J. of biol. Chem. 81, 629 (1929).
278. FODOR u. COHN: Über die Gewinnung zymasehaltiger Auszüge aus reifen Tabakblättern. Hoppe-Seylers Z. 165, 295 (1927).

279. FORRAI: Glycerophosphatase in menschlichen Organen. *Biochem. Z.* **142**, 282 (1923).
280. — Saccharophosphatase in menschlichen Organen. *Ebenda* **144**, 149 (1924).
281. — Differenzierung menschlicher Phosphatasen. *Ebenda* **145**, 54 (1924).
282. FOSTER a. WOODROW: The relation between the pancreas and the carbohydrate metabolism of muscle. *Biochemic. J.* **18**, 562 (1924).
283. FRÄNKEL u. SCHWARZ: Über wasserlösliche Vitamine und gärungsbeschleunigende Verbindungen. *Biochem. Z.* **112**, 203 (1920).
284. — u. SCHARF: Über Vitamine. IV. *Ebenda* **136**, 265 (1921/22).
285. FREUDENBERG u. DIRSCHERL: Insulin und Co-Zymase. *Hoppe-Seylers Z.* **157**, 64 (1926).
286. FUCHS: Der gegenwärtige Stand des Gärungsproblems. *Sl. chem. u. chem.techn. Vorträge* **27**, 1 (1924).
287. FUNK u. PATON: *J. metabol. Res.* **1**, 737 (1922).
— *Die Vitamine*, 3. Aufl. 1925.
288. FÜRTH: Vermag das Insulin die assimilatorische oder dissimilatorische Tätigkeit mit Luft geschüttelter Hefe zu beeinflussen? *Biochem. Z.* **150**, 265 (1924).
289. FÜRTH u. MARIAN: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Kohlehydrat und Phosphorsäurestoffwechsel. *Ebenda* **167**, 123 (1926).
290. GARD: *Sv. kem. Tidskr.* **40**, 99 (1928).
291. — Zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der Co-Zymase. *Hoppe-Seylers Z.* **196**, 65 (1931).
292. GAYON et DUBOURG: Sur la fermentation alcoolique du sucre interverti. *C. r. Sci. Acad. Paris* **110**, 865 (1890).
293. GIAJA: *J. physiol. et Path. gén.* **1919**, 1094.
— Ruft lebende Hefe die Vergärung des Zuckers allein durch ihre Zymase hervor? *C. r. Soc. Biol. Paris* **82**, 804 (1919).
294. GOARD a. RIDEAL: Catalytic and induced reactions. II. *Proc. roy. Soc. Lond. (A)* **105**, 148 (1924).
295. GOODWIN a. ROBISON: The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. IV. The phosphoric esters of the blood. *Biochemic. J.* **18**, 1161 (1924).
296. GOTTSCHALK u. NEUBERG: Untersuchungen über die Phosphorylierung. *Biochem. Z.* **154**, 492 (1924).
297. — Der Kohlehydratabbau in tierischen Zellen. *Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere*, 2. Aufl., **2**, 502 (1925).
298. — Über die Beziehungen zwischen pflanzlichem und tierischem Kohlehydratabbau. *Wien. klin. Wschr.* **38**, 373 (1925).
299. — Über Hefeamylase und die Vergärung von Polysacchariden. Ein Beitrag zur Kenntnis der Selbstgärung. *Hoppe-Seylers Z.* **153**, 215 (1926).
300. — Über den Chemismus der Vergärung von Glykogen und Stärke durch maltasefreie Hefe. *Ebenda* **168**, 267 (1927).
301. — Gärungs- und Phosphorylierungsversuche an Zuckeranhydriden. *Ebenda* **170**, 23 (1927).
302. — Die Angriffspunkte der Co-Zymase bei der Vergärung von Traubenzucker und Hexosediphosphorsäure. *Ebenda* **170**, 264 (1927).
303. — Über den Chemismus der Vergärung von Glykogen und Stärke durch maltasefreie Hefe. *Ebenda* **168**, 267 (1927).
304. — Methylglyoxalase und Co-Zymase. *Ebenda* **176**, 314 (1928).
305. GROMOW u. GRIGORIEW: Die Arbeit der Zymase und der Endotryptase in den abgetöteten Hefezellen unter verschiedenen Verhältnissen. *Ebenda* **42**, 299 (1904).

306. GROOT: Über das Verhalten von Zuckerarten in verdünnt alkalischer Lösung. I. Die Ursache der Glukoseumlagerung in verdünnter Kaliumhydroxydlösung. *Biochem. Z.* **146**, 72 (1924).
307. GREENWALD: A new type of phosphoric acid compound isolated from blood with some remarks on the effect of substitution on the rotation of l-glyceric acid. *J. of biol. Chem.* **63**, 339 (1925).
308. GROSSER u. HUSLER: Über das Vorkommen einer Glycerophosphatase in tierischen Organen. *Biochem. Z.* **39**, 1 (1912).
309. GUNTHER, LEWIS a. GREENBERG: A note on the determination of the inorganic phosphate of the serum on the filtrate from calcium analysis. *J. of biol. Chem.* **82**, 551 (1929).
310. HAEHN u. SCHIFFERDECKER: Über die Natur der gärungsaktivierenden Katalysatoren aus Hefesäften. *Biochem. Z.* **138**, 209 (1923).
- 310a. HAEHN u. GLAUBITZ: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **60**, 490 (1927).
311. HÄGGLUND: Hefe und Gärung in ihrer Abhängigkeit von Wasserstoff- und Hydroxylionen. *Sl. Ahrens. Stuttgart* 1914.
312. — u. AUGUSTSON: Über die Abhängigkeit der Gärung von der Wasserstoffionenkonzentration. I. *Biochem. Z.* **155**, 334 (1925).
313. — — Über die Abhängigkeit der Gärung von der Wasserstoffionenkonzentration. II. *Ebenda* **166**, 234 (1925).
314. — SÖDERBLUM u. TROBERG: Über die Abhängigkeit der Gärung von der Wasserstoffionenkonzentration. III. *Ebenda* **169**, 200 (1926).
315. — u. AUGUSTSON: Über die Abhängigkeit der Gärung von der Wasserstoffionenkonzentration. IV. *Ebenda* **170**, 102 (1926).
316. — u. ROSENQUIST: Über die Abhängigkeit der Gärung von der Wasserstoffionenkonzentration. V. *Ebenda* **175**, 293 (1926).
317. — — Über die Abhängigkeit der Gärung von der Wasserstoffionenkonzentration. VI. *Ebenda* **180**, 61 (1927).
318. — u. RINGBOM: Über die Abhängigkeit der Gärung von der Wasserstoffionenkonzentration. VII. *Ebenda* **187**, 117 (1927).
- 318a. HAGEMANN: Über die Einwirkung des Uteruspreßsaftes auf die Hexosephosphorsäure. *Hoppe-Seylers Z.* **93**, 54 (1915).
319. HAGMANN: Beobachtungen über das Co-Enzym der Hefe. *Ebenda* **69**, 403 (1915).
320. HAGUES: The effect of hydrogen ions in brewing processes. *J. Inst. of Brewing* **30**, 298 (1924).
— Die Wirkung der H⁺-Konzentration bei den Bierherstellungsvorgängen. *Wschr. Brauerei* **41**, Nr 18 (1924).
321. HARDEN a. YOUNG: *J. of Physiol.* **32** (1904).
322. — — The influence of phosphates on the fermentation of glucose by yeast juice (Preliminary communication). *Proc. chemic. Soc.* **21**, 189 (1905).
323. — — The alcoholic fermentation of yeast juice. *Proc. roy. Soc. Lond.* **B 77**, 405 (1906).
324. — — The alcoholic fermentation of yeast juice. Part II: The co-ferment of yeast juice. *Ebenda (B) (2)* **78**, 369 (1906).
325. — — The alcoholic fermentation of yeast juice. Part III: The function of phosphates in alcoholic fermentation. *Ebenda* **80**, 209 (1908).
326. — — *Ebenda (B)* **81**, 528 (1909).
327. — — The alcoholic fermentation of yeast juice. Part IV: The fermentation of glucose, mannose and fructose by yeast juice. *Ebenda (B)* **81** (1909).
328. — — The function of phosphates in alcoholic fermentation. *Zbl. Bakter. II* **26**, 178 (1910).

329. HARDEN a. YOUNG: The alcoholic fermentation of yeast juice. Part V: The function of phosphates in alcoholic fermentation. Proc. roy. Soc. Lond. (B) **82**, 321 (1910).
330. — Proc. chemic. Soc. **22**, 283 (1911).
331. — u. NORRIS: Proc. roy. Soc. London (B) **82**, 645 (1910).
332. — a. YOUNG: The alcoholic fermentation in yeast juice. Part VI: The effect of arsenates and arsenites on the fermentation of the sugars by yeast juice. Ebenda (B) **83**, 451 (1911).
333. — — — Über die Zusammensetzung der durch Hefepreßsaft gebildeten Hexosephosphorsäure. I. Biochem. Z. **32**, 173 (1911).
334. — Der Mechanismus der alkoholischen Gärung. Ebenda **40**, 458 (1912).
335. — a. ROBISON: A new phosphoric ester obtained by the aid of yeast juice (Preliminary note). Proc. chem. Soc. **30**, 16 (1914).
336. — a. HENLEY: The effect of pyruvates, aldehydes and methylene blue on the fermentation of glucose by yeast juice and zymin in presence of phosphate. Biochemic. J. **14**, 642 (1920).
337. — — The effect of acetaldehyd and methylene blue on the fermentation of glucose and fructose by yeast juice and zymin in presence of Phosphate and arsenate. Ebenda **15**, 175 (1921).
338. — Alcoholic Fermentation, 3. Aufl. London: Longmans, Green a. Co. 1923.
339. — Fermentation by dried yeast preparations. Biochemic. J. **19**, 477 (1925).
340. — a. HENLEY: Note on the preparation of yeast juice by BUCHNERS method. Ebenda **21**, 196 (1927).
341. — — The equation of alcoholic fermentation. I. Ebenda **21**, 1216 (1927).
342. — a. MACFARLANE: Fermentation by dried yeast preparations. II. Ebenda **22**, 786 (1928).
343. — a. HENLEY: The equation of alcoholic fermentation. II. Ebenda **23**, 230 (1929).
344. — a. MACFARLANE: Fermentation by dried yeast preparations. Ebenda **24**, 343 (1930).
345. — The function of phosphate in alcoholic fermentation. Nature (Lond.) **125**, 277, 313 (1930).
346. HARDING: The action of enzymes on hexosephosphate. Proc. roy. Soc. Lond. (B) **85**, 418 (1912).
347. HATANO: Über die partielle Hydrolyse der Rohrzuckerphosphorsäure zu d-Fructose und d-Glucosephosphorsäure. Biochem. Z. **159**, 175 (1925).
348. HAWKINS a. VAN SLYKE: Composition of rates of sugar disappearance and carbondioxide formation during fermentation of glucose. J. of biol. Chem. **84**, 243 (1929).
349. HAWORTH a. LEARNER: Polysaccharides. I. The structure of inulin. J. chem. Soc. Lond. 619 (1928).
350. — The constitution of Sugars. London 1929.
351. HAYDUCK u. HAERN: Das Problem der Zymasebildung in der Hefe. Biochem. Z. **128**, 568 (1922).
352. HERZOG u. SALADIN: Geschwindigkeit der Gärung mit lebender und Acetonhefe. Hoppe Seylers Z. **73**, 283 (1911).
353. HEWITT a. PRYDE: The metabolism of carbohydrates. Biochemic. J. **14**, 395 (1920).
354. HIRSCH: Über eine biosynthetische Kohlenstoffverknüpfung in der aliphatischen Reihe. Zur Kenntnis der Carboligase. V. Biochem. Z. **131**, 178 (1922).

355. HOLMBERG: Studien über Leberamylase. Hoppe-Seylers Z. **134**, 68 (1904).
356. HOMMERSBERG: Zur Kenntnis der Spezifität tierischer Phosphatase. Ebenda **185**, 123 (1929/30).
357. HOPKINS: The selective fermentation of glucose and fructose by brewers yeast. Biochemic. J. **22**, 1145 (1928).
- 357a. HOPPE-SEYLER: Archiv f. d. ges. Physiol. **13**, 1.
358. JACOBI: Über den Einfluß verschiedener Substanzen auf die Atmung und Assimilation submerser Pflanzen. Flora (Jena) **86**, 287 (1899).
359. JACOBSON u. TAPADUNCHAS: Zur Spezifität der Phosphatase. Biochem. Z. **230**, 304 (1931).
360. JENSEN, BAYSEN: Studien über die Kinetik der Zymasegärung. Biochem. Z. **154**, 235 (1924).
361. INOUE: Die ph Abhängigkeit der Glycerophosphatase. J. of Biochem. Tokyo **10**, No. 1, 157 (1928).
362. JOACHIMOGLU: Über die Wirkung von Sublimat, Phenol, Chinin auf Hefe. Biochem. Z. **130**, 239 (1922).
363. JONES a. PERKINS: The gravimetric determination of organic phosphorus. J. of biol. Chem. **55**, 343 (1923).
364. JORPES, EULER u. NILSSON: Co-Zymase. VIII. Hoppe-Seylers Z. **155**, 137 (1926).
365. JOST: Über die biologische Bedeutung des säurelöslichen organischen Blutphosphors. Ebenda **165**, 171 (1927).
366. IRVING a. FISCHER: Dissociation constants of hexosephosphoric acids. Proc. Soc. of exper. Biol. a. Med. **24**, 559 (1924).
367. JUDD: The iodometric estimation of sugars. Biochem. J. **14**, 255 (1920).
368. IVEKOVICH: The selective fermentation of glucose and fructose by brewers yeast. Ebenda **24**, 1 (1930).
369. IWANOW: Über die Umsetzung des Phosphors in der Pflanze. St. Petersburg 1905.
370. — Über die Synthese der phosphororganischen Verbindungen in abgetöteten Hefezellen. Hoppe-Seylers Z. **50**, 281 (1906).
371. — Arbeiten der Mendelejewschen Vers. 1907.
372. — Über die Bildung der phosphororganischen Verbindungen und ihre Rolle bei der Zymasegärung. Zbl. Bakt. II **24**, 1 (1909).
373. — Über die Wirkung der Phosphate auf die Ausscheidung der Kohlensäure durch Pflanzen. Biochem. Z. **25**, 171 (1910).
374. — Über die Wirkung des Sauerstoffs auf die alkoholische Gärung der Erbsensamen. Ber. dtsch. bot. Ges. **29**, 622 (1911).
375. IWANOFF, N.: Die Wirkung der nützlichen und schädlichen Stimulatoren auf die Atmung der lebenden und abgetöteten Pflanzen. Biochem. Z. **32**, 74 (1911).
376. IWANOFF u. KRUPKINA: Über die Stickstoffausscheidung der Hefe während der Gärung. Ebenda **212**, 255 (1929).
377. IWASAKI: Über den Mechanismus der Vergärung des Dioxyacetons. Ebenda **203**, 237 (1929).
378. IWATSURU: Über die Spaltung der monophenylphosphorsäuren und monoäthylphosphorsäuren Salze durch pflanzliche und tierische Phosphatase. Ebenda **173**, 348 (1926).
379. KARRER u. FREULER: Die enzymatische Spaltung der α - und β -Glycerinphosphorsäuren. TSCHIRCH-Festschrift S. 421 (1926).
- 379a. KATSURA: Über die Nierenglycerophosphatase. The Journ. of Bioch. **10**, 157 (1927/28).

380. KAY a. ROBISON: The possible significance of hexosediphosphoric esters in ossification. *Biochemic. J.* **18**, 755 (1924).
381. — a. ROBISON: The role of phosphates in carbohydrate metabolism. I. The action of the muscle enzyme on the organic phosphorus compounds of blood. II. The effect of insulin administration on the distribution of phosphorus compounds in blood and muscle. *Biochemic. J.* **18**, 1139 (1924).
382. — Some phosphorus compounds of milk. *Ebenda* **19**, 433 (1925).
383. — Kidney phosphatase. *Ebenda* **20**, 791 (1926).
384. — The phosphatases of mammalian tissues. *Ebenda* **22**, 855 (1928).
385. KERB u. ZECKENDORF: Weiteres über den Verlauf der alkoholischen Gärung bei Gegenwart von kohlenurem Kalk. *Biochem. Z.* **122**, 307 (1921).
- 385a. KERB: Eine Verbindung der Stärke mit Phosphorsäure. *Bioch. Z.* **100**, 3 (1919).
386. KILIANI: Darstellung von Milchsäure. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **15**, 136 (1882).
387. KING a. MORGAN: Methylated derivatives of hexosemonophosphoric ester. *Chem. a. Ind.* **48**, 143 (1929).
388. KINNERSLEY a. PETERS: Antineuritic yeast concentrates. *Biochemic. J.* **21**, 777 (1927).
389. KLEINMANN: Über die Bestimmung der Phosphorsäure. I—V. *Biochem. Z.* **99**, 19 (1919).
390. KLUYVER u. STRUYK: *Kon. Akad. Wetensch. Amsterd.*, *Proc.* **29**, Nr 3 (1926).
391. — Über die Nichtexistenz einiger Fermente. *Hoppe-Seylers Z.* **158**, 111 (1926).
392. — u. STRUYK: Die Rolle der Phosphate bei der Zuckerdissimilation. *Naturwiss.* **14**, 882 (1926).
393. — u. DONKER: Die Einheit in der Biochemie. *Chem. Zelle* **13**, 134 (1926).
394. — u. STRUYK: *Versl. Akad. Wetensch. Amsterd.* **35**, 177 (1926).
395. — — The so-called co-enzyme of alcoholic fermentation. *Ber. Akad. Wiss. Amsterd.* **30**, 569 (1927).
396. — — Die Existenz der zellfreien Gärung. *Hoppe-Seylers Z.* **170**, 110 (1927).
397. — — Über das sogenannte Co-Enzym der alkoholischen Gärung. Ein Versuch zu einer synthetischen Betrachtung des Co-Enzymproblems auf experimenteller Grundlage. *Biochem. Z.* **201**, 212 (1928).
398. — — *Ber. Physiol.* **42**, 737 (1928).
399. — — *Proc. kon. Akad. Wetensch. Amsterd.* **31**, 882 (1928).
400. KOBAYASHI: Über die Glycerphosphatase. *J. of Biochem. Tokyo* **8**, 205 (1927); **6**, 261 (1926).
401. KOBEL u. ROTH: Über die Verbrennungs- und Lösungswärme des Dioxycetons. *Biochem. Z.* **203**, 159 (1928).
402. — u. SCHEURER: Die Bilanz der 4. Vergärungsform bei der zellfreien Hefengärung. *Ebenda* **229**, 238 (1930).
403. KOHL: Die Hefepilze. Leipzig 1908.
404. KOSTYTSCHEW: Über die Anteilnahme der Zymase am Atmungsprozeß der Samenpflanzen. *Biochem. Z.* **15**, 164 (1908).
405. — Über den Zusammenhang der Sauerstoffatmung der Samenpflanzen mit der alkoholischen Gärung. *Ber. dtsch. bot. Ges.* **26a**, 565 (1908).
406. — Über den Einfluß vergorener Zuckerlösungen auf die Atmung der Weizenkeime. *Biochem. Z.* **23**, 137 (1910).

407. KOSTYTSCHEW: Über Alkoholgärung. I. Hoppe-Seylers Z. **79**, 130 (1912).
 408. — Über Alkoholgärung. III. Ebenda **83**, 93 (1913).
 409. — Über die Nichtexistenz einiger Fermente. Ebenda **154**, 262 (1926).
 410. — Zur Frage der Spezifität der Fermente. Ebenda **162**, 139 (1926).
 411. — Pflanzenphysiologie, S. 486. Berlin 1926.
 412. — MEDWEDEN u. KARDO-SYSOJEW: Über Alkoholgärung. XIII. Hoppe-Seylers Z. **168**, 244 (1927).
 413. — u. FAERMANN: Über Alkoholgärung. XIV. Das Wesen der Zymingärung. Ebenda **176**, 46 (1928).
 414. — u. CHOMITSCH: Über Alkoholgärung. XV. Die Gärung des Hefemazerationssafts. Ebenda **176**, 55 (1928).
 415. — u. JEGEROWA: Über Alkoholgärung. XVIII. Das Verhalten der Hefe gegen Glycerinaldehyd und Glycerinsäure. Ebenda **181**, 264 (1929).
 416. — u. SCHULGINA: Über Alkoholgärung. XIX. Über einige gärungsfähige Mikroben im Mazerationssaft. Ebenda **182**, 50 (1929).
 417. — u. BERG: Über Alkoholgärung. XX. Die Einwirkung von Giftstoffen auf lebende Hefe, Trockenhefe und Mazerationssaft. Ebenda **188**, 133 (1930).
 418. — Zur Frage der Gärung des Mazerationssaftes. Biochem. Z. **218**, 402 (1930).
 419. KRAMER a. HOWLAND: The quantitative estimation of calcium, magnesium, phosphate and carbonate in bone. J. of biol. Chem. **68**, 711 (1926).
 420. KRASSILNIKOV: Die Belebung von Dauerhefe. Hoppe-Seylers Z. **187**, 277 (1929).
 421. KRAUT u. BUMM: Über das Co-Ferment der Glykolyse aus Tumoren. Ebenda **177**, 125 (1928).
 422. KRAUT u. BUMM: Über das glykolytische Vermögen verschiedener Organe und seine Abhängigkeit vom Co-Fermentgehalt. Ebenda **184**, 196 (1929).
 422a. KREBS: Über die Wirkung von Kohlenoxyd und Blausäure auf Haematinkatalysen. Bioch. Zs. **204**, 322 (1928).
 423. KUHN: Über Spezifität der Enzyme. III. Die Affinität der Enzyme zu stereoisomeren Zuckern. Ebenda **127**, 234 (1923).
 424. — Über die Konstitution der Stärke und die verschiedenen Wirkungsweisen der Amylasen. Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1965 (1924).
 425. — u. JACOB: Über die Mutarotation. Hoppe-Seylers Z. **113**, 389 (1924).
 425a. — u. WAGNER-JAUREGG: Über die Einwirkung von Enzymen auf das Methylglucosid von EMIL FISCHER. Hoppe-Seylers Z. **162**, 103 (1926).
 425b. — u. HECKSCHER: Über die enzymatische Bildung der Milchsäure aus Methylglyoxal. Ebenda **160**, 116 (1926).
 426. KUTTNER a. COHEN: Micro colorimetric studies. I. A molybdc acid, stannous chloride reagent. The micro estimation of phosphate and calcium in pus, plasma and spinal fluid. J. of biol. Chem. **75**, 517 (1927).
 427. — a. LICHTENSTEIN: Micro colorimetric studies. II. Estimation of phosphorus: molybdc acid, stannous chloride reagent. Ebenda **86**, 671 (1930).
 427a. LATAR: Techn. Mykologie, Jena 1897.
 428. LAQUER: Über die Bildung von Milchsäure und Phosphorsäure im Froschmuskel. I. Hoppe-Seylers Z. **93**, 60 (1913/14).
 429. — u. EMBDEN: Über die Chemie des Lactacidogens. I. Ebenda **93**, 94 (1914/15).

430. LAQUER, EMBDEN u. GRIESBACH: Über den Abbau von Hexosephosphorsäure und Lactaidogen durch einige Organpreßsäfte. *Ebenda* **93**, 124 (1914/15).
431. — — Über die Chemie des Lactacidogens. II. *Ebenda* **98**, 181 (1916).
432. — Über den Abbau der Kohlehydrate im quergestreiften Muskel. I. *Ebenda* **116**, 169 (1921).
433. — Über den Abbau der Kohlehydrate im quergestreiften Muskel. II. *Ebenda* **122**, 26 (1922).
434. LAQUER: u. MEYER: Über den Abbau der Kohlehydrate im quergestreiften Muskel. III. *Ebenda* **124**, 211 (1923).
435. — u. GRIEBEL: Über den Abbau der Kohlehydrate im quergestreiften Muskel. IV. Ein Beitrag zur Biochemie der Glukose. *Ebenda* **138**, 148 (1924).
436. LAWACZECK: Über die Dynamik der Phosphorsäure des Blutes. *Biochem. Z.* **145**, 351 (1924).
437. LEBEDEW: Versuche zur Aufklärung des zellenfreien Gärungsprozesses mit Hilfe des Ultrafilters. *Ebenda* **20**, 114 (1909).
438. — Über Hexosephosphorsäureester. *Ebenda* **28**, 216 (1910).
439. — Darstellung des aktiven Hefensaftes durch Mazeration. *Hoppe-Seylers Z.* **73**, 447 (1911).
440. — Bemerkungen zu der Arbeit von HANS EULER und S. KULLBERG: Über die Wirkungsweise der Phosphatase. *Ebenda* **75**, 499 (1911).
441. — La zymase est-elle une diastase? *Ann. Inst. Pasteur* **1911**, 682.
442. — Sur le mécanisme de la fermentation alcoolique. *C. r. Acad. Sci. Paris* **153**, 136 (1911).
443. — Sur le mécanisme de la fermentation alcoolique. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **4e**, **9**, 671 (1911).
444. — Über Hexosephosphorsäureester. II. *Biochem. Z.* **36**, 248 (1911).
445. — Notiz über Phosphatase. *Ebenda* **39**, 155 (1912).
446. — u. GRIAZNOFF: Über den Mechanismus der alkoholischen Gärung. I. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **44**, 2932 (1911).
447. — — Über den Mechanismus der alkoholischen Gärung. II. *Ebenda* **45**, 3256 (1912).
448. — Über den Mechanismus der alkoholischen Gärung. *Biochem. Z.* **46**, 483 (1912).
449. — Extraction de la zymase par simple macération. *Ann. Inst. Pasteur* **26**, 8 (1912).
450. — Chemische Untersuchungen über die zellfreie alkoholische Gärung. *Ber. Don. polytechn. Inst.* **2**, 83 (1913) (russ.).
451. — Über die Veresterung von Dioxyaceton mit Phosphaten. *Hoppe-Seylers Z.* **84**, 305 (1913).
452. — Über die Rolle der Phosphate beim Hexoseabbau. *Ebenda* **160**, 96 (1926).
453. — Zur Frage der Zymasebildung und der Co-Enzymwirkung. *Ebenda* **152**, 146 (1926).
454. — Über den Mechanismus der alkoholischen Gärung. III. *Ebenda* **132**, 275 (1923/24).
455. — Über die zellfreie Gärung. *Ebenda* **173**, 89 (1927/28).
456. — Über den Mechanismus der alkoholischen Gärung. *Biochem. Z.* **200**, 149 (1928).
457. — Über die zellfreie Gärung. II. *Ebenda* **214**, 488 (1929).
458. LEHNARTZ: Über Verknüpfung des Aufbaus und Abbaus von Tätigkeitssubstanzen des Muskels. *Hoppe-Seylers Z.* **184**, 1 (1929).

459. LEIBOWITZ: Vergleichende Untersuchungen über die Vergärbarkeit der Zymohexosen, Glykogen und Stärke. *Ebenda* **173**, 84 (1927/28).
460. LEVENE a. YAMAGAWA: Rate of hydrolysis of phosphoric esters of sugar derivatives. I. *J. of biol. Chem.* **43**, 323 (1920).
461. — a. MEYER: Phosphoric esters of some substituted glucoses and their rate of hydrolysis. *Ebenda* **48**, 233 (1921).
462. — — Phosphoric esters of some substituted glucoses and their rate of hydrolysis. *Ebenda* **53**, 431 (1922).
463. LEVENE a. SIMMS: Lactone formation from gluconic acids and the structure of glucose. *Ebenda* **68**, 737 (1926).
464. — An aspect of the biochemistry of sugars. *Nature (Lond.)* **120**, 621 (1927).
465. — a. RAYMOND: Hexosediphosphate. *J. of biol. Chem.* **80**, 633 (1929).
466. — — Hexosemonophosphate. *Ebenda* **81**, 279 (1929).
467. — a. JORPES: The rate of hydrolysis of ribonucleotides. *Ebenda* **81**, 575 (1929).
468. LEWIS: *J. of exper. Med.* **45**, 277 (1926).
469. LIEBEN u. EHRLICH: Über den Abbau von Glukose und Fruktose durch *Bacillus coli*. *Biochem. Z.* **216**, 4 (1929).
470. LINDBERG: Über Gärungsaktivatoren. *Ebenda* **132**, 110 (1922).
471. LIPMANN u. LOHMANN: Über die Umwandlung der HARDEN-YOUNGSchen Hexosediphosphorsäure und die Bildung von Kohlehydratphosphorsäureestern in Froschmuskelextrakt. *Ebenda* **202**, 389 (1930).
472. — Über den Tätigkeitsstoffwechsel des fluoridvergifteten Muskels. *Ebenda* **227**, 110 (1930).
473. — Weitere Versuche über den Mechanismus der Fluoridhemmung und die Dissoziationskurve des Fluormethämoglobins. *Ebenda* **206**, 171 (1929).
- 473a. — Versuche zum Mechanismus der Fluoridwirkung. *Biochem. Z.* **196**, 3, (1928).
474. LOEBEL: Beiträge zur Atmung und Glykolyse tierischer Gewebe. *Ebenda* **161**, 219 (1925).
475. LOHMANN u. JENDRASSIK: Kolorimetrische Phosphorsäurebestimmungen im Muskelextrakt. *Ebenda* **178**, 419 (1926).
476. — Über die Hydrolyse des Glykogens durch das diastatische Ferment des Muskels. *Ebenda* **178**, 444 (1926).
477. — Über die Isolierung verschiedener natürlicher Phosphorsäureverbindungen und die Frage ihrer Einheitlichkeit. *Ebenda* **194**, 306 (1928).
478. — Die Spaltungsgeschwindigkeit der Kreatinphosphorsäure. *Ebenda* **194**, 323 (1928).
479. — Über das Vorkommen und den Umsatz von Pyrophosphat im Muskel. *Naturwiss.* **16**, 298 (1928).
480. — Über die Bildung und Aufspaltung von Phosphorsäureestern in der Muskulatur in Gegenwart von Fluorid, Oxalat, Zitrat und Arseniat. I. *Biochem. Z.* **202**, 324 (1928).
481. — Über das Vorkommen und den Umsatz von Pyrophosphat in Zellen. I. Nachweis und Isolierung des Pyrophosphats. *Ebenda* **202**, 466 (1928).
482. — Die Menge der leichthydrolysierbaren Phosphorverbindungen in tierischen und pflanzlichen Zellen. *Ebenda* **203**, 164 (1928).
483. — Das physiologische Verhalten des Pyrophosphats. III. *Ebenda* **203**, 172 (1928).
484. — Über die Pyrophosphatfraktion im Muskel. *Naturwiss.* **17**, 624 (1929).
485. — Über die fermentative Kohlehydratphosphorsäureveresterung in

- Gegenwart von Fluorid, Oxalat und Zitrat. *Klin. Wschr.* **8**, Nr. 43, 2009 (1929).
486. LOHMANN: Die Zuckerphosphorsäureester und ihre Bedeutung für den Stoffwechsel der Hefe und des Muskels. *Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. Erg.-Bd.* **10** (1930).
487. — Zerfällt Lactacidogen (Hexosemonophosphorsäure) bei der Muskelkontraktion? *Biochem. Z.* **227**, 39 (1930).
488. — Über die Pyrophosphatfraktion im Muskel. *Ebenda* **1930**.
489. LOHMANN: Darstellung der Adenylpyrophosphorsäure aus Muskulatur. *Ebenda* **233**, 460 (1931).
490. LÜDTKE u. NEUBERG: *Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. 2. Aufl., Erg.-Bd.* **1930**, 117.
491. LUNDSGAARD: Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne Milchsäurebildung. *Biochem. Z.* **217**, 162 (1930).
492. — Weitere Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne Milchsäurebildung. *Ebenda* **227**, 51 (1930).
493. — Über die Bedeutung der Argininphosphorsäure für den Tätigkeitsstoffwechsel der Crustaceenmuskeln. *Ebenda* **230**, 10 (1931).
494. LVOFF: Hefegärung und Wasserstoff. *Z. Gärungsphysiol.* **3**, 289 (1913).
495. MACDONALD: The synthesis of „bios“ by yeast grown in a solution of purified nutrients. *J. of biol. Chem.* **56**, 489 (1923).
496. MACFARLANE: The action of arsenate on hexosephosphatase. *Biochemic. J.* **24**, 1051 (1930).
497. MACLEOD: Die Brennstoffe des Lebens. ASHER-SPIRO: *Erg. Physiol.* **30**, 408 (1930).
498. MARRIOT a. HAESSLER: A micro method for the determination of inorganic phosphates in blood serum. *Journ. Biol. Chem.* **32**, 241 (1917).
499. MARTLAND, HANSMAN a. ROBISON: The phosphoric esterase of blood. *Biochemic. J.* **18**, 1152 (1924).
500. — a. ROBISON: The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. V. The enzyme in the early stages of bone development. *Ebenda* **18**, 1354 (1924).
501. — The phosphoric esterase of blood at various hydrogen ion concentrations. *Ebenda* **19**, 117 (1925).
502. — a. ROBISON: The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. VII. The bone phosphatase. *Ebenda* **21**, 665 (1927).
503. — The preparation and use of the bone phosphatase. *Biol. Chem.* **23**, 237 (1929).
504. MASAYAMA u. O. RIESSER: Über die Beziehungen des Glykogens zu Kreatin und Kreatinphosphorsäure im Kaninchenmuskel. *Biochem. Z.* **233**, 323 (1931).
- 504a. MAYER, A.: *Lehrbuch d. Agriculturnchemie. 5. Aufl. III. Band: Gärungschemie.* Heidelberg 1902.
505. MAYER, P. u. NEUBERG: Phytochemische Reduktionen. XII. Die Umwandlung von Citronellal in Citronellol. *Ebenda* **71**, 174 (1915).
506. — Über den Einfluß verschiedener Kohlenhydratphosphorsäureester auf die Angärung des Traubenzuckers. *Ebenda* **186**, 313 (1927).
507. — Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Arsenat und von organischen Arsensäureabkömmlingen auf die alkoholische Zuckerspaltung. Ein Beitrag zur Analyse der Arsenwirkung. *Ebenda* **193**, 176 (1928).
508. MEIGS a. BLATHERWICK: The quantitative determination of phosphorus by the nephelometric method. *J. of biol. Chem.* **36**, 335 (1919).

509. MEYER, K.: Über einige chemische Eigenschaften des milchsäurebildenden Ferments im Muskel. *Biochem. Z.* **183**, 216 (1927).
510. — Über die Reinigung des milchsäurebildenden Ferments. *Ebenda* **193**, 139 (1928).
511. — Über einige Versuche zur Gärung von Hefezellen mit veränderter Durchlässigkeit der Membran. (Vorl. Mitt.) *Ebenda* **221**, 418 (1930).
512. MEYERHOF: Über das Vorkommen des Co-Ferments der alkoholischen Hefegärung im Muskelgewebe und seine mutmaßliche Bedeutung im Atmungsmechanismus. *Hoppe-Seylers Z.* **101**, 165 (1918).
513. MEYERHOF: Über das Gärungsoferment im Tierkörper. *Ebenda* **102**, 1 (1918).
514. — Zur Kinetik der zellfreien Gärung. *Ebenda* **102**, 185 (1918).
515. — Über die Atmung der Froschmuskulatur. *Pflügers Arch.* **175**, 20 (1919).
516. — Die Energieumwandlungen im Muskel. IV. Über die Milchsäurebildung in der zerschnittenen Muskulatur. *Ebenda* **188**, 114 (1920).
517. — u. MATSUOKA: Über den Mechanismus der Fruktoseoxydation in Phosphatlösungen. *Biochem. Z.* **150**, 1 (1924).
518. — Die enzymatische Spaltung des Traubenzuckers und anderer Hexosen im Muskelextrakt. I. *Naturwiss.* **14**, 756 (1924).
519. — Über die Abtrennung des milchsäurebildenden Ferments vom Muskel und einige seiner Eigenschaften. *Ebenda* **14**, 197 (1926).
520. — u. SURANYI: Über die enzymatische Spaltung des Traubenzuckers und anderer Hexosen im Muskelextrakt. *Ebenda* **14**, 756 (1926).
521. — — Über die Dissoziationskonstanten der Hexosediphosphorsäure und Glycerinphosphorsäure. *Ebenda* **14**, 757 (1926).
522. — — Über die Dissoziationskonstanten der Hexosediphosphorsäure und Glycerinphosphorsäure. *Biochem. Z.* **178**, 427 (1926).
523. — Über die Isolierung des glykolytischen Ferments aus dem Muskel und den Mechanismus der Milchsäurebildung in Lösung. *Naturwiss.* **14**, 1175 (1926).
524. — u. LOHMANN: Über die Charakterisierung der Hexosemonophosphorsäuren und ihr Verhalten bei der zellfreien Gärung. *Ebenda* **14**, 1277 (1926).
525. — Über die enzymatische Milchsäurebildung im Muskelextrakt. II. Die Spaltung der Polysaccharide und der Hexosediphosphorsäure. *Biochem. Z.* **178**, 462 (1926).
526. — a. MEYER: The purification of the lactic acid forming enzyme of muscle. *J. of Physiol.* **63** (1927).
527. — Über enzymatische Milchsäurebildung im Muskel. III. Die Milchsäurebildung aus gärfähigen Hexosen. *Biochem. Z.* **183**, 176 (1927).
528. — u. LOHMANN: Über enzymatische Milchsäurebildung im Muskelextrakt. IV. Die Spaltung der Hexosemonophosphorsäuren. *Ebenda* **185**, 113 (1927).
529. — — Über die natürlichen Guanidinphosphorsäuren (Phosphagene) in der quergestreiften Muskulatur. I. Das physiologische Verhalten der Phosphagene. *Ebenda* **196**, 22 (1928).
530. — — Über die natürlichen Guanidinphosphorsäuren (Phosphagene) in der quergestreiften Muskulatur. II. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Guanidinphosphorsäuren. *Ebenda* **196**, 49 (1928).
- 530a. — Sur la fermentation de la dioxyacetone. *Comm. pres. au Congr. Intern. de la Vigne et du Pin Maritime.* Bordeaux 1928.
531. — Über die Verbreitung der Argininphosphorsäure in der Muskulatur der Wirbellosen. *Arch. di Sci. biol.* **12**, 536 (1928).

532. MEYERHOF u. LOHMANN: Über die Extraktion von eisenhaltigem Pyrophosphat aus der Muskulatur. *Biochem. Z.* **203**, 208 (1928).
533. — — Über eine neue Aminophosphorsäure. *Naturwiss.* **16**, 47 (1928).
534. — u. NACHMANSOHN: Neue Beobachtungen über den Umsatz des Phosphagens im Muskel. *Ebenda* **16**, 726 (1928).
535. — Über den zeitlichen Verlauf der Milchsäurebildung bei der Muskelkontraktion. *Hoppe-Seylers Z.* **181**, 306 (1928).
536. — Über die Bedeutung der Guanidinphosphorsäuren (Phosphagene) für die Muskelfunktion. *Naturwiss.* **17**, 283 (1929).
537. — u. NACHMANSOHN: Über die Synthese der Kreatinphosphorsäure im lebenden Muskel. *Biochem. Z.* **222**, 1 (1930).
538. — u. IWASAKI: Über Beeinflussung der Gärungsvorgänge und des Oxydationsquotienten der Hefe. *Ebenda* **226**, 16 (1930).
539. — LOHMANN u. MEYER: Über die Komplettierung der Cozymase bei der Milchsäurebildung und Gärung. *Ebenda* (1930).
540. — u. LIPMANN: Über die Reaktionsänderung des tätigen Muskels im Zusammenhang mit dem Umsatz der Kreatinphosphorsäure. *Naturwiss.* (1930).
541. — Über die chemischen Vorgänge im Muskel und ihr Zusammenhang mit der Arbeitsleistung und Wärmebildung. *Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere.* 22. Band. Berlin, Springer 1930.
542. MILLER u. HOFER: Über Elektrolyse einiger substituierter organischer Säuren. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **27**, 461 (1894).
543. MORGAN: The chemistry of hexosediphosphoric acid. Part I. The α - and β -methylhexosediphosphoric acids. *Biochemic. J.* **21**, 675 (1927).
544. — a. ROBISON: Constitution of hexosediphosphoric acid. II. The dephosphorylated α - and β -methylhexosides. *Ebenda* **22**, 1270 (1928).
545. MYRBÄCK u. EULER: Die Abhängigkeit der alkoholischen Gärung von der Azidität. *Hoppe-Seylers Z.* **139**, 30 (1924).
- 545a. — — Gärungs-Co-Enzym der Hefe IV. *Hoppe-Seylers Z.* **138**, 1 (1924).
546. — *Ber. dtsh. chem. Ges.* **57**, 1073 (1924).
547. — Hemmungskörper der Gärung. *Hoppe-Seylers Z.* **149**, 52 (1925).
548. — u. NILSSON: Co-Zymase. XI. *Ebenda* **165**, 140 (1927).
549. — EULER u. SANDBERG: Über die Aldehydmutation von Essigsäurebakterien. *Ebenda* **175**, 316 (1928).
550. — — Co-Zymase und die Aktivierung der Gärung frischer Hefe durch Hefenextrakt. *Ebenda* **176**, 258 (1928).
551. — Die Co-Zymase und ihre Bestimmung. *Ebenda* **177**, 158 (1928).
552. — u. EULER: Untersuchungen über Trockenhefe. *Ebenda* **183**, 226 (1929).
- 552a. — — Über Eigenschaften hochgereinigter Co-Zymasepräparate. *Ebenda* **198**, 236 (1931).
553. NACHMANSOHN: Über den Zerfall der Kreatinphosphorsäure im Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels. I. *Biochem. Z.* **196**, 73 (1928).
554. — Über den Zerfall der Kreatinphosphorsäure im Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels. II. *Ebenda* **208**, 237 (1928).
555. — Über den Zerfall der Kreatinphosphorsäure im Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels. III. *Ebenda* **213**, 262 (1929).
556. — Über den Zusammenhang des Kreatinphosphorsäurezerfalls mit Muskelchronaxie und Kontraktionsgeschwindigkeit. *Med. klin. Wschr.* Nr. 42 (1929).

557. NACHMANSOHN: Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. Erg.-Bd. 1930, S. 162.
558. NÄGELI: Theorie der Gärung. München 1879.
559. NARAYANAN: The chemical investigation of bios. I. Biochem. J. **24**, 4 (1930).
560. NEMEC: Über die Verbreitung der Glycerophosphatase in den Samenorganismen. Biochem. Z. **93**, 94 (1919).
561. — Zur Kenntnis der Glycerophosphatase der Pflanzensamen. II. Biochem. Z. **138**, 201 (1923).
562. NEUBERG u. POLLAK: Über Kohlenhydratphosphorsäureester. I. Ebenda **23**, 515 (1910).
563. — — Über Phosphorsäure- und Schwefelsäureester von Kohlenhydraten. Ebenda **26**, 514 (1910).
564. — u. KRETSCHMER: Weiteres über künstliche Darstellung von Kohlenhydratphosphorsäureestern und Glycerinphosphorsäure. Ebenda **36**, 5 (1911).
565. NEUBERG u. KARZAG: Über zuckerfreie Hefegärung. III. Ebenda **36**, 60 (1911).
566. — Die Gärungsvorgänge und der Zuckerumsatz der Zelle. Jena 1913.
567. — u. WELDE: Phytochemische Reduktionen. I. Umwandlung der Nitrogruppe in die Aminogruppe. Biochem. Z. **60**, 472 (1914).
568. — — Phytochemische Reduktionen. II. Umwandlung aliphatischer Nitrokörper in Aminoverbindungen. Ebenda **62**, 470 (1914).
569. — — Phytochemische Reduktionen. III. Umwandlung aromatischer und fettaromatischer Aldehyde in Alkohole. Ebenda **62**, 477 (1914).
570. — u. NORD: Phytochemische Reduktionen. IV. Über die Bildung von n-Amylalkohol durch Hefe. Ebenda **62**, 482 (1914).
571. — u. WELDE: Phytochemische Reduktionen. V. Zwischenstufen bei der Umwandlung der Nitrogruppe in die Aminogruppe. Ebenda **67**, 18 (1915).
572. — u. NORD: Phytochemische Reduktionen. VI. Bildung von n-Hexylalkohol durch Hefe. Ebenda **67**, 24 (1915).
573. — — Phytochemische Reduktionen. VII. Die enzymatische Umwandlung des Thioacetaldehyds in Äthylmercaptan. Ebenda **67**, 46 (1915).
574. — u. WELDE: Phytochemische Reduktionen. VIII. Die Umwandlung von Formaldehyd in Methylalkohol. Ebenda **67**, 104 (1915).
575. — — Phytochemische Reduktionen. IX. Die Umwandlung von Thio-sulfat in Schwefelwasserstoff und Sulfit durch Hefen. Ebenda **67**, 111 (1915).
576. — u. SCHWENK: Phytochemische Reduktionen. X. Reduktion von Glykolaldehyd zu Äthylenglykol. Ebenda **71**, 114 (1915).
577. — — Phytochemische Reduktionen. XI. Die Umwandlung von Äthyl-disulfid in Äthylmercaptan. Ebenda **71**, 118 (1915).
578. — u. MAYER: Phytochemische Reduktionen. XII. Siehe bei MAYER 1915.
579. — Über den Einfluß einiger biologisch wichtiger Säuren (Brenztraubensäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure) auf die Vergärung des Traubenzuckers. Ebenda **67**, 51 (1915).
580. — Kofermentartige Wirkungen von Salzen der Ketosäuren. Ebenda **71**, 135 (1915).
581. — Über die Wirkungsweise der Carboxylase. Ebenda **79**, 376 (1910).
582. — FÄRBER, LEVITE u. SCHWENK: Über die Hexosediphosphorsäure, ihre Zusammensetzung und die Frage ihrer Rolle bei der alkoholischen

- Gärung, sowie über das Verhalten der Dreikohlenstoffzucker zu Hefen. Ebenda **83**, 244 (1917).
583. NEUBERG: Über eine allgemeine Beziehung der Aldehyde zur alkoholischen Gärung nebst Bemerkungen über das Koferment der Hefe. Ebenda **88**, 145 (1918).
584. — Überführung der Fruktosediphosphorsäure in Fruktosemonophosphorsäure. Ebenda **88**, 432 (1918).
585. — u. REINFURTH: Natürliche und erzwungene Glycerinbildung bei der alkoholischen Gärung. Ebenda **92**, 234 (1918).
586. — Weitere Untersuchungen über die korrelative Bildung von Acetaldehyd und Glycerin bei der Zuckerspaltung und neue Beiträge zur Theorie der alkoholischen Gärung. Ber. dtsh. chem. Ges. **52**, 1677 (1919).
587. — u. EHRLICH: Weiteres über die Beziehung der Aldehyde zur alkoholischen Gärung. Biochem. Z. **101**, 239 (1920).
588. — Über die Beziehungen der phytochemisch reduzierbaren Substanzen zum Vorgang der alkoholischen Gärung und über die Natur der Aktivatorwirkung. Ebenda **101**, 276 (1920).
589. — Weitere Erfahrungen über die Bildung und Bedeutung der Fruktosediphosphorsäure im Stoffwechsel der Hefe. Ebenda **103**, 320 (1920).
590. — u. SANDBERG: Weitere Mitteilungen über chemisch definierte Katalysatoren der alkoholischen Gärung. Ebenda **109**, 290 (1920).
591. — u. REINFURTH u. SANDBERG: Neue Klassen von Stimulatoren der alkoholischen Zuckerspaltung. VII. Mitteilung. Über chemisch definierte Katalysatoren der Gärung. Ebenda **121**, 215 (1921).
592. — u. LIEBERMANN: Zur Kenntnis der Carboligase. II. Ebenda **121**, 311 (1921).
593. — u. SANDBERG: Von den Stimulatoren der alkoholischen Zuckerspaltung. VIII. Mitteilung. Über chemisch definierte Katalysatoren der Gärung. Ebenda **125**, 202 (1921).
594. — — Über Stimulatoren der alkoholischen Zuckerspaltung. IX. Mitteilung. Über chemisch definierte Katalysatoren der Gärung. Ebenda **126**, 153 (1921).
595. — u. OHLE: Zur Kenntnis der Carboligase. III. Der Bau der biosynthetisch verknüpften mehrgliedrigen Kohlenstoffketten. Ebenda **127**, 327 (1921).
596. — — Zur Kenntnis der Carboligase. IV. Weitere Feststellungen über die biosynthetischen Kohlenstoffverknüpfungen beim Gärungsvorgang. Ebenda **128**, 610 (1922).
597. — u. DALMER: Kristallisierte Salze einiger physiologisch wichtiger Zuckerphosphorsäureverbindungen. Ebenda **131**, 188 (1922).
598. — Biosynthetischer Kohlenstoffbrückenbau. Z. angew. Chem. **35**, 90 (1922).
599. — u. MAY: Die Bilanz der Brenztraubensäuregärung. Biochem. Z. **140**, 299 (1923).
600. — u. REINFURTH: Eine neue Form der Umwandlung des Acetaldehyds durch gärende Hefe. Ebenda **143**, 553 (1923).
601. — — Über die Beziehungen der Hexosemonophosphorsäure zur Hexosediphosphorsäure. Ebenda **146**, 589 (1924).
602. — Einige Beobachtungen über Hefefermente. Ebenda **152**, 203 (1924).
603. — u. KOBEL: Zur Frage der künstlichen und natürlichen Phosphorylierung des Zuckers. Ebenda **155**, 499 (1925).
604. — Zur Kenntnis der biochemischen Acyloinsynthese. VIII. Über Carboligase. Ebenda **156**, 374 (1925).

605. NEUBERG u. KOBEL: Weiteres zur Phosphorylierung des Zuckers. Ebenda **160**, 464 (1925).
606. — u. SABETAY: Über lösliche und unlösliche Salze der Hexosediphosphorsäure. Ebenda **161**, 240 (1925).
607. — u. GOTTSCHALK: Über Apozymase und Cozymase. Zur Lehre von der Phosphorylierung. Ebenda **161**, 244 (1925).
608. — Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. 2. Aufl. **1**, 531 (1924); **2**, 442 (1925).
609. — u. SABETAY: Die enzymatische Spaltung der Saccharosephosphorsäure in Fruchtzucker und Glukosephosphorsäure. Biochem. Z. **162**, 479 (1925).
610. — Vergleichende Versuche über die zellfreie Vergärung von Hexosediphosphorsäure, Glukose, Fruktose, Saccharose, sowie Invertzucker. Ebenda **166**, 488 (1925).
611. — u. KOBEL: Über die Milchsäure in ihrer Bedeutung für die Chemie und Physiologie. Z. angew. Chem. **38**, 761 (1925).
612. — u. BEHRENS: Über die enzymatische Abspaltung von Rohrzucker aus Salzen der Saccharosephosphorsäure. Biochem. Z. **170**, 254 (1926).
613. — Betrachtungen zum Fermentproblem. Hoppe-Seylers Z. **157**, 299 (1926).
614. — u. WAGNER: Zur Kenntnis der Phosphatase und über die Darstellung von sauren Estern der Pyrophosphorsäure. Biochem. Z. **171**, 485 (1926).
615. — u. KOBEL: Neue vergleichende Versuche über die Vergärbarkeit von Hexosediphosphorsäure, Glukose, Fruktose, Saccharose und Invertzucker durch Hefesäfte sowie frische Hefe unter verschiedenen Bedingungen. Ebenda **174**, 480 (1926).
616. — — Über die Wirkung wechselnder Mengen von Arsenat auf die Phosphorylierung. Ebenda **174**, 493 (1926).
617. — — Fortgesetzte vergleichende Versuche über die Vergärbarkeit freier und phosphorylierter Hexosen und über eine polarimetrisch feststellbare Bindung dieser Substanzen an Inhaltsstoffe der Hefenzelle. Ebenda **179**, 451 (1926).
618. — — Über die Vorgänge im frischen und getrockneten Tabakblatt vor und während der Fermentation. Ebenda **179**, 459 (1926).
619. — u. LEIBOWITZ: Untersuchungen über das durch Gärung gewonnene Hexosemonophosphat. Ebenda **184**, 489 (1927).
620. — — Hexosemonophosphorsäureester und die enzymatische Synthese von Hexosediphosphat aus Hexosemonophosphat. Ebenda **187**, 481 (1927).
621. — — Über die partielle Dephosphorylierung der Hexosediphosphorsäure durch Hefe. Ebenda **191**, 450 (1927).
622. — WAGNER u. JACOBSON: Über die asymmetrische Wirkungsweise der Phosphatase und eine Methode zur biochemischen Darstellung der beiden entgegengesetzt drehenden Alkohole aus ihren Racematen. Ebenda **188**, 227 (1927).
623. — u. LEIBOWITZ: Abbau von Zymodiphosphat mittels tierischer Phosphatase zu Hexosemonophosphorsäureester. Ebenda **191**, 456 (1927).
624. — — Arsenatwirkung und die Spezifität von Phosphatase. Ebenda **191**, 460 (1927).
625. — u. SVEND AAGE SCHOU: Die Struktur der Hexosediphosphorsäureester und des Methylglyoxals nach ihrem spektrographischen Verhalten. Ebenda **191**, 466 (1927).

626. NEUBERG u. SIMON: Phosphatase. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. IV. Angewandte chemische und physikalische Methoden. Teil I, Heft 4, S. 615, 1927.
627. — u. KOBEL: Carboligase. Ebenda S. 625.
628. — u. LEIBOWITZ: Biochemische Darstellung eines Disaccharid-monophosphorsäureesters. Biochem. Z. **193**, 237 (1928).
629. — u. SIMON: Über Verschiedenheit der Vorgänge bei der alkoholischen Zuckerspaltung und der Acetaldehyddismutation. Ebenda **199**, 232 (1928).
630. — WEINMANN u. VOGT: Synthese von Glycerinsäuremonophosphorsäure. Ebenda **199**, 248 (1928).
631. — u. JACOBSON: Fortgesetzte Untersuchungen über den Wirkungsbereich der Phosphatase. Ebenda **199**, 498 (1928).
632. — u. KOBEL: Die biochemische Umwandlung von Dioxyaceton in Hexosen auf dem Gärungswege und die Vergärgeschwindigkeit des Dioxyacetons im Zusammenhang mit der Verbrennungswärme dieser Triose. Ebenda **203**, 452 (1928).
633. NEUBERG u. KOBEL: Die desmolytische Bildung von Methylglyoxal durch Hefenzym. Ebenda **203**, 463 (1928).
634. — — Phosphorylierung und alkoholische Zuckerspaltung. Liebigs Ann. **465**, 272 (1928).
635. — — Die Bildung der Brenztraubensäure als Durchgangsglied bei der alkoholischen Gärung. Bioch. Z. **216**, 493, 1929.
636. — — Weiteres über die Bildung von Methylglyoxyl sowie Brenztraubensäure durch Hefen unter der Wirkung verschiedener plasmolytischer Stoffe. Ebenda **229**, 255 (1930).
637. — — Die Zerlegung von nichtphosphoryliertem Zucker durch Hefe unter Bildung von Glycerin und Brenztraubensäure. Ebenda **229**, 446 (1930).
638. — — Über die Verbrennungswärme des d-, l-Glycerinaldehyds. Ebenda **233**, 341 (1931).
639. NILSSON: Studien über den enzymatischen Kohlenhydratabbau. Ark. Kemi, Mineral. och Geol. **10** (1930).
- 639a. NILSON: Reinigungsversuche an Co-Zymase der Hefe. Ark. f. Kemi, Min. och. Geol. **9**, Nr. 31, 1937.
640. — u. MYRBÄCK: Bemerkungen zur Literatur über Co-Zymase. Hoppe-Seylers Z. **154**, 318 (1926).
641. — u. LÖVGREN: Beiträge zur Kenntnis der Phosphorylierung und Oxydoreduktion. Ebenda **164**, 61 (1927).
642. — u. STENVALL: Glukosens fosforylering och nedbrytning in blodet. Sv. kem. Tidskr. **39**, 55 (1927).
643. NOGUCHI: J. of exper. Med. **28** und **30** (1919).
644. — Über die Hexosemonophosphatase der Takadiastase. Biochem. Z. **143**, 190 (1923).
645. NOVY u. KNAPP: J. inf. Dis. No. 3, S. 3, 1906.
646. OHLE u. NEUSCHELLER: Modellversuche zur Theorie der alkoholischen Gärung. I. Der Abbau der β -Dioxyaceton-Fruktoseschwefelsäure. Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 1651 (1929).
647. OLITZKY a. GATES: J. of exper. Med. **33**, 125, 361, 573, 713 (1921); **35**, 553, 813 (1922); **36**, 501, 685 (1923); **37**, 303, 471 (1923). J. amer. med. Assoc. **131**, 744 (1923).
648. ONSLOW: The Principles of Plant Biochemistry. Cambridge University Press 1931.
649. OPPEL: Schicksal der Fruktose im tierischen Organismus. I. Quanti-

- tative Bestimmung der Fruktose nach der Diphenylaminmethode. *Biochem. Z.* **229**, 85 (1930).
650. OPPEL: Schicksal der Fruktose im tierischen Organismus. II. Rufen die Verdauungssäfte eine Umwandlung der Fruktose in Glukose hervor? *Ebenda* **230**, 269 (1931).
- 650a. OPPENHEIMER, C.: Die Fermente.
651. OPPENHEIMER, M.: Über die Bildung von Glycerin bei der alkoholischen Gärung. *Hoppe-Seylers Z.* **89**, 63 (1914).
652. — Brenztraubensäure und deren Salze als Aktivator für die Gärung mit Macerationssaft. *Ebenda* **93**, 235 (1914/15).
653. PAINE: The permeability of the yeast cell. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **84**, 289 (1912).
654. PALLADIN: Über den verschiedenen Ursprung der während der Atmung der Pflanzen ausgeschiedenen Kohlensäure. *Ber. dtsh. bot. Ges.* **23**, 240 (1905).
655. — Die Arbeit der Atmungsenzyme der Pflanzen unter verschiedenen Verhältnissen. *Hoppe-Seylers Z.* **47**, 405 (1906).
656. — u. KOSTYTSCHÉW: Anaerobe Atmung und Acetonbildung bei den Samenpflanzen. *Ebenda* **48**, 214 (1906).
657. — Bildung der verschiedenen Atmungsenzyme in Abhängigkeit von dem Entwicklungsstadium der Pflanzen. *Ber. dtsh. bot. Ges.* **24**, 97 (1906).
658. — Die Amtung als Summe fermentativer Prozesse (1907).
659. — Palladin *Mém. Acad. St.-Pétersbourg.* (1907).
660. — *Fortschr. naturwiss. Forschg.* **1**, 253 (1910).
661. — Über die Wirkung von Giften auf die Atmung lebender und abgetöteter Pflanzen sowie auf Atmungsenzyme. *Jb. wiss. Bot.* **47**, 431 (1910).
662. — u. FERDMANN: Über den Einfluß des Trainings der Muskeln auf ihren Kreatingehalt. *Hoppe-Seylers Z.* **174**, 284 (1927/28).
663. PHILIPSON: Über den Aktivator Z und seine Stellung zum Wachstumsfaktor der Hefe, Bios und den Vitaminen B. *Ebenda* **193**, 16 (1930).
664. — Über den Aktivator Z. *Ebenda* **193**, 181 (1930).
665. PLIMMER: The metabolism of organic phosphorus compounds. Their hydrolysis by the action of enzymes. *Biochemic. J.* **7**, 43 (1913).
666. POHLE: Über das Vorkommen von Muskeladenylsäure und Hexosemonophosphorsäure (Lactacidogen) im Herzen. *Hoppe-Seylers Z.* **184**, 261 (1929).
667. — Über das Vorkommen von Muskeladenylsäure im Gehirn. *Ebenda* **185**, 281 (1929/30).
668. PRINGSHEIM, H.: Die Beziehungen des Blutzuckers zum Glykogen. *Biochem. Z.* **156**, 109 (1925).
669. PRINGSHEIM: Über eine stabile γ -Glucose. *Naturwiss.* **14**, 198 (1926).
- 669a. — u. LEIBOWITZ: Beiträge zur Chemie der Stärke IX. Konstitution der Polyamalosen. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **57**, 884 (1924).
- 669b. — u. KOLODNY: Über eine stabile γ -Glucose. *Ber. dtsh. chm. Ges.* **59**, 1135 (1926).
- u. BEISER: Dasselbe. *Ebenda* **59**, 2241 (1926).
670. PRYDE a. WATERS: The nature of the sugar residue in the hexosemonophosphoric acid of muscle. *Biochemic. J.* **23**, 573 (1929).
671. — — Organic phosphates from rabbits' muscle. *Chem. a. Ind.* **46**, 1182 (1927).
672. RAYMOND: The mechanism of carbohydrate utilization. *Proc. Nat. Acad. Soc.* **11**, 622 (1925).
673. — a. LEVENE: Hexosephosphates and alcoholic fermentation. *J. of biol. Chem.* **79**, 621 (1928).

674. RAYMOND: Co-Zymase. Its relation to phosphatase activity. *Ebenda* **79**, 637 (1928).
675. — a. BLANCO: Blood sugar determination and separation of sugars with live yeast. *Ebenda* **79**, 649 (1928).
676. — a. LEVENE: Synthetic hexosephosphates and their phenylhydrazine derivatives. *Ebenda* **83**, 619 (1929).
677. RIMINGTON a. KAY: Some phosphorus compounds of milk. *Biochemic. J.* **20**, 777 (1926).
678. ROBISON: A new phosphoric ester produced by the action of yeast juice on hexoses. *Ebenda* **16**, 809 (1922).
679. — The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. *Ebenda* **17**, 286 (1923).
680. — a. SOAMES: The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. II. The phosphoric esterase of ossifying cartilage. *Ebenda* **18**, 740 (1924).
681. — The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. III. The action of the bone enzyme on the organic phosphorus compounds of the blood. *Ebenda* **18**, 755 (1924).
682. — An aspect of the biochemistry of the sugars. *Nature (Lond.)* **120**, 44 (1927).
683. — An aspect of the biochemistry of sugars. *Nature (Lond.)* **120**, 656 (1927).
684. — a. MORGAN: Trehalosemonophosphoric ester isolated from the products of fermentation of sugars with dried yeast. *Biochemic. J.* **22**, 1277 (1928).
685. — a. KING: Hexosemonophosphoric ester. *Chem. a. Ind.* **48**, 143 (1929).
686. — a. SOAMES: The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. VII. Calcification in vitro. *Biochemic. J.* **24**, 1922 (1930).
687. — MACLEOD a. ROSENHEIM: The possible signification of hexosephosphoric esters in ossification. IX. Calcification in vitro. *Ebenda* **24**, 1927 (1930).
688. ROE, IRISH a. BOYD: A study of the molybdic oxide colorimetric method for the estimation of the phosphorus compounds of the blood. *J. of biol. Chem.* **67**, 579 (1926).
689. RONA u. NICOLAI: Über den Fermentstoffwechsel der Bakterien. *Biochem. Z.* **172**, 82 (1926).
690. — u. DÖBLIN: Beiträge zur Frage der Glycolyse. *Ebenda* **32**, 489 (1911).
692. ROSENBLATT u. MARCH: Über die Wirkung des Mangans auf Hefesaft, bereitet aus Bierhefe nach LEBEDEV. *Ebenda* **170**, 349 (1926).
693. ROSENTHAL: Untersuchungen zum Spaltungsstoffwechsel von Geschwülsten und normalen Geweben. *Z. Krebsforschg* **32**, 243 (1930).
694. ROSENBLATT u. MARCH: Über den Einfluß katalytischer Elemente auf die alkoholische Gärung. II. *Biochem. Z.* **226**, 404 (1930).
695. ROSENTHAL: Die Vergärbarkeit verschiedener Zuckerarten durch Rattenleber. (Untersuchungen über Milchsäuregärung von Warmblütergeweben. III.) *Ebenda* **227**, 354 (1930).
696. ROTH u. KOBEL: Über die Verbrennungs- und Lösungswärme des Dioxycetons. *Ebenda* **203**, 159 (1928).
697. ROTHSCHILD: Diffusionsversuche an den phosphorsäurehaltigen Verbindungen des Muskels. *Ebenda* **213**, 251 (1929).
698. RUBNER: Die Ernährungsphysiologie der Hefezelle. *Arch. f. Physiol. Suppl.-Bd.* (1912).
699. — Die Ernährungsphysiologie der Hefezelle bei alkoholischer Gärung (1913).

700. RÜBER: Über Mutarotation. I. Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 3132 (1922).
 701. — Ebenda **56**, 2185 (1923).
 702. SABETAY u. ROSENFELD: Fermentative Spaltung des glukosephosphorsauren Kaliums durch Takadiastase und Hefe. Biochem. Z. **162**, 477 (1925).
 703. SACKS a. DAVENPORT: The inorganic phosphate content of resting mammalian muscle. J. of biol. Chem. **79**, 493 (1928).
 704. SANDERS: The determination of the calcium, magnesium and acid soluble phosphorus of milk by means of trichloroacetic acid filtrates. Ebenda **90**, 747 (1931).
 705. SCHIBER: Die Wirkung verschiedener Toluolmengen auf die Vergärung von Zucker durch frische und getrocknete Hefe. Biochem. Z. **224**, 202 (1930).
 706. SCHLATTER: Milchsäuregärung der Glucose durch Peptone. Ebenda **131**, 362 (1922).
 706a. SCHMIDT, G.: Über fermentative Desaminierung im Muskel. Hoppe-Seylers Z. **179** 243 (1928).
 707. SCHMITZ u. CHROMETZKA: Über die Bildung von Milchsäure und Phosphorsäure in der Drüse. Hoppe-Seylers Z. **144**, 198 (1925).
 708. SCHMUTZLER: Der Einfluß von Dinatriumphosphat auf den respiratorischen Stoffwechsel. Biochem. Z. **200**, 407 (1928).
 708a. SCHUMACHER: Sitz.-Ber. d. Wien. Akad. I. Abt. **70** (1874).
 709. SCHULZ: Über Hefegifte. Arch. f. Physiol. **42**, 517 (1888).
 710. SCHOEN: Le problème des fermentations. Les faits et les hypotheses. Paris 1926. (Monogr. Inst. Pasteur.)
 711. SEVRINGHAUS: Postmortem acidity. I. J. of biol. Chem. **57**, 181 (1923).
 712. — Postmortem acidity. II. Ebenda **57**, 191 (1923).
 713. SIMON: Über das zymatische System und die Wirkungen der Essigsäurebakterien. Biochem. Z. **224**, 253 (1930).
 714. SLATOR: Studies in fermentation. II. The mechanism of alcoholic fermentation. J. chem. Soc. Lond. **93**, 217 (1908).
 715. SMIRNOW: Arb. naturforsch. Ges. Petersburg **35**.
 716. SMITH a. SPOEHR: Studies on atmospheric oxidation. II. The kinetics of the oxidation with sodium-ferro-pyrophosphate. J. amer. chem. Soc. **48**, 107 (1926).
 717. SOBOTKA: Zur Kenntnis der Trockenhefe. Hoppe-Seylers Z. **134**, 1 (1924).
 718. — Bemerkungen zur Kenntnis der Trockenhefe. Ebenda **145**, 91 (1925).
 719. — a. RENIER: Selective fermentation. I. Alcoholic fermentation of glucose, fructose and mannose mixtures. Biochemic. J. **24**, 926 (1930).
 720. SÖHNGEN a. COOLHAAS: J. of Biochem. **9**, 131 (1924).
 721. SOMOGYI: Die Wirkung von Säuren auf die Hefegärung. Biochem. Z. **120**, 103 (1921).
 722. SPOEHR: The oxidation of carbohydrate with air. J. amer. chem. Soc. **46**, 1494 (1924).
 723. — a. WILBUR: The effect of di-sodium phosphate on d-glucose and d-fructose J. of biol. Chem. **69**, 421 (1926).
 724. STELLA: The concentration and diffusion of inorganic phosphate in living muscle. J. of Physiol. **66**, 19 (1928).
 725. STEUDEL u. PEISER: Über die Hefenucleinsäure. IV. Eine einfache Methode zur Isolierung der Adenylsäure. Hoppe-Seylers Z. **127**, 262 (1923).
 726. STIVEN a. REID: Polarimetric observations on solutions of glucose subjected to contact with intestinal mucosa of rabbit. Biochemic. J. **17**, 556 (1923).

727. STIVEN: Lactic acid formation in muscle extracts. VI. The influence of irradiation on lactic acid formation and phosphoric ester accumulation from glycogen. *Ebenda* **24**, 172 (1930).
728. STRUYK: Onderzoekingen over de alkoholische Gisting. Dissertation Delft (1928).
729. TAKAHASHI: Über die Spaltung von Hexosediphosphorsäure durch verschiedene Organe. *Biochem. Z.* **145**, 178 (1924).
730. — Über die enzymatische Zerlegung von Hexosemonophosphorsäure durch Extrakte des Femur. *Ebenda* **146**, 161 (1924).
731. THANNHAUSER u. JENKE: Über das Verhalten der β -Glykose im menschlichen Organismus und über die Natur der im Serum gelösten Glykose. *Münch. med. Wschr.* **71**, 196 (1924).
732. THOLIN: Über die Thermostabilität des Co-Enzyms und seine Abscheidung von Hefevitamin B. *Hoppe-Seylers Z.* **115**, 235 (1921).
733. TOMITA: Über die Umsetzung der d-Galaktose nach der zweiten Vergärungsform. *Biochem. Z.* **121**, 164 (1921).
734. TOMITA: Zur Kenntnis der Phosphatasen. I. Saccharophosphatase. *Ebenda* **131**, 161 (1922).
735. — Zur Kenntnis der Phosphatasen. II. Hexosemonophosphatase. *Ebenda* **131**, 170 (1922).
736. TRAUTWEIN u. WASSERMANN: Die Gärleistungen der Hefen der ersten Untergruppe der Gattung *Saccharomyces* (Meyen) Rees. *Ebenda* **215**, 293 (1929).
737. UMENO: Studien über Phosphatase. I. Über die Nierenphosphatase der verschiedenen Laboratoriumstiere. *Ebenda* **231**, 317 (1931).
738. — Studien über Phosphatase. II. Leberphosphatase. *Ebenda* **231**, 324 (1931).
739. — Studien über Phosphatase. III. Über den Phosphatasegehalt der Niere und der Leber bei experimenteller Nephritis. *Ebenda* **231**, 328 (1931).
740. — Studien über Phosphatase. IV. Über die optimale und die Zerstörungstemperatur der Nierenphosphatase. *Ebenda* **231**, 334 (1931).
741. — Studien über Phosphatase. V. Über die Glycerophosphatase der Leucocyten im Blute. *Ebenda* **231**, 339 (1931).
742. — Studien über Phosphatase. VI. Über das Vorkommen der Phosphatase in der Galle und im Pankreassaft. *Ebenda* **231**, 346 (1931).
743. VALTIS: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 19 (1924).
744. VAUDREMER: *Ebenda* **87**, 1012 (1923).
745. — et HANDUROY: *Ebenda* **89**, 22 (1923).
746. — et DURAND: *Ebenda* **93**, 165 (1925).
747. VEBER: Sur la filtration du bacille tuberculeux du liquide de pneumothorax artificiel sur la bougie chamberland L 2. *Ebenda* **94**, (1926).
748. VIRTANEN: Enzymatische Studien an Milchsäurebakterien. *Hoppe-Seylers Z.* **134**, 300 (1924).
749. — Enzymatische Studien an Milchsäurebakterien. II. *Ebenda* **138**, 136 (1924).
750. — Zur Kenntnis des Insulins. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **58**, 696 (1925).
751. — Die Co-Zymasen bei verschiedenen Gärungen. *Ebenda* **58**, 2441 (1925).
752. — u. KARSTRÖM: Insulin und Co-Zymase. *Ebenda* **59**, 45 (1926).
753. — Der Mechanismus der Insulinwirkung. *Biochem. Z.* **171**, 76 (1926).
754. — u. KARSTRÖM: Die Einwirkung des Insulins auf den Zucker-, Phosphat-, Milchsäure- und Glykogengehalt im Blute. *Hoppe-Seylers Z.* **161**, 218 (1926).

755. VIRTANEN: u. SIMOLA: Über die Vergärung des Zuckers durch Coli-Aerogenesbakterien. I. Ebenda **163**, 284 (1927).
756. — u. KARSTRÖM: Über die Milchsäuregärung. V. Ebenda **174**, 1 (1927/28).
757. — u. SIMOLA: Das Vorkommen der Co-Zymase im Blut. Ann. Acad. Sci. Fenn., Serie A, 26, Nr. 11.
758. — Soc. Sci. Fenn., Comm. Phys. Math. II, 201 (1927).
759. — u. TIKKA: Neue Phosphorsäureester bei der Milchsäuregärung. Biochem. Z. **228**, 407 (1930).
760. VOGT: Über Glycerinsäuremonophosphorsäure. Ebenda **211**, 1 (1929).
761. WARBURG u. YABUSOE: Über die Oxydation von Fruktose in Phosphatlösungen. Ebenda **146**, 380 (1924).
762. — Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin, Springer 1926.
763. WARDEN: Amer. J. Physiol. **57**, 454 (1921).
764. WATERMAN: Brit. J. exper. Path. **6**, 300 (1925).
765. WEBER: Über die Bedeutung von Ionen für die Muskelfunktion. Hoppe-Seylers Z. **145**, 101 (1925).
766. WEIDENHAGEN: Fermentforschg **11**, 155 (1930).
767. WENT: Proc. Akad. Wetensch. Amsterdam **32**, (1930).
768. WETZEL u. RUHLAND: Planta (1931).
- 768a. WETZEL: Planta 1931.
769. WILLSTÄTTER u. SCHUDEL: Bestimmung von Traubenzucker mit Hypojodit. Ber. dtsh. chem. Ges. **51**, 780 (1918).
- 769a. WINDISCH-GREEN: Die Enzyme, Berlin 1901.
770. WILLSTÄTTER, OPPENHEIMER u. STEIBELT: Über Maltaselösungen aus Hefe. Hoppe-Seylers Z. **110**, 232 (1920).
771. — u. STEIBELT: Bestimmung der Maltase in der Hefe. II. Ebenda **111**, 157 (1920/21).
772. — — Über die Gärwirkung maltasearmer Hefen. IV. Ebenda **115**, 211 (1921).
773. — u. ROCKE: Zur Kenntnis des Invertins. Liebigs Ann. **425**, 1 (1921).
774. — u. G. OPPENHEIMER: Über Laktasegehalt und Gärvermögen von Milchezuckerhefen. Hoppe-Seylers Z. **118**, 168 (1921/22).
775. — u. SOBOTKA: Vergleich von α und β und Glukose in der Gärung. Ebenda **123**, 164 (1922/23).
776. — — Über auswählende Gärung von Zuckergemischen. Ebenda **123**, 170 (1922/23).
777. — — Über auswählende Gärung von galaktosegewöhnten Hefen. Ebenda **123**, 176 (1922/23).
778. — u. KUHN: Über Spezifität der Enzyme. III. Die Affinität der Enzyme zu stereoisomeren Zuckern. Von RICHARD KUHN. Ebenda **127**, 234 (1923).
779. — u. BAMANN: Zur Kenntnis der Hefemaltase. VI. Ebenda **151**, 242 (1926).
780. — — Über direkte Maltosegärung durch maltasereiche Hefe. VIII. Mitteilung über Maltase. Ebenda **152**, 202 (1926).
781. WIND: Über die Oxydation von Dioxyaceton und Glycerinaldehyd in Phosphatlösungen und die Beschleunigung der Oxydation durch Schwermetalle. Biochem. Z. **159**, 58 (1925).
782. WINTER u. SMITH: J. of Physiol. **57**, 100 (1922).
783. WOLBACH: J. of med. Res. **30**, 23 (1914). Amer. J. trop. Med. **2**, 495 (1915).
784. WROBLEWSKI: Über den BUCHNERSchen Hefepreßsaft. J. prakt. Chem. **64**, 1. (1901).

785. YAMASAKI: Über die Wirkung von monoiodessigsäurem Natrium auf die Teilfermente der Zymase und die Vergärung von Hexosediphosphat. *Biochem. Z.* **228**, 123 (1931).
786. YOUNG: Über die Zusammensetzung der durch Hefe gebildeten Hexosephosphorsäure. II. *Ebenda* **32**, 177 (1911).
787. ZALESKI u. REINHARD: Die Wirkung der Mineralsalze auf die Atmung keimender Samen. *Ebenda* **23**, 193 (1910).
788. — — Zur Frage der Wirkung der Salze auf die Atmung der Pflanzen und auf die Atmungsenzyme. *Ebenda* **27**, 450 (1910).
789. — Zum Studium der Atmungsenzyme der Pflanzen. *Ebenda* **31**, 195 (1911).
790. — Beiträge zur Kenntnis der Pflanzenatmung. *Ber. dtsh. bot. Ges.* **31**, 354 (1913).
791. — u. REINHARD: Untersuchungen über die Atmung der Pflanzen. *Ebenda* **35**, 228 (1911).
792. — u. MARX: Zur Frage der Wirkung der Phosphate auf die postmortale Atmung der Pflanzen. *Ebenda* **43**, 1 (1912).
793. ZALESKI u. MORDKIN: Beiträge zur Biochemie und Physiologie der Phosphorverbindungen in den Pflanzen. I. Über die Exosmose der Phosphorverbindungen aus der Pflanze. *Ebenda* **195**, 415 (1928).
794. — u. NOTKINA: Beiträge zur Frage des Hexosenabbaus in der Pflanze. II. Über den Zustand und die Wirksamkeit des Zymaseapparates der Samen. *Ebenda* **189**, 101 (1927).
795. — u. PISSARJEWSKY: Beiträge zur Frage des Hexosenabbaus in der Pflanze. I. Über den Zymaseapparat der Samen. *Ebenda* **189**, 39 (1927).
796. — u. SCHATALOWA ZALESKAJA: Beiträge zur Frage des Hexosenabbaus in der Pflanze. III. Zur Frage über die Cozymase der Pflanze. *Ebenda* **201**, 190 (1928).
797. — u. NOTKINA: Beiträge zur Frage des Hexosenabbaus in der Pflanze. IV. *Ebenda* **213**, 406 (1929).
798. ZELLER: Wirkung von oberflächenaktiven Stoffen auf die Hefegärung. VII. *Ebenda* **183**, 369 (1927).
799. — Wirkung von Ammonsalzen auf die Hefegärung. *Ebenda* **175**, 135 (1926).
800. — Wirkung N-haltiger Substanzen auf die Hefegärung. *Ebenda* **176**, 134 (1927).
801. — Untersuchung über die kombinierte Wirkung zweier Substanzen auf die Hefegärung. *Ebenda* **189**, 389 (1927).
802. ZLATOROFF, ANDREITSCHewa u. KALTSCHewa: Beitrag zur Biochemie des Zinks. Zink und Hefegärung. *Ebenda* **231**, 123 (1931).

Elektive Vitalfärbungen.

Probleme, Ziele, Ergebnisse, aktuelle Fragen und Bemerkungen
zu den Methoden.

Von JOSEF GICKLHORN, Prag.

Mit 10 Abbildungen.

Inhaltsübersicht.

Allgemeiner Teil.

	Seite
I. Begriffe	551
II. Allgemeines zu den Problemen und Zielen der Elektivfärbung	556
III. Charakteristik der Entwicklung der Vitalfärbung und Probleme der Elektivfärbung	561
IV. Allgemeines zu den Ergebnissen vitaler Elektivfärbung	565
a) Charakteristische Typen	565
b) Gesichtspunkte zur Wahl geeigneter Versuchsobjekte	567

Spezieller Teil.

V. Elektivfärbungen von Respirationsepithelien, besonders bei Cladoceren und Euphyllopoden	571
A. Die Kiemensäckchen der Daphniden	571
B. Elektivfärbungen des Nackenschildes und die Korrelationen zwischen Nackenschild und Kiemen bei <i>Daphnia</i>	575
C. Nackenschild und Kiemen anderer Phyllopoden und der Euphyllopoden	578
D. Ontogenie und Phylogenie des Nackenschildes als Respirationsepithel	582
E. Ökologische Betrachtungen auf Grund der Elektivfärbung von Respirationsepithelien	585
F. Elektivfärbungen von Respirationsepithelien bei Isopoden und Insektenlarven	587
G. Differenzen zwischen einzelnen Kiemen und regionale Unterschiede des Kiemenepithels bei <i>Daphnia</i>	590
H. Physiologische Beobachtungen an Respirationsepithelien im Vergleich mit Befunden vitaler Elektivfärbungen	591
1. Der Begriff Atmung und Atmungsorgan	591
2. Beobachtungen über die Permeabilität der Kiemen und des Nackenschildes von <i>Daphnia</i>	594
3. Nachweis des Gasaustausches mit Hilfe von Atmungsfiguren	595
4. Elektrische Charakteristik der Respirationsepithelien	597
VI. Elektivfärbungen von Exkretionsorganen, besonders bei Cladoceren, Copepoden und Insektenlarven	601
A. Begriffe und allgemeine Übersicht	601

B.	Die Exkretionsorgane der Cladoceren	603
1.	Elektivfärbungen an den Cölomsäckchen der Cladoceren	604
2.	Die Cölomsäckchen der Nephridien bei Copepoden . . .	609
3.	Analyse der Nephridialschleifen von <i>Daphnia</i>	613
4.	Die Nephridialschleifen bei Copepoden	616
5.	Exkretorisch tätige Zellen (Athrocyten, Önoocyten, Nephrocyten)	617
6.	Die MALPIGHISCHEN Gefäße	618
7.	Bemerkungen über die Funktionsweise der Nephridien .	619
8.	Weitere Bemerkungen über die Funktionsweise der Nephridien	622
9.	Ökologisches über die Nephridien bei Crustaceen . . .	623
VII.	Elektivfärbungen von Chemorezeptoren	623
	Allgemeines	623
A.	Die Riechstäbchen von <i>Daphnia</i>	624
B.	Die Riechstäbchen anderer Cladoceren und der Euphyllopoden	627
C.	Die Riechstäbchen bei Copepoden, Isopoden und Amphipoden	627
D.	Die Genitalnäpfe bei Hydracarinern	638
E.	Membranfärbungen als „vitale“ Färbung	631
F.	Ökologisches ad Chemorezeptoren	633
G.	Nachweis und Versuch der Funktionsprüfung der Chemorezeptoren, besonders der Auricularsinnesorgane von Tricladen	633
VIII.	Weitere Beispiele organ- und zellspezifischer Differenzierung mit Elektivfärbungen an <i>Daphnia magna</i> M.	637
1.	Die Speicheldrüse	637
2.	Das Ovarium	638
3.	Der Fettkörper	638
4.	Die Muskeln	639
5.	Der Darm	640
6.	Die Nerven	641
	a) Aussehen vital gefärbter Nerven	641
	b) Vital gefärbte Nerven und ihr Verhalten bei der Reizung	643
7.	Die Frontalorgane	644
8.	Das Ehippium	645
IX.	Organe, die nach Elektivfärbung erst gefunden oder in ihrer Funktion erkannt wurden	646
A.	Ein neues Sinnesorgan bei Phyllopoden	646
B.	Ein neues Sinnesorgan der Larven von <i>Porcellana platycheles</i> PENN	647
C.	Elektivfärbung und Nachweis der Funktion bestimmter Tastborsten bei Hydracarinern	648
D.	Die lateralen Frontalorgane von <i>Cyclops strenuus</i> FISCHER	649
E.	Das rudimentäre Cölomsäckchen der 1. Maxille von <i>Cyclops strenuus</i> F.	650
X.	Nachweise der Vitalität von gefärbten, besonders elektiv gefärbten Zellen und Organen	651
A.	Beispiele	652
B.	Theoretisches zur Erklärung der Möglichkeit vitaler Färbungen	657

XI. Elektivfärbungen vom Standpunkt der Organ- und Zellspezifität	660
A. Das Problem	660
B. Die Konsequenzen	662
C. Diskussion einer Arbeitshypothese	666
XII. Aktuelle Probleme im Ausbau und der Anwendung der Methode.	668
1. ad Versuchsobjekte	668
2. ad Beobachtungsmethoden	669
3. ad Studium der Farbstoffspeicherung	669
4. ad Elektivfärbung und Spezifitätsproblem	671
XIII. Programmatisches zu den Forderungen und Methoden der chemischen und physikalischen Charakteristik von Farbstofflösungen	671
XIV. Rückblick und Ausblicke	675
Literatur.	676

I. Begriffe.

Als *elektive*¹ Vitalfärbungen im engeren Sinne können wir solche bezeichnen, bei welchen es entweder mit gelösten Farbstoffen von bestimmten chemischen und physikalischen Eigenschaften oder unter bestimmten Bedingungen der Färbung gelingt, fallweise nur ein einziges Organ oder nur eines der verschiedenen Gewebe in mitten aller übrigen, ungefärbt bleibenden Teile irgendeines lebenden, beliebig weit differenzierten Organismus zwecks mikroskopischer, bzw. auch makroskopischer Untersuchungen auffallend sichtbar zu machen.

Nach den gleichen Gesichtspunkten beurteilt, wird man daher von einer *Elektivfärbung der Zellen* dann sprechen, wenn es sich entweder um einzelne, sicher funktionell spezialisierte Zellen, die aber morphologisch nicht immer auffällig von benachbarten unterschieden sein müssen, oder um Zellen im Gewebeverband handelt.

Eine *elektive Vitalfärbung freilebender, selbständiger Zellen*, die wir ja als Organismen betrachten müssen (z. B. Amöben, Flagellaten, Ciliaten), oder von Zellen, die nur vorübergehend ein selbständiges Dasein führen (z. B. Eizellen, Spermien) und ebenso die Färbung von im Organismus frei auftretenden Gewebeelementen (Leukocyten, Amöbocyten usw.) wird also in erster Linie auf die Färbung einzelner, bereits

¹ Synonym sind folgende bisher verwendete Ausdrücke: *selektive, organotrope, monotrope, spezifische, differenzierende* und *separate* Färbungen. Von EHRlich wurden die Ausdrücke *monotrop* und *organotrop* vorgeschlagen, die sich aber, wie aus der Literatur zu ersehen ist, nicht allgemein eingebürgert haben und meist nur in medizinischen Arbeiten verwendet werden. Die hier bevorzugte Bezeichnung „elektiv“ ist durchaus willkürlich. Die ebenso treffende Bezeichnung „spezifische“ Vitalfärbung wurde deshalb vermieden, weil sie oft einseitig in dem Sinn aufgefaßt wird, als ob *ausschließlich* chemische Merkmale, meist kurz „spezifische Affinitäten“ genannt, entscheidend wären, während aus den Studien der letzten drei Jahrzehnte hervorgeht, daß die *physikalischen Eigenschaften* und die *Färbungsbedingungen* mindestens ebenso wichtig sind wie die spezielle Konstitution des Moleküls von Farbstoffen.

bestehender Zellbestandteile abzielen, z. B. des Kerns, Protoplasmas, geformter Protoplasmaeinschlüsse, der Vakuolen, Bewegungsorgane (Geißeln, Cilien) usw.

Man wird die Bezeichnung *Elektivfärbung im weiteren Sinne* aber auch dann noch anwenden dürfen, wenn trotz der schließlichen Färbung *mehrerer*, morphologisch und physiologisch verschiedener Organe, Gewebe oder Zellen sowohl *die Kontraste der Färbung* als auch *die Unterschiede in der Zeitdauer* bis zur deutlichen, bzw. maximalen Farbstoffspeicherung so groß und so charakteristisch sind, daß irgendein als elektiv gefärbt bezeichnetes Organ, Gewebe usw. zu passend gewählter Zeit der Beobachtung nach Lage, Größe, Form und auch in Einzelheiten des Baues inmitten aller übrigen doch mit voller Sicherheit erkannt werden kann. Bei ausreichender Kenntnis eines eben verwendeten Versuchsobjektes müssen daher Unsicherheiten der Abgrenzung oder gar Verwechslungen mit anderen, ebenfalls gefärbten Organen, Geweben oder Zellen schlechthin ausgeschlossen sein. Bei rechtzeitigem Abbruch der Färbung gelingt es in diesen Fällen sogar sehr oft, eine reine Elektivfärbung zu erreichen, die bei längerer Versuchsdauer jedoch früher oder später in eine *Allgemeinfärbung* übergeht.

Eine vollkommen *gleichmäßige*, dabei auch nur annähernd *gleichzeitige* Durchfärbung *aller* Teile eines höher differenzierten Organismus, also eine *totale Allgemeinfärbung*, ist bisher nie beobachtet worden und aus naheliegenden Gründen auch äußerst unwahrscheinlich. Man braucht nur an die verschiedene chemische Zusammensetzung der verschiedenen Organe oder Gewebe, die funktionellen Unterschiede zwischen ihnen, die verschiedene Lage der Organe und Gewebe gegeneinander usw. zu denken, um sofort einzusehen, daß weder die Farbstoffaufnahme, noch die Verteilung, noch die Speicherung *alle* Teile wirklich gleichmäßig und gleichzeitig treffen kann. Wenigstens in den Anfangsstadien jeder Vitalfärbung sehen wir deshalb stets eine örtlich und zeitlich mehr oder minder deutlich abgestufte Färbung, die sich allmählich ausgleichen kann.

Sinngemäß wird man bei Elektivfärbungen von Organen, Geweben und Zellen ebenso wie sonst bei Vitalfärbungen *zwei Typen* auseinanderhalten müssen, die zwar Vieles gemeinsam haben, in wichtigen Punkten aber keinesfalls direkt vergleichbar sind. Ob man diese Typen auch mit eigenen Namen unterscheidet, ist eine sekundäre Frage.

Es kann sich um Organe, Gewebe oder Zellen handeln, die vor, während und nach der Färbung sich *im Organismus* befinden und ohne Eingriff am ganzen lebenden Organismus *in situ* beobachtet werden. Sie stehen daher dauernd unter dem Einfluß aller Korrelationen und Regulationen, den normalen Milieubedingungen, welche bestimmte Körpersäfte (Blut, Liquor, Lymphe, Leibeshöhlenflüssigkeit usw.) schaffen und bei Organismen mit einem Zentralnervensystem, mit sensiblen und motorischen Fasern, vor allem unter dem Einfluß geregelter nervöser Impulse (*Typus I*).

Es können aber auch Organe, Gewebe oder Zellen vorliegen, die sowohl während der Färbung als auch der Beobachtung *isoliert* sind, z. B. als *überlebendes Durchströmungspräparat* oder als Gewebe- und Zellkultur (*Explantat*) studiert werden. Solche Färbungen können *in Bezug auf das Ausgangsmaterial* sicher auch als „vitale“ bezeichnet werden, trotzdem — verglichen mit Typus I — die früher genannten bestimmenden Einflüsse wegfallen und dafür andere, neue und leichter willkürlich variierebare Milieubedingungen vorhanden sind (*Typus II*).

Die Frage, ob für Zwecke elektiver Vitalfärbungen immer „normale“ und nicht „abnormale“ oder gar pathologisch veränderte Organe, Gewebe oder Zellen bzw. Färbebedingungen gegeben sein müssen, ist gegenstandslos, wenn einer der genannten Typen vorliegt. Bei abnormalen und pathologisch veränderten Objekten, bzw. Färbebedingungen, können natürlich ebensogut Vitalfärbungen ausgeführt werden, die zwar meist ein ganz anderes Bild ergeben, aber nach den gleichen Grundsätzen wie irgendeine Vitalfärbung „normaler“ Elemente beurteilt werden müssen.

Mit dieser Auffassung der Vitalfärbung sind also jene Fälle ausgeschieden, in welchen zwar lebensfrisch dem Organismus entnommene Gewebe oder Organe der Färbung unterworfen werden, aber *keine* speziellen Vorsichtsmaßregeln getroffen werden, um die Vitalität des zu färbenden Substrates *möglichst unverändert und möglichst lange* zu erhalten. Man hat solche Färbungen als *supravitale* oder *postvitale* bezeichnet und damit in Gegensatz zu den *postmortalen* Färbungen gestellt, die an toten, *nicht* mit Fixierungsmitteln vorbehandelten Organen oder Geweben ausgeführt werden. Üblicherweise scheidet man von den postmortalen Färbungen im eben erwähnten Sinne die cytologischen oder histologischen *Stück- oder Schnittfärbungen* ab, die *an vorher fixierten Organen, Geweben, Zellen oder Zellbestandteilen* vorgenommen werden.

Der oft vorgebrachte Einwand, daß „vitale“ Färbungen je nach der Verträglichkeit des verwendeten Farbstoffes oder der Färbebedingungen mehr oder minder leicht und rasch doch zu Schädigungen führen (führen können), daher de facto eine „supravitale“ und nicht mehr eine „vitale“ Färbung *beobachtet* wird, ist bei der hier gewählten Unterscheidung hinfällig und verkennt außerdem einige wesentliche Punkte der Methode. Legt man nämlich das Hauptgewicht auf den *Zustand des Objektes zu Beginn der Färbung*, betrachtet man weiter die Vitalfärbung als *Methode* und lehnt es ab, *nur die Ergebnisse der Färbung* und sie überdies *generell* nach bestimmten, *von vornherein festgelegten* Grundsätzen zu beurteilen, dann ist der Begriff: Vitalfärbung umgrenzt und der Sachlage angepaßt, wie die folgenden Ausführungen noch zeigen können.

Diese allgemein gehaltenen Formulierungen der hier verwendeten Begriffe, die im Hinblick auf die allmählichen Übergänge¹ zwischen nicht differenzierender Allgmeinfärbung und streng organ- oder zell-

¹ Bezüglich dieser Übergänge vgl. als typisches Beispiel die Elektivfärbung der Cölomsäckchen des Antennen- und Maxillennephridiums bei Cladoceren Kap. VI, B 1.

spezifischen Elektivfärbungen nicht den Anspruch von umfassenden und für *alle* Fälle stets eindeutigen Definitionen¹ erheben, müssen durch einige Zusatzbestimmungen ergänzt werden, die für das Urteil in einem eben gegebenen speziellen Fall beachtet werden müssen.

Wenn man eine genügend große Zahl bereits bekannter Beispiele überblickt, dann muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß über *die Form einer Elektivfärbung* keine einschränkenden Bedingungen gestellt werden können. Es ist also gleichgültig, ob die Färbung diffus ist, d. h. auch mit stärksten mikroskopischen Vergrößerungen nicht mehr in geformte, einzelne Partikel auflösbar ist, oder ob sie tropfig oder fein granulär oder mikrokristallin und fest oder vollendet kristallin ist. — Gleiches gilt für den *Ort der Farbstoffablagerung*, z. B. dauernd vorhandene feste Membranen, vorübergehend beständige Hautschichten, Protoplasma, Vakuolen, oder andere geformte Inhaltskörper. Ebenso wenig brauchen immer spezielle Voraussetzungen erfüllt zu sein, die sich auf *die Zeit* beziehen, innerhalb welcher eine Elektivfärbung deutlich oder optimal sein soll. Auch *das Ziel der Färbung* kann nicht durch allgemeine gültige Forderungen von vornherein festgelegt werden, da die Methode sowohl im Sinne rein beschreibend-morphologischer als auch experimentell-physiologischer Themen und Arbeitsgebiete angewendet und ausgewertet werden kann, außerdem ja Arbeiten die Methode selber zum Gegenstand der Untersuchung machen können. — Auch *die Natur der gefärbten Elemente* kann sehr verschieden sein, denn es können sich entweder vorgebildete Teile einer Zelle auffallend sichtbar abheben, oder durch den Speicherungsprozeß Ablagerungen entstehen, die im normalen, ungefärbten Organismus bzw. in einer Zelle *vor* der Färbung sicher *nicht* vorhanden waren („Vitalgranula“ nach Färbung mit saueren Farbstoffen).

Diesen allgemeinen, sozusagen negativen Kriterien steht nur eine einschränkende Forderung gegenüber. Es muß zumindest immer der Versuch gemacht werden, falls nicht für bestimmte Untersuchungen die unbedingte Notwendigkeit besteht, *fallweise* die für die Sicherheit und Grenzen der Auswertung der beobachteten Bilder entscheidende Frage zu beantworten, ob und in welchem Ausmaß das Versuchsobjekt als Ganzes oder in seinen Teilen, besonders den gefärbten, sei es durch die Vorbehandlung, sei es durch die Färbung oder Beobachtung beeinflußt und verändert wird. Schon aus der Verbindung der Worte „elektiv“ und „vital“ geht sinngemäß hervor, daß trotz der Färbung möglichst naturgetreue Verhältnisse erhalten bleiben oder angestrebt werden sollen. Man wird also Farbstofflösungen anwenden und Bedingungen der Färbung herstellen müssen, welche mögliche Schädigungen und

¹ Ad Definition der Vitalfärbung vgl. die kritischen Ausführungen bei GICKLHORN (1), S. 397.

Strukturveränderungen auf ein Minimum herabdrücken oder möglichst ganz ausschalten lassen. In dieser Forderung, zusammen mit der nach dem *Vorrang jeder Lebendbeobachtung*, liegt ja einer der größten Vorzüge der Vitalfärbungen gegenüber den ungleich öfter angewendeten und technisch vollendet ausgebildeten anatomischen, histologischen oder cytologischen Untersuchungsmethoden an toten, vorher fixierten und dann erst im Stück- oder Schnittpräparat gefärbten Objekten. — Bei jeder mehr oder minder erheblichen Veränderung im Aussehen und Verhalten des gefärbten Substrates — wobei wir ganz allgemein als „Substrat“ sowohl den ganzen lebenden Organismus als auch alle seine makroskopisch sichtbaren Teile oder mikroskopischen Strukturelemente verstehen können — wird man daher auf entsprechende Kontrollversuche und möglichst eingehende, vielseitige Vergleiche mit demselben, nicht gefärbten Objekt unbedingt achten müssen. Ebenso wenig wird man eine *genügend lange, fortlaufende Beobachtung während und vor allem nach dem Versuch* umgehen dürfen. Erst dann kann man mit ausreichender und befriedigender Sicherheit das Ergebnis — wieder nur fallweise — als „vitale“ oder „noch immer vitale“ Färbung gegenüber einer solchen von sicher irreparabel geschädigten Organen, Geweben und Zellen abgrenzen, die wesentlich anders beurteilt werden muß. Zur Entscheidung dieser stets sehr heiklen Frage, die in einem recht beträchtlichen Ausmaß von der persönlichen Erfahrung mit der Methode und der kritischen Einstellung des jeweiligen Beobachters abhängt und für die sich bestimmte, in *jedem* Fall geltende Vorschriften überhaupt nicht geben lassen, wird es sogar oft angezeigt sein, das Verhalten des gleichen Objektes bzw. seiner Teile *nach absichtlicher Schädigung oder Schwächung* unter sonst annähernd den gleichen Versuchsbedingungen der Färbung festzustellen. Ebenso ist es oft notwendig, auch Färbungen mit agonalen, moribunden oder sicher toten Versuchsobjekten, diese mit oder ohne Fixierungsmittel behandelt, vorzunehmen und das fallweise *typische* Verhalten unter den verschiedenen oder den gleichen Versuchsbedingungen vergleichend mit einer vermutet „vitalen“ Färbung zu studieren. Bei diesem Studium wird man wieder *möglichst viele Merkmale* berücksichtigen und gegeneinander abwägen müssen.

Aus diesen Ausführungen dürfte schon ersichtlich sein, daß eine Entscheidung zur Frage „vital gefärbt“ oder nicht, keinesfalls eine so einfache Angelegenheit ist, wie oft angenommen wird, wenn diese Methode nur gelegentlich und ohne ausreichende Kenntnis ihrer Grundlagen und Fehlerquellen benutzt wird. Außerdem dürften die bisherigen Bemerkungen auch zu Bewußtsein bringen, daß weniger subtile Nomenklaturfragen und Begriffe als vielmehr *eingehende und kritische Beobachtungen* für das Urteil in einem bestimmten, gegebenen Falle entscheidend sein müssen.

II. Allgemeines zu den Problemen und Zielen der Elektivfärbung.

Es ist leicht einzusehen, daß Elektivfärbungen in der hier formulierten Auffassung im Rahmen der Vitalfärbung überhaupt mehr als Extremfälle oder technische Kunstgriffe darstellen, welche einen „Schönheitsfehler“ nicht differenzierender Vitalfärbungen beseitigen sollen. Bei dem gegenwärtigen Stand der Probleme, Ergebnisse und Methoden und durch das Streben nach einem zielsicheren Ausbau vitaler *Elektivfärbungen* kann nicht nur die ohnehin beträchtliche Mannigfaltigkeit der Anwendungen und Auswertung vitaler Färbung gesteigert werden, sondern vor allem die Grenze der Leistungsfähigkeit der Methode in einem heute kaum mit Sicherheit abzuschätzenden Ausmaß erweitert werden. In den verschiedensten Gebieten biologischer Forschung gibt es eine große Zahl bedeutsamer Probleme, für die gelungene *Elektivfärbungen* entweder schon die angestrebte Lösung bringen oder wenigstens eine wichtige Vorarbeit dafür leisten können, oft auch die Richtlinien zur weiteren erfolgreichen Untersuchung mit anderen Methoden erkennen lassen. — Diese Vorzüge, zusammen mit manchen anderen, wirken sich in erster Linie beim Studium spezieller Fragen aus, lassen jedoch das Wesentliche nicht eindringlich genug hervortreten. Im Hinblick auf *das Gesamtproblem* sind vielmehr folgende Überlegungen entscheidend:

1. Die Bedingungen, welche für das Zustandekommen und die Klarheit einer Elektivfärbung gegenüber einer nicht elektiven maßgebend sind, müssen offenbar sowohl für das gefärbte Substrat, als auch für eine bestimmte, als wirksam festgestellte Farbstofflösung derart spezialisiert und charakteristisch sein, daß man daraufhin die wirksamen Kräfte und die entscheidenden Vorgänge in den verschiedenen Phasen einer Vitalfärbung unter den für die gegenwärtige Forschung günstigsten Bedingungen studieren kann. Wenn es gelingt, zu einer möglichst genauen und umfassenden Kenntnis der Eigenschaften einer nachweisbar *elektiv* färbenden Farbstofflösung zu gelangen — was empirisch geprüft werden muß —, dann muß die Einsicht in die Bedingungen einer so spezifischen *Wirkung*, d. i. eben die Theorie der Vitalfärbung, ungleich sicherer begründet werden können als bisher. Die Möglichkeit einer Bestimmung und Messung der bereits als wirksam erkannten oder als wirksam vermuteten Faktoren einer gegebenen und als elektiv färbend erprobten Farbstofflösung muß ja gestatten, in systematisch variierten Versuchsserien zunächst *Einfluß und Bedeutung jedes einzelnen unter den verschiedenen Faktoren* zu erkennen, mit welchen wir überhaupt eine Farbstofflösung charakterisieren können. Als solche Faktoren — kurz ausgedrückt — kommen in Betracht: konstitutionschemische Merkmale des Moleküls, die Löslichkeit, der Ladungssinn, die Ladungsgröße, der Dispersitätsgrad bzw. die Teilchengröße, Oberflächenspannung, Viskosi-

tät, Dielektrizitätskonstante, Konzentration, Temperatur, osmotische Zustandsgrößen, Dichte, Oxydations- oder Reduktionsfähigkeit, Elektrolytempfindlichkeit, Verhalten gegen Säure und Alkali, aktuelle Reaktion usw. Darüber hinaus muß es aber auch möglich sein, *für jeden einzelnen dieser Faktoren durch Bestimmungen ad hoc das Ausmaß seiner Wirkung im Vergleich mit anderen, ohne willkürliche Schätzung oder Hypothesen und unbewiesene, meist auch gar nicht beweisbare Behauptungen zu erfassen.* Irgendeine der Theorien der Vitalfärbung, und zwar sowohl der bereits vorliegenden als auch kommenden, muß daher mit Elektivfärbungen am ehesten auf die Zulässigkeit ihrer Voraussetzungen und die Grenzen ihrer Gültigkeit geprüft werden können. Schon heute zeigt sich, daß Vorzüge oder Schwächen der Beweisführung im Sinne einer bestimmten Theorie der Vitalfärbung — deren es ja zahlreiche¹ gibt — ungleich schärfer und überzeugender hervortreten als bei nicht differenzierenden Vitalfärbungen.

2. Da jeder aufgenommene Farbstoff mit bestimmten chemischen und physikalischen Eigenschaften im lebenden Organismus ebenso ein Fremdkörper, wie irgendein anderer, ungefärbter und im normalen Bau- oder Betriebsstoffwechsel nicht vorkommender Stoff ist, z. B. ein Gift, Arzneimittel, Narkotikum usw., und da kein zureichender Grund zur Annahme gefunden werden kann, daß der lebende Organismus sich gegenüber gefärbten Stoffen grundsätzlich² anders verhalten sollte als gegenüber nicht gefärbten, so müssen elektive Färbungen für das Studium sehr weitgreifender und allgemeiner Fragen in der Biologie und Medizin noch wichtiger sein als Vitalfärbungen schlechthin. Man denke nur einerseits an Probleme, welche sich auf die Permeabilität, Sekretion, Exkretion, Resorption, die Organ- und Zellspezifität beziehen und andererseits an bestimmte, oft auffallend lokalisierte und spezifische Wirkungen

¹ Diese Vielzahl ist allein schon ein Beweis, daß keine der Theorien befriedigen kann, weil jede nur einzelne Seiten des Gesamtproblems erfaßt.

² Die gegenteilige, anscheinend weitverbreitete Annahme wird merkwürdigerweise oft als Argument gegen verallgemeinernde Schlüsse auf Grund von Vitalfärbungen angeführt. Es ist aber selbstverständlich, daß sich eine Unterscheidung zwischen *gefärbten* und *nicht gefärbten* Lösungen oder Stoffen nicht bloß auf das optische Verhalten im *sichtbaren* Teil des Spektrums beziehen darf. Auch für ungefärbte Stoffe sind scharf begrenzte Absorptionsgebiete im infraroten oder ultravioletten Spektralgebiet ganz charakteristisch. Die dem menschlichen Auge leicht sichtbare *Farbe* kann natürlich weder eine physikalisch einwandfreie, grundsätzliche Gegenüberstellung rechtfertigen, noch weniger irgend etwas über unterschiedliche *Wirkungen* aussagen. In Variation eines Satzes von KELLER (1) bezüglich der Richtung und des Auftretens von Gradienten in lebenden Zellen und Organismen kann man auch hier sagen, daß „die Nichtbeachtung dieser Kriterien eine jener vielen Unterlassungen ist, die aus den einseitig optischen auf grob sichtbaren Merkmalen für die menschliche Netzhaut einseitig spezialisierten Mikroskopiergewohnheiten der heutigen Naturforschung entspringen“ (KELLER, S. 61).

von Giften, Arzneimitteln usw. auf die genannten Funktionen eines entsprechend hochdifferenzierten Organismus. In diesen Fragen hat ja die Vitalfärbung schon längst eine große Rolle gespielt.

Es ist in diesem Zusammenhang gerade heute recht lehrreich, die Entwicklung der Vitalfärbung seit etwa 50 Jahren zu betrachten und vor allem an jene Standardarbeiten zu erinnern, welche erstmalig Vitalfärbungen an tierischen und pflanzlichen Organen, Geweben und Zellen eingehend behandeln, nämlich EHRLICHS richtunggebende Studie: „Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus“ (1885) und PFEFFERS klassische Untersuchungen: „Über die Aufnahme von Anilinfarben in die lebende Zelle“ (1886). Man erkennt leicht, wie sehr die Fülle von einzelnen Beobachtungen in den genannten Arbeiten zurücktritt gegenüber den *allgemein biologisch* wichtigen Fragen über die Stoffaufnahme, den Stofftransport, die Spezifität von Zellen und Geweben, den Zusammenhang zwischen funktionellen Verschiedenheiten und Vitalfärbung usw. Man findet in diesen Arbeiten bereits auch, nur anders als heute formuliert, Forderungen und Hoffnungen, welche sich auf *elektive* Färbungen beziehen und ebenso die Erwartung, daß die Methode der Vitalfärbung schon wegen ihrer Anschaulichkeit ein besonderes Interesse in der Morphologie, Anatomie, Physiologie, Entwicklungsgeschichte, Pathologie, Pharmakologie, Toxikologie, Chemotherapie, aber auch in der reinen Chemie und Physik finden wird. Die von EHRlich und PFEFFER aufgeworfenen Fragen sind heute genau so aktuell und ungeklärt wie vor etwa 50 Jahren, und die von den Genannten aufgezeigten Gesichtspunkte zur Lösung einzelner Probleme finden erst in den letzten Jahren in stets zunehmendem Maße Beachtung und Durcharbeitung in den verschiedensten Richtungen.

3. Elektivfärbungen müssen aber auch in hervorragendem Maße zum *Studium der Anatomie und Entwicklungsgeschichte* einer Unzahl von Organismen geeignet sein, die wegen irgendwelcher Schwierigkeiten oder der Unmöglichkeit einer genauen Lebendbeobachtung bisher nur an toten, nicht gefärbten oder gefärbten Präparaten untersucht werden mußten. In diesen Fällen, welche vornehmlich mikroskopisch kleine oder seltener vorkommende Vertreter verschiedener Tier- und Pflanzenklassen betreffen, kann die Methode zum *Ausbau der Kenntnisse*, aber auch für eine *Revision des bisherigen Wissens* um solche Lebensformen von ausschlaggebender Bedeutung sein.

4. Schließlich muß noch ein allgemein wichtiger Gesichtspunkt eine Rolle spielen, der sich auf folgende Überlegung stützt: Für jede Vitalfärbung ist ein lebender Organismus von bestimmtem Bau und bestimmten Funktionen seiner Teile gegeben; auf irgendeinem Weg (Fütterung, Injektion, Übertragen in die Farbstofflösung usw.) wird ihm eine möglichst ohne Schaden erträgliche Farbstofflösung zugeführt, die im Organismus verteilt wird und schließlich entweder nur für kurze Zeit oder länger dauernd in irgendeiner Form an irgendeiner Stelle lokalisiert wird. Nun ist wohl kaum anzunehmen, daß sich ein schließlich gefärbtes Organ oder eine Zelle gegenüber dem gebotenen Farbstoff völlig *passiv* verhält, und daß ausschließlich Diffusionsvorgänge entscheidend sind, ähnlich der Diffusion von Farbstoffen in ein strukturiertes Gel. Es ist

vielmehr sehr wahrscheinlich — und alle Beobachtungen weisen eindeutig darauf hin —, daß die *Farbstoffaufnahme, -verteilung und -speicherung und ebenso Veränderungen, welche Farbstoffe erleiden können, in irgendeiner Weise mit den spezifischen Leistungen der gefärbten Organe und Gewebe und ebenso mit deren charakteristischen chemischen und physikalischen Eigenschaften* verknüpft sein müssen. Das heißt aber nichts anderes, als daß zum Verständnis des *Gesamtbildes* einer Vitalfärbung sowohl morphologische als auch physiologische, sowohl chemische als auch physikalische Gesichtspunkte und Methoden zur Analyse herangezogen werden müssen¹. Zwangsläufig wird somit die Histologie und Physiologie zu einer *Histophysiologie* vereinigt werden müssen, und ebenso zwangsläufig erhebt sich die Forderung, Chemie und Physik *in gleichem Ausmaß* zu berücksichtigen. Zusammen mit der weiteren Forderung nach möglichst weitgehender *Versuchsvariation und Lebendbeobachtung gefärbter und nicht gefärbter Objekte* muß daher die vitale Elektivfärbung als Methode und in ihren Ergebnissen als Grundlage nicht nur im Sinne recht verschiedener Disziplinen auswertbar sein, sondern zu einer *vergleichenden, synthetischen* Betrachtungsweise führen. Gerade dadurch können ja erst Ergebnisse spezieller Untersuchungen, mit Spezialmethoden gewonnen, *allgemein* biologische Bedeutung und Wertung erlangen.

Aus diesen Überlegungen folgt aber auch, daß danach gestrebt werden muß, den immer bestehenden, nur jeweils recht verschieden großen Anteil chemischer, physikalischer und physiologischer Einflüsse zu erfassen und damit zu vermeiden, daß man bei einseitiger Betrachtungsweise durch überflüssige Hypothesen an sich zutreffende Prinzipien übertreibt oder durch unzulässige Verallgemeinerung entwertet. Weiter besteht auch berechtigte Hoffnung, daß man durch gelungene vitale Elektivfärbungen eine Brücke schlagen kann zu den Theorien histologischer Färbungen, die ja bis heute recht einseitig vom Standpunkt bestimmter chemischer Betrachtungsweise oder im Hinblick auf nur einzelne physikalische Faktoren begründet werden und vielleicht nur die Urheber bestimmter Theorien befriedigen können.

Man ist zwar heute noch weit davon entfernt, an beliebigen Organismen und in beliebigem Ausmaß mit voller Sicherheit vitale Elektivfärbungen ausführen zu können. Über die maßgebenden Gründe werden später folgende Kapitel kurz orientieren. — Trotzdem liegt bereits ein ausreichend großes Material an gesicherten Beobachtungen und methodischen Erfahrungen vor, um *die prinzipielle Richtigkeit* dieser Ausführungen zu beweisen und die Bedeutung der Methode im Rahmen allgemein biologischer Forschung erkennen zu lassen. Außerdem lassen sich bereits

¹ Das kann beim gegenwärtigen Stand der Vitalfärbung nicht oft genug hervorgehoben werden, weil jede Einseitigkeit nicht nur den Ausbau der Methode behindert, sondern zu Mißverständnissen und gelegentlichen Polemiken führt, die sachlich belanglos bleiben.

heute schon für ein fruchtbringendes Weiterarbeiten die Richtlinien und die methodischen Forderungen für *jeden* Versuch einer „farbenanalytischen Differenzierung“ (v. MÖLLENDORFF [3]) des Tier- und Pflanzenkörpers aufzeigen.

Mit diesen allgemeinen, einleitenden Ausführungen sollte vor allem darauf hingewiesen werden, daß die Methode vitaler Elektivfärbungen gleich wertvoll ist und daher auch gleiche Beachtung beanspruchen kann wie etwa die Mikrochemie, die Polarisationsmikroskopie, die Mikrurgie, die Gewebekultur usw., die ja als *Hilfsmethoden im Dienste biologischer Forschung* längst ausgiebig angewendet werden, von denen einzelne sogar als eigene Arbeitsgebiete gelten und in ihren Erfolgen auch allgemein anerkannt sind. Ebenso dürfte aus den bisherigen Ausführungen hervorgehen, daß man in Übereinstimmung mit den meisten Beobachtern, welche den Ausbau der Vitalfärbung besonders gefördert haben, diese in erster Linie eben als *Methode* werten muß. Mit dieser Auffassung werden viele Scheinprobleme oder wirkliche Schwierigkeiten vermieden, welche sofort auftauchen, wenn man die *Interpretation der Ergebnisse* vitaler Färbungen von irgendwelchen von vornherein festgelegten Definitionen oder gar Theorien abhängig macht.

Die Deutung der Ergebnisse einer Vitalfärbung kann — wie schon ausgeführt — weder ausschließlich im Sinne der Morphologie noch der Physiologie, weder ausschließlich im Sinne der Chemie, noch der Physik erfolgen. Es heißt das Wesentliche der Methode verkennen, wenn man jeweils nur einen bestimmten Standpunkt bei der Auswertung der Interpretation der Ergebnisse als besonders wichtig bevorzugt, vielleicht sogar als allein entscheidend hinstellt. Die Vielseitigkeit der Methode und die Fülle von Möglichkeiten zur Auswertung in einer Unzahl von Spezialproblemen widerspricht der eben genannten Ansicht durchaus, eine Überzeugung, zu welcher jeder Beobachter kommen muß, der Vitalfärbungen nicht bloß gelegentlich mit wenigen der bekanntesten Farbstoffe oder nur ergänzend zu anderen Untersuchungsmethoden angewendet hat oder der sich mit irgendeinem, ihm selbst neuen und überraschenden Ergebnis zufriedenstellte.

Da an dieser Stelle weniger die speziellen, als vielmehr die allgemein wichtigen *Probleme, Ergebnisse und Zusammenhänge* behandelt werden sollen, kann auch die Elektivfärbung nicht isoliert, sondern nur im Rahmen der Methodik vitaler Färbungen überhaupt betrachtet werden. Dadurch kann auch ermöglicht werden, daß sich jeder über die derzeitige Sachlage orientieren und zu einem selbständigen Urteil gelangen kann. Es kann aber begreiflicherweise nur das Wesentliche hervorgehoben werden, und wegen Einzelheiten oder der reichen Literatur zu dem Gegenstand muß auf die bereits vorliegenden Sammelreferate und programmatischen Darstellungen verwiesen werden. Vgl. FISCHEL (5), v. MÖLLENDORFF (1—4), KÜSTER (1), RUHLAND, VONWILLER (1), HÖBER, KRAUSE, GICKLHORN und KELLER (1, 6) und GICKLHORN (1). — Es sei aber auch gleich auf die größeren Spezialarbeiten von PFEFFER, ARNOLD, HEIDENHAIN (2), OVERTON, NIRENSTEIN, SCHULEMANN (6), FISCHEL (1), v. MÖLLENDORFF (5, 6, 7) KELLER (1), und vielen anderen (vgl. die genannten Referate) hingewiesen, da sich in den Diskussionen dieser Studien viele Bemerkungen finden, welche über fachlich enges Interesse hinausgehen.

III. Charakteristik der Entwicklung der Vitalfärbung und Probleme der Elektivfärbung¹.

Seit der Begründung der Methode vitaler Färbungen durch EHRlich und PFEFFER wurde diese in einem stets zunehmenden Maße, besonders in den letzten drei Jahrzehnten, in den verschiedensten Gebieten der Biologie und Medizin angewendet. Dabei haben sich in entscheidend wichtigen Punkten bemerkenswerte Wandlungen vollzogen, die wir im Hinblick auf die *Elektivfärbung als jüngste Etappe* näher betrachten müssen. — Diese Wandlung gilt vor allem bezüglich der Versuche, zu einer umfassenden, *allgemeingültigen Definition des Begriffes „Vitalfärbung“* — oft auch als die Frage nach dem „Wesen“ der Vitalfärbung formuliert — zu gelangen. Aber auch die Ansichten über vermeintlich besonders wichtige und letzte *Ziele der Methode* haben sich geändert, ebenso die *Gesichtspunkte zur Theorienbildung*, während wir überraschenderweise bezüglich der Verfeinerung und dem zielsicheren Ausbau der *Methode und Technik* vitaler Färbungen nur in wenigen Punkten einen Fortschritt gegenüber den ältesten Arbeiten bemerken können.

Die erwähnten Wandlungen sind ihrem Sinn und ihrer Auswirkung nach heute leicht einzusehen. Rückblickend erkennt man, daß die Methode ja zuerst in den verschiedensten Spezialgebieten zur Lösung spezieller Fragen und auch dann meist nur gelegentlich und ergänzend zu anderen, führenden Methoden angewendet wurde. Daher mußten fachlich recht eng begrenzte Fragen und Ziele trotz der schon vorliegenden weitblickenden Studien von EHRlich und PFEFFER sowohl auf die Begriffsbestimmungen als auch auf die Art der Auswertung von dominierendem Einfluß sein. In dem Maße jedoch, als sich die Ergebnisse häuften und die Anwendungsmöglichkeiten immer zahlreicher wurden, außerdem immer umfassendere Fragen in den Vordergrund traten, in gleichem Maße mußte man von Einzelheiten und speziellen Fällen weg den Blick auf das Allgemeine richten. Wir sehen daher, daß Fragen und kritische Untersuchungen über die Grundlagen und Grenzen, über die Vorzüge und Nachteile der Methode immer größere Beachtung fanden. So erkannte man schließlich, daß in den heterogensten Fragestellungen und zwischen den Ergebnissen in den verschiedensten Gebieten recht enge Berührungspunkte und innere Zusammenhänge bestehen, die rückwirkend sowohl für allgemeine Betrachtungen als auch für die Methoden spezieller Untersuchungen von Bedeutung sind. Wir müssen diese Erkenntnis als den wichtigsten Fortschritt in der Entwicklung der Vitalfärbung bezeichnen und können daran erinnern, daß sich hier eine ähnliche Fortbildung vollzogen hat, wie sie für die Begriffe und Theorien ad Narkose, Giftwirkung, Strukturen, Reizerscheinungen usw. charakteristisch ist. Auch in diesen Fällen waren anfangs die Begriffe viel zu eng, nur speziellen Fällen (oder Objekten) angepaßt, und erst später wurden sie im Rahmen allgemein biologischer Probleme und Theorien nicht nur immer weiter und allgemeiner gefaßt, sondern auch die allgemeine Bedeutung jener Probleme und Studien erkannt, die sich damit ergaben.

Ein weiterer Fortschritt bestand darin, daß die lange Zeit als besonders wichtig hingestellte Forderung nach einer eindeutigen und für jeden Fall

¹ Weiteres zu diesem Kapitel siehe besonders GICKLHORN (1).

geltenden Begriffsbestimmung der „vitalen“ Färbung immer mehr zurückgedrängt wurde, gegenüber anderen Forderungen, welche der Sachlage mehr gerecht werden. Wir erkennen heute, daß der Ausbau und der Fortschritt der Methode von einer allgemein anerkannten und absolut zutreffenden Entscheidung der Frage weitgehend unabhängig ist, ob ein „vital“ gefärbtes, vorübergehend oder dauernd in der Zelle durch die Färbung auffallend sichtbar gemachtes Element *selbst* lebend oder tot ist, ob es ein lebenswichtiges Strukturelement oder ein Zwischen- bzw. Abbauprodukt im Stoffwechsel einer Zelle darstellt, ob es vorgebildet oder ein Artefakt ist. Diese Fragen, die man durch sicher oft geistvolle Spekulationen zu lösen hoffte, sind heute einfach gegenstandslos geworden. Man hat eingesehen, daß eine scharfe Gegenüberstellung der Begriffe lebend oder tot, geschädigt und nichtgeschädigt, normal und pathologisch, dauernd wichtiges Strukturelement oder vorübergehend auftretende Einschlüsse einer Zelle *in so allgemeiner Fassung* unberechtigt und irreführend ist. Eine Entscheidung kann nur *fallweise* getroffen werden, und in keinem Fall werden *ausschließlich* morphologische oder ausschließlich physiologische, nur chemische oder nur physikalische Begriffe und Methoden zu begründeten Aussagen über „lebend“ oder „tot“ ausreichen. Dazu kommt, was namentlich in früheren Arbeiten immer wieder übersehen wurde, daß eine sinngemäße Entscheidung immer nur *in Bezug auf ein bestimmtes System, unter Beachtung der zeitlichen Verhältnisse einer Färbung* getroffen werden kann, also entweder in Bezug auf den Organismus als Ganzes, oder eines der Organe innerhalb des Organismus, oder eines der Gewebe in bestimmten Organen, oder in Bezug auf die Zelle als letzte, selbständig lebensfähige Einheit. Im Hinblick auf die zeitlichen Verhältnisse einer Vitalfärbung wird man entweder auf den Beginn oder auf eine optimale Zeit der Färbung jeweils größeres Gewicht legen können, entweder das allmähliche Abklingen oder die Folgen einer Nachwirkung der Färbung stärker betonen müssen. (Wegen weiterer hier Betracht kommenden Ausführungen vgl. GICKLHORN [1].) Bezüglich der Definition der Vitalfärbung tritt also immer klarer hervor, daß man „statt auf eine Definition im üblichen Sinne auf eine möglichst genaue Charakteristik und Vervollständigung der ohnehin zahlreichen und verschiedenen Kriterien zu einem Urteil hinarbeiten muß. Diese Kriterien müssen selbst wieder gegeneinander abgewogen werden und können erst in ihrer Gesamtheit in einem bestimmten Falle zur berechtigten Anwendung oder Ablehnung der Bezeichnung ‚vital gefärbt‘ verhelfen. Damit soll gesagt sein, daß ein kritikloses Aufzählen nicht ausreichend ist“ (GICKLHORN [1], S. 402). — Zu den gleichen Überlegungen kommt man auch durch die Einsicht, daß „Leben“ schlechthin in seiner Mannigfaltigkeit nicht kurz definiert, sondern nur möglichst erschöpfend beschrieben werden kann, daß *nicht ein bestimmter Zustand, sondern die Gesamtheit und Wechselwirkungen aller Vorgänge* das hervorstechende Merkmal des Lebendigen ist. Dieser Gesichtspunkt, nämlich die *Betonung des Dynamischen gegenüber dem Statischen*, heißt in unserem Falle, daß *man auf das Zustandekommen einer Vitalfärbung als Leistung lebender Zellen, Gewebe oder Organe und die Analyse der an einer außerordentlich mannigfaltigen Folge von Bildern beteiligten Kräfte und Vorgänge ein viel größeres Gewicht legen muß, als auf ein bestimmtes einzelnes Bild einer zu beliebiger Zeit beobachteten Färbung.* — Mit dieser Betrachtung berühren wir aber bereits eine weitere beachtenswerte Wandlung in der Entwicklung der Methode.

Vitale Färbungen wurden bekanntlich lange Zeit und zum größten Teil im Dienste rein *morphologischer* Fragen und Disziplinen ausgenützt, und zwar waren es besonders *Strukturprobleme* und cytologische Fragen, die im

Vordergründe des Interesses standen. Es gewannen aber schließlich immer mehr *physiologisch* orientierte Fragen und Untersuchungen an Bedeutung, so daß die Methode immer mehr *experimentell* ausgewertet werden mußte, wobei möglichst zahlreiche, untereinander vergleichbare Versuchsreihen, außerdem nach verschiedenen Gesichtspunkten variiert, notwendig waren. Es ist leicht einzusehen, daß dadurch das *einzelne* Bild viel weniger bedeutet als *das Gesamtergebnis*, und daß — was mit besonderem Nachdruck betont werden muß — das *Ausbleiben* einer Färbung oft noch aufschlußreicher wird wie eine Färbung ad maximum. Es ist weiter dann nicht mehr zulässig, eine Theorie der Vitalfärbung ausschließlich auf Grund von Beobachtungen mit wenigen besonders geeigneten Farbstoffen zu bilden. Wenn also eine Theorie den Anspruch erhebt, das gesamte vorliegende Material — oder nur einen großen Teil davon — von einem einheitlichen Standpunkt aus ordnen und mit einem Minimum willkürlicher Annahmen befriedigend erklären zu können, was ja das Ziel sein soll, dann muß sie ohne Zusatzhypothesen und ohne Vernachlässigung schwer deutbarer Ausnahmen die Extremfälle intensiver Färbung ebenso wie die Tatsache des Ausbleibens einer Färbung bei Verwendung bestimmter Farbstoffe oder bei bestimmten Versuchsbedingungen mit einbeziehen.

In der Entwicklung der Vitalfärbung spielt die Frage eine besondere Rolle, warum nur gewisse Farbstoffe „gute“ Vitalfarbstoffe sind, während andere Farbstoffe mit sonst ausgezeichnete Wirkung am toten Stück- oder Schnittpräparat auffallenderweise bei Vitalfärbungen versagten. Im Ausbau einer experimentell begründeten und überprüfbaren Theorie hat man zunächst die Konstitutionschemie meist synthetisch hergestellter Farbstoffe als Grundlage genommen, hat aber bald die allzu engen Grenzen erkannt, welche bei Annahme der ausschließlichen Wirkung von „spezifischen Affinitäten“ bestehen. Ohne auf die Etappen der Weiterentwicklung näher einzugehen, die mit den grundlegenden Arbeiten von SCHULEMANN, v. MÖLLENDORFF, HÖBER, OVERTON, NIRENSTEIN, RUHLAND, KÜSTER, KELLER usw. verknüpft sind, sei hier nur darauf hingewiesen, daß *gegenwärtig* die physikalisch-chemisch orientierten Theorien viel besser gestützt erscheinen als jene, welche in erster Linie strukturchemische Merkmale betonen. Die Wandlungen in den Ansichten über die Grundlagen zu einer Theorie der Vitalfärbung ist heute deshalb so wichtig und aktuell, weil damit die methodischen Voraussetzungen und die Art kritischer Analysen experimenteller Arbeiten andere sind als früher. v. MÖLLENDORFF hat diese Situation treffend folgendermaßen charakterisiert: „Es ist klar, daß die Verschiebung der Ursachenforschung in diesem Gebiete vom chemischen auf das physikalisch-chemische Gebiet die Schwierigkeiten vermehrt hat. Es hat keinen Zweck, eine bestimmte Eigenschaft als die für das Zustandekommen der Lebendfärbung ausschlaggebende hinzustellen, wo nachweislich eine ganze Reihe von Bedingungen notwendig sind“ (v. MÖLLENDORFF [4], S. 712). Die Zahl der in Betracht kommenden Faktoren (siehe frühere Ausführungen) ist ziemlich groß, und die Veränderungen, welche sie zeigen können, bzw. die möglichen Kombinationen verschiedener Werte der verschiedenen Konstanten sind natürlich enorm groß. Außerdem darf nie übersehen werden, daß es sich immer darum handelt, auf Grund der experimentell festgestellten Eignung einer eben gegebenen Farbstofflösung *diese* in ihren Eigenschaften analysieren zu können. Dazu reicht nicht mehr die Kenntnis *allgemein gesetzlicher Zusammenhänge und Beziehungen* zwischen Strukturformel und Farbe, Löslichkeit, Reaktion usw. aus, sondern es müssen für eine in einem bestimmten Fall vorliegende *Lösung* des Farbstoffes *Methoden* gefordert und angewendet werden, welche geeignet sind, einen bestimmten *Lösungszustand*

definieren zu können. Ebenso müssen alle eventuellen *Änderungen und ihr Ausmaß* in Abhängigkeit von der Zeit, willkürlich veränderten Versuchsbedingungen usw. kontrolliert werden können. Da gerade auf diese Forderungen später näher eingegangen werden soll, müssen hier diese orientierenden Bemerkungen genügen (vgl. Kap. XIII).

Ein weiterer, sachlich ebenfalls bemerkenswerter Fortschritt im Ausbau der Methode war die Erkenntnis der Notwendigkeit, bei jeder Vitalfärbung zumindest drei Phasen zu unterscheiden und diese auch getrennt¹ zu studieren. Zu dieser Unterscheidung, auf die besonders v. MÖLLENDORFF (1—4) wiederholt nachdrücklich hingewiesen hat, sei zur ersten Orientierung folgendes bemerkt: Wir unterscheiden heute zwischen der *Farbstoffaufnahme*, der *Farbstoffverteilung* und der *Farbstoffspeicherung*.

„Bei dem innigen Zusammenhang dieser Phasen ist die genannte Unterscheidung zwar willkürlich, trotzdem aber notwendig und auch mit guten Gründen zu rechtfertigen. Das ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Es ist von vornherein sehr wahrscheinlich — und alle Beobachtungen sind da eindeutig —, daß die dominierenden und charakteristischen Vorgänge und Kräfte, welche vom Moment des Farbstoffangebotes bis zu einem annähernd unverändert bleibenden Bild vitaler Farbstoffspeicherung wirksam sind, nicht in jeder der drei Phasen gleich sind oder eine gleich wichtige Rolle spielen. Weiter kennzeichnet diese Unterscheidung schlagwortartig die Einordnung verschiedener Probleme, die sich mit dieser Unterscheidung ergeben, in verschiedene umfassende, allgemein morphologische oder physiologische Gesichtspunkte. —

So ist die *Farbstoffaufnahme* mit Fragen über die *Permeabilität und ihrer Veränderung* — seien diese normal oder pathologisch — und der *Stoffaufnahme und -abgabe* überhaupt verknüpft.

Die *Farbstoffverteilung* mit oft streng lokalisierter Färbung gewisser Zellen, Gewebe oder Organe inmitten aller übrigen ungefärbt bleibenden, steht mit *Fragen über die Zell-, Gewebe- oder Organspezifität* des tierischen und pflanzlichen Organismus in Beziehung. — Dieses zentrale Problem der Biologie hat man bisher entweder vom Standpunkt der Physiologie oder der Chemie oder der Physik betrachtet. Die Ergebnisse wurden dann gedeutet als: funktionell bedingt — oder durch bestimmte zell- und gewebe-spezifische chemische Zusammensetzung verursacht — oder als Ausdruck charakteristischer Zustände auf Grund der verschiedenen Kombinationen physikalischer Kräfte und Eigenschaften.

Die *Farbstoffspeicherung* endlich hängt mit Problemen zusammen, welche die *Struktur* und auch die *chemische Zusammensetzung von Zellen und Geweben* betreffen.

Die größte Zahl der Arbeiten bezieht sich bekanntlich auf die Beschreibung und Deutung der Formenmannigfaltigkeit und Lokalisation vitaler Farbstoffspeicherung und auf das Studium der Permeabilität lebender Zellen und Gewebe“ [GICKLHORN (1), S. 410—411].

Diese willkürliche, aus methodischen Gründen erfolgte Trennung der verschiedenen Phasen jeder vitalen Färbung wird in ihren Konsequenzen nicht immer entsprechend gewürdigt, wodurch viele Unklarheiten bei Vergleichen der Ergebnisse verschiedener Arbeiten schlechthin unvermeidlich werden. Beachtet man diese Unterscheidung, dann erkennt man auch leicht, daß die heutigen Theorien über Vitalfärbung sich immer nur auf eine

¹ Das heißt aber nicht, daß die Ergebnisse mit eigenen Hypothesen erklärt werden sollen, sondern für die Theorienbildung wieder gesammelt werden müssen.

bestimmte der Phasen beziehen, während andere, nicht minder wichtige Fragen, welche andere Phasen betreffen, einfach umgangen werden oder sachlich unberechtigt in den Hintergrund gerückt werden.

Schließlich sei noch erwähnt, daß sich auch immer wieder neue Möglichkeiten in der *Anwendung* vitaler Färbung ergeben haben, und daß ebenso einige neue Methoden zur *Beobachtung* vital gefärbter Objekte ausgearbeitet wurden. Auch dadurch wurden die Meinungen über die allgemein wichtigen Gesichtspunkte zum Studium vitaler Färbungen beeinflusst. Es würde aber hier zu weit führen und vom Thema ablenken, näher darauf einzugehen [vgl. VONWILLER (2), PÉTERFI, ELLINGER und HIRT (1, 2), KELLER und GICKLHORN (2)].

Diese in groben Zügen orientierenden Ausführungen dürften genügen, um auch ohne eingehendere Begründung zu zeigen, welche Stellung für den Ausbau der Methodik vitaler Färbungen in der nächsten Zeit den *Elektivfärbungen* zukommt. *Alle* hier gestreiften Probleme und alle als entscheidend hingestellten Gesichtspunkte werden in diesem Fall ja besonders auffallend, und eine außerordentlich große Zahl spezieller Fragen greift in einer verwirrenden Mannigfaltigkeit ineinander. Das tritt bei nicht differenzierenden Vitalfärbungen bei weitem nicht so eindringlich hervor, und außerdem gibt es hier viele Fragen überhaupt nicht, die bei Elektivfärbungen die Verbindung mit zentralen Problemen der Biologie (und Medizin) herstellen können.

IV. Allgemeines zu den Ergebnissen vitaler Elektivfärbung.

a) **Charakteristische Typen.** Die bisher vorliegenden Ergebnisse vitaler Elektivfärbungen können wir sinngemäß in drei Gruppen zusammenfassen, denen wir im Rahmen des Gesamtproblems jedoch verschiedene Bedeutung beimessen müssen:

Die I. Gruppe umfaßt solche Beobachtungen, welche sich auf verschiedene Organe, Gewebe oder Zellen verschiedener Organismen beziehen, wobei jeweils entweder die gleichen, meist aber verschiedene Farbstoffe und Färbebedingungen angewendet wurden. Die jeweils verwendeten Objekte verteilen sich fast auf das gesamte Tierreich, d. h. angefangen von Protisten bis zum Warmblüter (einschließlich den Menschen). Für diese Gruppe ist vor allem der Nachweis von Wichtigkeit, *daß überhaupt Elektivfärbungen möglich sind*, und daß sie nicht nur für bestimmte Organe oder Gewebe gelingen oder nur an besonders geeigneten Versuchsobjekten ausgeführt werden können. Weiter ist charakteristisch, daß — wenigstens bisher — bei einem bestimmten Organismus immer nur eines oder nur wenige Gewebe oder Organe gefärbt wurden, während für die übrigen Teile des gleichen Objektes Elektivfärbungen entweder nicht gelangen oder überhaupt nicht versucht wurden. Inmitten der außerordentlich großen Anzahl einschlägiger Beispiele

findet sich kein einziges, in welchem Elektivfärbungen konsequent bis zur Färbung *aller* Organe fortgeführt wären.

Als typisches Beispiel von Arbeiten dieser Gruppe nennen wir eine der ältesten Vitalfärbungen am Wirbeltier, nämlich die ausschließliche oder fast ausschließliche Färbung wachsender Knochen nach Verfütterung von Krapp [*Rubia tinctorum*, vgl. FISCHER-V. MÖLLENDORFF (2), S. 698]. Ferner können wir hierher die meist streng lokalisierte Speicherung von sauren Farbstoffen in den als Retikuloendothel zusammengefaßten Zellformen rechnen (Literatur siehe GOEDEL, BÖRNER-PATZELT und STANDENATH). Beispiele aus der neueren Literatur werden im Laufe der folgenden Ausführungen erwähnt werden. Wir können hier diese Gruppe nicht in aller Vollständigkeit¹ der Beispiele und in aller Ausführlichkeit der speziellen Ergebnisse berücksichtigen, da sie für die Probleme der vitalen *Elektivfärbung* (wenigstens vorläufig) weniger bedeuten wie die folgende Gruppe II, die konsequent fortführt und ausbaut, was Arbeiten der I. Gruppe bereits im Ansatz zeigen.

Die II. Gruppe umfaßt die Ergebnisse solcher Studien, welche mit der Absicht unternommen wurden, bei verschiedenen, zur Untersuchung besonders geeigneten Organismen mit verschiedenen Farbstoffen unter verschieden variierten Färbbedingungen *alle* morphologisch bzw. physiologisch differenten Organe, Gewebe und Zellen eines einzigen Objektes durch strenge Elektivfärbungen darstellen zu können. Es ist leicht einzusehen, daß solche Färbungen und daß diese Ziele für die verschiedensten Gebiete biologischer Forschung neue Wege eröffnen, neue Fragen aufwerfen und außerdem so vielseitig ausgewertet werden können, daß kaum ein Gebiet der Physiologie, Biochemie und Biophysik davon unberührt bleibt. In dieser Gruppe gibt es bisher nur ein einziges ausreichend durchgearbeitetes Beispiel, nämlich die elektive Vitalfärbung von *Daphnia magna*. Für diesen Fall ist also eine wirklich „farbenanalytische“ Differenzierung des Tierkörpers charakteristisch, ob man sie nun im Sinne der Morphologie oder Physiologie auffaßt. Einzelheiten der Ergebnisse, soweit sie *prinzipielle* Bedeutung haben oder zum Ausgangspunkt von ähnlichen Studien an anderen, zunächst verwandten Formen wurden, werden hier später diskutiert.

Die III. Gruppe schließlich umfaßt solche Elektivfärbungen, welche im Hinblick auf die Theorie der Vitalfärbungen unternommen wurden und mehr als die früheren Gruppen des weiteren Ausbaues bedürfen.

¹ Es würde selbst eine nur kurz referierende Wiedergabe der größeren oder wichtigsten einschlägigen Arbeiten den vorgeschriebenen Rahmen weit überschreiten. Dazu kommt (vom Standpunkt der gegenwärtigen Methoden und Ziele beurteilt), daß die meisten Untersuchungen einer Nachprüfung und des weiteren Ausbaues bedürfen, weil sie entweder nicht vollständig oder zu wenig kritisch oder mit nur wenigen Farbstoffen ausgeführt sind, oder auf spezielle Forderungen der Methoden vitaler Färbung überhaupt nicht eingehen. Außerdem sind ja die meisten Arbeiten von bloß morphologischem, fachlich allzu eng begrenztem Interesse. Viele Beobachtungen zur Gruppe I findet man in den früher genannten Referaten.

Einschlägige Arbeiten gelten der Beantwortung der Frage, ob es gelingt, mit nur einem einzigen, chemisch genau bekannten Farbstoff durch Variation der Lösungs- bzw. Färbebedingungen verschiedene Organe, Gewebe oder Zellen eines einzigen Organismus auf Grund elektiver Farbstoffablagerung auffallend sichtbar zu machen. Von solchen Untersuchungen, zusammen mit denen der II. Gruppe, kann ja erwartet werden, daß sie uns zeigen, wieweit der Experimentator es überhaupt in der Hand hat, durch willkürliche Variation der Versuchsbedingungen das Ergebnis der Färbung zu ändern und zu beeinflussen, d. h. dadurch eine Theorie experimentell zu prüfen. Es muß sich aber auch weiter zeigen, *welchen Anteil an einem bestimmten Bilde und dem Verlauf einer vitalen Färbung einerseits der Organismus mit seinen individuell verschiedenen Eigenschaften hat und welcher Anteil den Farbstofflösungen, bzw. Bedingungen der Färbung anderseits zukommt*. Solche Untersuchungen, zusammen mit denen der II. Gruppe, stellen natürlich bezüglich der Wahl des Objektes und ebenso der verwendeten Farbstoffe und Variation der Färbebedingungen ganz bestimmte programmatische Forderungen, die für das Gelingen oder Nichtgelingen entscheidend sein können. — Eine dieser Forderungen, d. h. die Gesichtspunkte zur Wahl des Versuchsobjektes soll gleich anschließend behandelt werden, weil auf Grund der bereits vorliegenden Erfahrungen auch allgemein die Anhaltspunkte beim Suchen nach anderen Objekten von anderer systematischer Stellung charakterisiert werden können.

b) **Gesichtspunkte zur Wahl geeigneter Versuchsobjekte**¹. Es ist leicht einzusehen, daß Versuche mit Wirbeltieren, trotzdem sie von größtem Interesse wären und das letzte erstrebenswerteste Ziel sind, bei dem *gegenwärtigen* Stand unserer Untersuchungsmethoden gerade in den wichtigsten Fragen kaum in Betracht kommen können. Die *Zahl* jener Organe und Gewebe, welche am Warm- oder Kaltblüter *ohne* operativen Eingriff in vivo beobachtet werden können, z. B. Auge, Haut, durchscheinende Flossensäume, Hautfalten, Schwimnhäute usw., ist ja im Hinblick auf alle übrigen funktionell spezialisierten Organe, Gewebe und Zellen eines Wirbeltieres viel zu gering. Jede Operation bedeutet aber bei einer Vitalfärbung am ganzen Tier für den Versuch und die Beobachtung einen so schwerwiegenden Eingriff, daß damit in vieler Hinsicht ein Versuch schon als abgebrochen gelten muß. Aber auch an einem *lege artis* operierten Tier sind nur relativ wenige Organe, z. B. Niere, Darm, Pankreas usw. — meist wieder nur in einzelnen Teilen — einer eingehenden Beobachtung zugänglich, die selbst wieder spezielle Beobachtungsmethoden verlangt. Man braucht nicht noch weitere nicht erfüllbare Forderungen der *Elektivfärbung* aufzuzählen, um zu erkennen, daß wesentlich wegen technischer Schwierigkeiten

¹ Vgl. dazu besonders GICKLHORN und KELLER (1).

genaue Beobachtungen und Kontrollen im Wirbeltiersversuch entweder derzeit ganz ausgeschlossen sind oder sich so mühsam und zeitraubend gestalten, daß das Studium nur eines Organs eine langfristige Spezialuntersuchung bedeutet. (Siehe Kap. I, Typus II.)

Die Wahl anderer, besser geeigneter Versuchsobjekte wird daher namentlich bei programmatischen Untersuchungen immer dringlicher, um so mehr, als ja heute noch eine große Anzahl prinzipieller Fragen der Bearbeitung an speziellen Beispielen harret. Von diesen Überlegungen ausgehend, haben GICKLHORN und KELLER seit 1924 bei ihren Versuchen zum Ausbau der Elektivfärbungen immer wieder *Daphnia* gewählt, ein Versuchsobjekt, an welchem schon FISCHER (1) aufschlußreiche Untersuchungen angestellt hatte. Derselbe Autor hat auch wiederholt auf die vorzügliche Eignung gerade dieses Objektes für Vitalfärbungsstudien hingewiesen, ohne daß es aber entsprechende Beachtung gefunden hätte. Schon die ersten ausgedehnten Versuchsreihen der Studien von GICKLHORN und KELLER erfüllten alle Erwartungen, und auf Grund der an diesem Objekt gewonnenen Erfahrungen konnten später auch verwandte Crustaceen, d. h. andere Cladoceren, Euphyllopoden, Isopoden, Copepoden, Amphipoden mit Erfolg untersucht werden. Die Vorteile des genannten Versuchsobjektes sind nun derart groß, daß sie im Hinblick auf das Suchen nach anderen Objekten als Richtlinien kurz erwähnt werden sollen:

Daphnia magna M. und ebenso *D. longispina* oder *D. pulex* sind bekanntlich eine in Europa fast allgemein vorkommende Leitformen im Plankton von größeren und kleineren Tümpeln, Teichen oder Seen. Über die *Organisation und Biologie* dieser Cladoceren ist man durch grundlegende Untersuchungen von LEYDIG (1), CLAUS (6), WEISMANN (1), SARS und anderen recht genau orientiert [vgl. die zusammenfassenden Darstellungen von GIESBRECHT, ORTMANN, STORCH (1), LILLJEBORG, WAGLER (1) und ZIMMER].

Für die speziellen Zwecke der Elektivfärbung kommen vor allem folgende Punkte in Betracht:

a) Das hyaline Tier kann als Ganzes beobachtet werden und gestattet auch bei starken Vergrößerungen einen vollständig ausreichenden Einblick in alle Organe.

b) Da praktisch unbegrenzte Mengen billig zu beschaffen sind, nach einiger Erfahrung auch ohne besondere Mühe und Kosten kultiviert werden können, so sind Versuche mit einer fast beliebigen Anzahl von Individuen möglich. Dieser Punkt muß deshalb hervorgehoben werden, weil ja vielfach variierte Versuche mit möglichst vielen Farbstoffen unter immer wieder geänderten Lösungs- und Färbebedingungen eine sehr große Individuenanzahl der Versuchsobjekte verlangen. Dazu kommen die entsprechenden Kontrollversuche, welche ein nicht minder reiches Material erfordern.

c) Durch den unter Punkt a genannten Vorteil ist es möglich, alle Phasen der Färbung ebenso einfach als rasch zu kontrollieren, einen im Gang befindlichen Versuch in einer bestimmten Phase der Färbung zu beliebigem

¹ In 6jähriger Arbeit verwendeten GICKLHORN und KELLER etwa 80000 Individuen.

Zeitpunkt zu unterbrechen und den Fortschritt der Färbung eingehend zu studieren. Mit den gleichen Tieren kann dann die Färbung fortgesetzt werden.

d) Da die Cladoceren als Wasserbewohner den Farbstoff nach Übertragen in die Lösungen auf „normale Weise“ aufnehmen, fällt jeder radikale Eingriff in die Organisation, die Lebensbedingungen und die Lebensgewohnheiten praktisch ganz weg. Wir haben sonach eine typische „Milieufärbung“ im Sinne von VONWILLER (2), die gegenüber anderen Methoden der Farbstoffapplikation natürlich besondere Vorteile hat.

e) Dieses Objekt gestattet aber auch eine Kontrolle der gefärbten Strukturen, Zellen, Gewebe und Organe nach Abbruch eines Versuches, was natürlich für die Entscheidung der Frage, ob *jetzt* „vitale“ oder „supravitale“ Färbungen vorliegen, wesentlich ist. Es gelingt in diesem Falle, nicht nur durch Verfolgen des Schicksals der gefärbten Elemente und der Reaktion sowohl des ganzen Tieres als auch der vorher gefärbten Teile nach Abbruch eines Versuches Klarheit zu gewinnen, sondern auch das *Verhalten bei neuerlicher Färbung* unter den gleichen, früheren Bedingungen zu erkennen. Es ist einleuchtend, daß gerade dieser Forderung ein Wirbeltierversuch nie entsprechen kann, und daß in der fast unübersehbaren Literatur über Vitalfärbungen an tierischen und pflanzlichen Objekten diesem Punkte bisher keine Aufmerksamkeit gewidmet wurde.

f) Nicht minder wichtig ist die Tatsache, daß die Cladoceren eine relativ hohe Organisationsstufe erreicht haben, also mit zahlreichen Organen sicher spezialisierter Funktion ausgestattet sind. In diesem Punkte ist das genannte Versuchsobjekt gegenüber Einzelligen als Studienobjekt entschieden überlegen.

g) Beachtenswert ist ferner, daß die Fortpflanzung in erster Linie durch parthenogenetisch sich entwickelnde Eier erfolgt, daß keinerlei Entwicklungsstadien eingeschaltet sind, die andere morphologische und physiologische Eigenschaften aufweisen. An jungen, eben selbständig lebensfähig gewordenen Tieren finden wir schon die gleiche Organisation wie an erwachsenen Individuen. Dadurch unterscheidet sich das Objekt von oft ebenso leicht zugänglichen Entwicklungsstadien anderer Metazoen mit ausgesprochenem Entwicklungszyklus.

h) Dazu kommt schließlich, daß dieses Objekt das ganze Jahr über zu haben ist und daher nicht jene Hindernisse für langfristige Arbeiten bestehen wie bei Objekten, die nur durch kurze Zeit im Jahr in größeren Mengen für ausgedehnte Versuchsreihen zu erlangen sind.

Dieser beträchtlichen Zahl entschiedener Vorteile steht aber *ein Nachteil* gegenüber, der erst bei genügender Erfahrung praktisch ausgeschaltet werden kann und der nicht bloß einem mit dem Objekt wenig oder nicht vertrauten Beobachter für viele Elektivfärbungen Schwierigkeiten bereitet. *Daphnia* ist nämlich eine *Biotypus* von außerordentlicher Variationsbreite und erstaunlicher Mannigfaltigkeit der Rassenbildung. Für morphologische Merkmale zeigen das die Untersuchungen von BEHRING, WAGLER (2) u. a. Dieser erwähnte Nachteil wirkt sich aber auch bei Vitalfärbungen insofern aus, als namentlich bei den ersten Versuchsreihen oft ganz unverständliche Schwankungen vorkommen. Bei ausgiebiger Erfahrung zeigte sich aber bisher immer, daß die individuellen Unterschiede der Reaktionsweise offensichtlich durch Lokal- und Temporalvariationen bedingt sein müssen, so daß gerade bei diesem Versuchsobjekt Studien an Populationen scheinbare Schwierigkeiten und Unsicherheiten der *Methode* vortäuschen können. Für eingehende und subtile Versuche mit vitaler Elektivfärbung wird man also auf Material des gleichen Standortes oder der gleichen Zucht im Labora-

torium, oft sogar auf Individuen, die von einem einzigen¹ Muttertier stammen, besonderes Gewicht legen müssen. Außerdem muß das Alter, die Zeit kurz vor oder nach einer Häutung [vgl. GICKLHORN (8)], die Art der Ernährung und die Vorbehandlung vor dem Versuch gebührend berücksichtigt werden. Nach Erfahrungen von GICKLHORN und KELLER lassen sich dann anfangs beträchtliche Schwankungen eines jeweils bestimmten Versuchsergebnisses so weit einschränken, daß bis 90 vH der Individuenanzahl ein durchaus gleichsinniges, einheitliches Ergebnis liefern, selbst bei subtilen Versuchen an vital gefärbten Nerven. Das ist für Versuche mit *lebendem* Objekt ein sehr günstiges Ergebnis.

Diese einzelnen Punkte müssen deshalb beachtet werden, weil nicht so sehr jeder einzelne für sich, sondern alle zusammen die vorzügliche Eigenschaft des genannten Objektes demonstrieren können.

Den Ausführungen ad Methoden der Vitalfärbung vorgreifend, sei gleich hier auch erwähnt, daß man bei eingehenden Studien über vitale Elektivfärbungen sinngemäß folgende Reihenfolge einhalten soll: zuerst die methodisch-technischen Fragen, dann die morphologisch-deskriptiven Studien, dann erst die physiologischen Versuche und schließlich die vergleichenden Daten mit anderen Formen.

Die Auswahl geeigneter *pflanzlicher* Objekte ist natürlich aus Gründen der Organisation ungleich mehr eingeschränkt als bei tierischen Versuchsobjekten, so daß hier *zellspezifische* Differenzierungen gegenüber *gewebe- und organspezifischen* bei Tieren stark in den Vordergrund treten. Die Gesichtspunkte in der Auswahl geeigneter Objekte sind natürlich prinzipiell die gleichen wie bei Tieren.

Aus den bisher vorliegenden Ergebnissen vitaler Elektivfärbungen soll im folgenden nur das typische und allgemein biologisch Beachtenswerte herausgegriffen und an Hand von Beispielen² demonstriert werden.

¹ Vgl. z. B. Kapitel V C.

² Dieser Weg wurde deshalb gewählt, weil einerseits die Zahl der Beobachtungen schon so groß ist, daß eine bloße Aufzählung aller Ergebnisse den Rahmen vorliegender Ausführungen sprengen würde, andererseits eine vollständige Behandlung weniger sagen kann als die *Diskussion typischer Beispiele im Hinblick auf allgemeine Fragen und Zusammenhänge*. Nach Meinung des Verf. dürfte mit dieser erstmaligen Zusammenfassung ein annähernd zutreffendes Bild der *gegenwärtigen* Sachlage gegeben sein.

Bei dieser Gelegenheit sei auch darauf hingewiesen, daß der Verfasser seit 1924 allein und seit Mai 1928 zusammen mit Mitarbeitern im Rahmen der biologisch-physikalischen Arbeitsgemeinschaft im Zoologischen Institut der Deutschen Universität Prag sich speziell mit Studien zum Ausbau der Methode und der Auswertung vitaler Elektivfärbungen in der Tier- und Pflanzenphysiologie beschäftigt. Die Stellungnahme und Kritik zu verschiedenen Arbeiten und allgemeinen Problemen stützt sich daher auf jahrelange eigene Erfahrungen und Beobachtungen. — Es ist dem Verf. weiter aus Diskussionen und Anfragen bekannt, mit welchen Schwierigkeiten jeder zu Beginn von Untersuchungen mit vitalen *Elektivfärbungen* zu kämpfen hat, was leicht dazu verleitet, voreilig über den Wert der Methode im ungünstigen Sinn zu urteilen. Demgegenüber kann immer wieder nur auf die bisherigen Erfolge konsequenter Arbeiten verwiesen werden, die zeigten, daß jede anfangs bestehende Schwierigkeit doch überwunden werden konnte, Da keine Methode experimentell-biologischer Forschung so wenig schematisches, rezeptmäßiges Vorgehen verträgt wie die Vitalfärbung, besonders

Von den derzeit am genauesten und umfassend untersuchten Fällen seien nun drei eingehend besprochen, und zwar: die Respirationsepithelien, die Exkretionsorgane und die Chemorezeptoren. Für die übrigen Organe soll nur gezeigt werden, daß Elektivfärbungen möglich sind und daß es sich lohnt, auf Grund der bisherigen Beobachtungen möglichst viele Formen in schrittweisem Vorgehen vom Einfacheren zum Komplizierteren vergleichend durchzuarbeiten.

Spezieller Teil.

Elektivfärbungen von Respirationsepithelien, besonders der von Cladoceren und Euphyllpoden.

A. Die Kiemensäckchen der Daphniden.

Die als Kiemen (= Kiemensäckchen = Kiemenbläschen) bezeichneten Organe an den Rumpfgliedmaßen der Cladoceren sind metamorphosierte Epipodite und in ihrer verschiedenen Form und Zahl bei verschiedenen Arten seit den grundlegenden Studien von LEYDIG (1), CLAUS (6), WEISMANN (1) usw. gut bekannt. Morphologische Einheiten im Bau der Rumpfgliedmaßen bei Cladoceren und Euphyllpoden sind hier gegenstandslos und können in den speziellen Untersuchungen von BEHNING, BERNECKER, LITYNSKY, NAUMANN und STORCH nachgesehen werden. — Am lebenden Objekt sind die Kiemen wenig auffallende, durch den gegenüber dem Außenmedium höheren Binnendruck der Leibeshöhlenflüssigkeit straff gespannte Gebilde von typischer Form und Größe, die von einer sehr zarten Chitincuticula überzogen sind, die man namentlich an den bei der Häutung abgestreiften Exuvien leicht erkennt.

Der feinere histologische und cytologische Bau dieser Organe ist erst von FIEDLER eingehend beschrieben worden, dessen wichtigstes Ergebnis der Nachweis ist, daß in diesem einschichtigen Epithel konstant zwei Zellformen vorkommen, die durch die Lagerung und teilweise auch verschiedene Gestalt der wohl stets vorhandenen Inhaltskörper unterschieden werden können. Die eine, oft sternförmig gestaltete Zellform bildet meist weit ausgebuchtete Ausläufer, die sich an schmalen Stellen berühren. Im Protoplasma dieser Zellform finden sich neben einem runden Zellkern ovale, meist aber fast stäbchenförmige Inhaltskörper (Chondriosomen?), die *parallel* zur Zellkontur und der äußeren Oberfläche gelagert sind, wodurch eine auffallende „Längsstreifung“ entsteht. — Zwischen diesen Zellen liegen im gleichen Niveau andere, in welchen

die Elektivfärbung, so wird persönliche Erfahrung mit bestimmten Objekten ausschlaggebend sein. Diese für einen Biologen nicht überraschende Tatsache sollte nicht zu abfälligen Urteilen über den Wert und noch weniger über die Grundlagen der Methode mißbraucht werden. Das als Antwort auf gelegentliche Kritiken.

die gleichen Inhaltskörper vorkommen, hier aber *senkrecht* zur äußeren Oberfläche orientiert sind, wodurch die ganze Zelle den Eindruck einer feinen „Punktierung“ macht. Die Größe und Form dieser beiden Zellarten und ebenso die Menge ihrer Inhaltskörper ist zwar bei verschiedenen Tieren und in verschiedenen Altersstadien, ebenso je nach dem Standort, recht variabel, ohne daß aber ein typisches Bild vollkommen verwischt würde. Diese zweierlei Zellformen hatte bereits LEYDIG (1) als „eigentümlich verästigte Figuren“ gezeichnet (siehe LEYDIG, Taf. I, Abb. 12), CLAUS (6) ebenfalls beschrieben, und auch FISCHEL (1) sah nach Vitalfärbungen mit Neutralviolett eine „kammerartige Zeichnung“ und „oft auch eine Anzahl unregelmäßig verlaufender, dunkelvioletter *Linien* auftreten, wodurch eine *Felderung* der Kiemenoberfläche entsteht“ [FISCHEL (1), S. 54]. Mit Ausnahme von FIEDLER war aber allen früheren Autoren entgangen, daß es sich um eine *konstante* Differenzierung im Epithel der Kiemensäckchen von *Daphnia* handelt, eine Tatsache, die gerade im Hinblick auf Fragen und die Leistungsfähigkeit von Elektivfärbungen beachtenswert ist. Wie wenig sich am lebenden ungefärbten Objekt und ohne ausdrückliche Kenntnis dieser Differenzierung am histologischen Präparat die beschriebenen Verhältnisse erkennen lassen, geht z. B. aus der Tatsache hervor, daß BERNECKER in seinen sonst sehr gründlichen Beobachtungen diese Differenzierung übersehen hatte, bis er, durch FIEDLERS Arbeit aufmerksam gemacht, auch in seinen Präparaten nachträglich die zweierlei Zellformen unterscheiden konnte. Ergänzend sei hier gleich hinzugefügt, daß diese Differenzierung auch bei anderen Crustaceen auftritt und gerade mit Hilfe vitaler Elektivfärbungen so auffallend und sinnfällig dargestellt werden kann, daß ein Übersehen schlechthin unmöglich ist.

In einer für die Vitalfärbung von Süßwasserorganismen grundlegenden Studie hat nun FISCHEL (1) gezeigt, daß man mit verschiedenen basischen Farbstoffen aus der Thiazin-, Oxazin-, Eurhodin- und Anthrachinonreihe, z. B. mit verschiedenen Methylenblaupräparaten, mit Neutralrot, Nilblausulfat und -chlorhydrat, Neutralviolett und Alizarin (letzteres von verschiedener Reaktion) im Vergleich mit anderen Organen auffallend starke Färbungen der Kiemensäckchen erhält, die dieser Autor auf eine „spezifische Affinität“ der genannten Farbstoffe zu den gefärbten Zellen zurückführte. Die Färbung war entweder mehr oder weniger diffus (Bismarckbraun, Alizarin) oder ausgesprochen granulär (Neutralrot, Methylenblau). In der theoretischen Diskussion über die Deutung der gefärbten Elemente war FISCHEL der Meinung, daß es sich nur um ein Sichtbarmachen von *bereits vorhandenen*, am lebenden ungefärbten Objekt mikroskopisch aber nicht auflösbaren, lebenswichtigen Strukturelementen handelt. („Was sich färbt, muß vorgebildet sein.“)

Die Ergebnisse von FISCHEL wurden später von GICKLHORN und

KELLER (2) weiter ausgebaut und an *Daphnia magna* M. schließlich zu streng elektiven Färbungen der erwähnten Organe gebracht (vgl. Definition Kap. I). Dabei wurde nicht nur die Färbung in allen einzelnen Stadien beobachtet, sondern in ihrem Zustandekommen und in der Abhängigkeit von verschiedenen Färbungsbedingungen systematisch studiert. Einzelheiten müssen hier übergangen werden, dagegen seien die wichtigsten Ergebnisse zusammengefaßt:

1. Die Färbungen mit den von FISCHER angewendeten Farbstoffen, außerdem mit Toluidinblau, Vitalblau, Janusgrün, polychromem Methylblau und allen Leukoverbindungen der genannten Farbstoffe, können als streng elektive ausgeführt werden, wodurch die Lage, Größe, Form und die Veränderungen, welche die Kiemen im Lauf der Entwicklung erfahren, mit geradezu schematischer Klarheit und mit voller Sicherheit in vivo dargestellt werden können¹.

2. Das unterschiedliche Verhalten der von FIEDLER beschriebenen zweierlei Zellformen tritt bei Elektivfärbungen außerordentlich scharf hervor. Es zeigt sich, daß die Zellen mit „Längfaserung“ (von GICKLHORN und KELLER als „Netzmaschen“ bezeichnet) *vorwiegend reduzierend* auf Farbstoffe wirken, während die dazwischenliegenden „punktierten Zellen“ (von GICKLHORN und KELLER „Netzlücken“ genannt) *vorwiegend oxydierend wirken*.

Diese Erklärung erfolgte auf Grund verschiedener Beobachtungen im Verlaufe vielfach variierten Versuche. Wenn nämlich nicht reduzierter Farbstoff zur Färbung verwendet wird, dann erkennt man, daß die eine Zellform entweder überhaupt nicht oder außerordentlich spät Farbstoff in sichtbarer Form speichert, während die dazwischen liegenden Zellen längst kräftig, und zwar zunächst diffus, dann granulär gefärbt erscheinen. Zur Erklärung dieses unterschiedlichen Verhaltens kann man folgende Überlegungen heranziehen: a) Es könnte sich um eine verschiedene Permeabilität der beiderlei Zellformen handeln, so daß in die eine Zellform Farbstoff mit ungleich größerer Geschwindigkeit eindringen kann und den weiteren Einflüssen im kolloiden Milieu der Zelle unterliegt; b) es könnte weiter sein, daß zwischen beiden Zellformen ausgeprägte Unterschiede der Fähigkeit zur Farbstoffspeicherung bestehen, so daß die eine Zellform rasch in irgendeiner Form Farbstoff speichern kann, ehe die andere ausreichend viel davon aufgenommen hat, um sichtbare Farbstoffablagerungen zu bilden; c) es könnte auch sein, daß die Sichtbarkeit des aufgenommenen Farbstoffes durch verschiedene Strukturdichte oder irgendwelche andere Merkmale der Plasmagrundmasse beeinflußt wird, und zwar an beiden Zellformen in verschiedenem Ausmaß; d) schließlich besteht eine weitere Möglichkeit zur Erklärung darin, daß zwar beide Zellformen manche physiologische Eigenschaften in gleicher Weise besitzen, daß sie sich aber in ihrer Reduktionskraft gegenüber leicht reduzierbaren Farbstoffen so sehr unterscheiden, daß ein gleichmäßig auf-

¹ Da die folgenden Ausführungen über Elektivfärbungen zur Illustration ein allzu reiches Bildermaterial erfordern würden, das sich in verschiedenen Spezialarbeiten findet, wird hier auf Abbildungen verzichtet. Interessenten seien namentlich auf die Arbeiten von GICKLHORN und KELLER, GICKLHORN, DEJAR, HALÍK verwiesen.

genommener Farbstoff in der einen Zellform schnell in die Leukoverbindung übergeführt wird, daher hier unsichtbar ist.

Obwohl die erstgenannten Möglichkeiten keinesfalls ganz ausgeschlossen werden können, wurde jedoch im Verlauf von eigenen Versuchsreihen zur Prüfung der genannten und anderer Erklärungsmöglichkeiten bald erkannt, daß die letztgenannte Annahme die wahrscheinlichste ist und auch ausreichend bewiesen werden kann.

Zugunsten dieser Ansicht kann folgendes geltend gemacht werden:

1. Bei Anwendung von verdünnten und leicht reduzierbaren Metallsalzen, z. B. AgNO_3 , KMnO_4 , AuCl_3 [vgl. GICKLHORN (12)], erhält man das gleiche Bild wie bei einer Elektivfärbung mit den früher genannten, leicht reduzierbaren Farbstoffen.
2. Werden Individuen mit streng elektiv gefärbten Kiemensäckchen unter ein größeres Deckglas gebracht, so tritt bei Sauerstoffmangel sofort eine Entfärbung ein. Beobachtet man nun Kiemensäckchen, welche bei langfristiger Färbung schließlich doch beide Zellformen gefärbt zeigen, dann erkennt man, daß die Entfärbung (= Reduktion zur Leukoverbindung) in den als „Netzmaschen“ bezeichneten Zellen ungleich rascher erfolgt als in den benachbarten.
3. Wird die Färbung von Anfang an mit Leukoverbindungen ausgeführt, dann tritt die raschere Oxydation, verbunden mit Farbstoffablagerung in der einen Zellform besonders deutlich hervor.
4. Nach Zusatz von verdünntem H_2O_2 ergibt sich, daß in dem ebengenannten Versuch in beiden Zellformen doch Farbstoff deponiert ist, der bei Sauerstoffüberschuß aus der Leukoverbindung in die gefärbte übergeführt werden kann. (Über den Nachweis verschiedener Permeabilität der zwei Zellformen des Kiemenepithels vgl. spätere Ausführungen in Kap. V H 2.)

3. Ausgesprochene Elektivfärbungen gelingen sicher nur mit lebenskräftigen Individuen, dagegen bloß teilweise und unsicher an moribunden oder geschwächten Tieren und überhaupt nicht an toten, gleichgültig ob diese mit irgendeinem Fixierungsmittel oder auf andere Weise (tödliche Narkose durch Äther- oder Alkoholdämpfe, heißes Wasser, Gefrieren durch Chloräthyl) getötet wurden.

4. Daß durch diese Färbungen weder der ganze Organismus noch die gefärbten Zellen der Kiemen irreparabel geschädigt wurden, ergab sich aus Kontrollversuchen und ebenso bei eigens darauf bedachter Beobachtung der gefärbten Tiere bis 3 Tage nach Beginn der Färbung. Irgendein auffälliger Unterschied im Aussehen der gefärbten Organe oder im Verhalten des ganzen Tieres war nicht zu bemerken. Trotzdem dürfte es wahrscheinlich sein, daß nach bereits vorliegenden Untersuchungen von GÉNEVOIS, GEIGER, ALBACH (2) u. a. der normale Respirationsquotient¹ verändert ist, jedoch nicht in einem solchen Ausmaß, daß er irreversible Schädigungen oder gar letale Folgen bedeuten würde.

5. Es wurde weiter gezeigt, daß die Möglichkeit einer lokalisierten Färbung durch kurze Zeit auch dann erhalten bleibt, wenn man die

¹ Vgl. Kap. V H 1 ad Begriff „Atmung“.

Extremitäten mit einem scharfen Schnitt vom Rumpfe trennt, also die Organe vom Kreislauf der Körpersäfte ausschließt. Daraus folgt, daß das früher genannte typische Verhalten gegenüber Farbstoffen und Metallsalzen unabhängig vom Kreislauf im ganzen Organismus eine Eigenschaft der Zellen selber ist.

6. Vermutlich metachromatische Färbungen (siehe ad Metachromasie, MICHAELIS, HANSEN) wurden in einer überraschenden Klarheit nach Anwendung von Rutheniumrot festgestellt, das mit ebensolcher Konstanz wie bestimmte Farbstoffe und Metallsalze eine Differenzierung in „Netzmaschen“ (blau) und „Netzlücken“ (rot) bewirkt.

7. Wartet man bei Individuen mit deutlicher, aber nicht zu starker Elektivfärbung der Kiemensäckchen im Verlaufe weiterer Kontrollbeobachtung im Wasser vom Standort das Verschwinden der Färbung ab und nimmt unter den gleichen früheren Färbungsbedingungen nochmals Elektivfärbungen vor, dann verhalten sich solche Individuen genau so wie jene, an welchen die Färbung erstmalig ausgeführt wird. Irgendwelche Schädigung zeigt sich sofort in der verschiedenen Geschwindigkeit und Intensität der Färbung, verglichen mit vollkommen einwandfreiem frischem Versuchsmaterial.

Andere Ergebnisse, die sich auf die Elektivfärbung der Kiemensäckchen beziehen, sollen in anderem Zusammenhang diskutiert werden.

B. Elektivfärbung des Nackenschildes und die Korrelation zwischen Nackenschild und Kiemensäckchen bei *Daphnia*.

Reine Elektivfärbungen der Kiemensäckchen gelingen überraschenderweise eindeutig *nur bei vollkommen erwachsenen Weibchen oder Männchen*, dagegen nicht in gleicher Weise an sehr jungen Tieren bzw. Embryonen. Im letzteren Fall sind zwar die Kiemen sichtbar ausgebildet, doch ließ sich bisher in keinem Fall an ihnen eine elektive Färbung mit den gleichen Farbstoffen und den gleichen Färbebedingungen erreichen, auf welche diese Organe bei erwachsenen Tieren ansprechen. An *Embryonen* erfolgt vielmehr eine strenge Elektivfärbung des *Nackenorgans*, das bekanntlich bei *Daphnia* und allen anderen Cladoceren in den Jugendstadien kräftig ausgebildet ist, an *Daphnia* aber im Laufe der individuellen Entwicklung restlos zurückgebildet wird. — Mit dieser Beobachtung war eine prinzipiell wichtige Frage zum Problem der vitalen Elektivfärbung im Sinne *zell- und organspezifischer* Differenzierung aufgeworfen (vgl. Kap. XI), deren Lösung jedoch nach eingehenden Versuchen von GICKLHORN und KELLER (5) in befriedigender Weise gelang.

Der entscheidend wichtige Punkt liegt in folgender Überlegung: Wenn Elektivfärbungen irgendwelcher Zellen, Gewebe oder Organe nicht nur im Sinne morphologischer Gesichtspunkte, sondern auch physiologisch als Leistung der Zellen interpretiert werden sollen, dann kann

man erwarten, daß funktionell gleichartige (analoge) Organe unter annähernd den gleichen Bedingungen der Färbung ein gleichsinniges Ergebnis liefern (vgl. Kap. XI C). Bei der Elektivfärbung der Kiemen-säckchen einerseits und dem unpaaren Nackenschild andererseits läge also der Fall vor, daß ein aller Wahrscheinlichkeit nach als *Respirations-epithel* funktionierendes Organ, d. h. die Kiemen, das *identische* Verhalten zeigt, wie das Nackenschild als eine *Drüse*. Das Nackenschild der Cladoceren wurde nämlich bis zu den Untersuchungen von GICKLHORN und KELLER widerspruchlos als *Drüse* gedeutet, obwohl irgendwelche überzeugenden Beweise nicht vorgebracht wurden. Man hat vielmehr immer nur auf die konstante *Lage* des Organs in der Nackengegend hingewiesen und das bei verschiedenen Cladoceren beobachtete Verhalten des Festhaftens an Pflanzenteilen, Glaswänden der Versuchsgefäße usw. dahin erklärt, daß sich die Tiere wohl mit einer „Klebdrüse“ festhalten. Typische Beispiele für dieses Sichanheften stellen *Sida* und *Simocephalus* dar, doch wurde gerade für *Simocephalus* gezeigt, daß das Festhaften keinesfalls mittels eines vom Haftorgan ausgeschiedenen Schleimes erfolgt, sondern mit den Antennen. *Sida* besitzt dagegen ein echtes „Haftorgan“ in der Nackenregion, doch ist die Art und Weise seines Funktionierens wesentlich anders (vgl. CLAUS).

Die bisher vorliegenden Deutungen der Funktion des Nackenorgans und ebenso die spärlichen Angaben über seinen feineren histologischen Bau wurden daher von GICKLHORN und KELLER eigens geprüft, wobei sich folgendes ergab:

a) Es konnte kein einziger plausibler Beweis erbracht werden, daß das Nackenorgan als Drüse einen „Klebstoff“ absondert, wie LEYDIG (1), CLAUS (6), WEISMANN (1), GIESBRECHT, LILLJEBORG u. a. meinten. Läßt man z. B. Tusche oder einen hochkolloiden Farbstoff (Berlinerblau) seitlich gegen den Rücken einer ruhig liegenden jungen *Daphnia* herantreten, so dringt dieser bis ganz an die Cuticula heran, und nicht ein einziges Mal konnte die Bildung eines hell bleibenden Schleimhofes beobachtet werden.

b) Das Haftorgan als vermeintliche Drüse wurde weiter auf die Möglichkeit der Färbung mit allen für elektive Drüsenfärbung erprobten Farbstoffen geprüft (vgl. Kap. VI B 1), ohne daß sich ein positives Resultat erreichen ließ.

c) Das Haftorgan ist scharf begrenzt von einer sehr zarten, nicht skulpturierten Chitincuticula, die man an der Exuvie nach erstmaliger Häutung junger Individuen sehr deutlich bemerken kann. Diese chitinisierte Cuticula zeigt auch bei Beobachtung mit stärksten Vergrößerungen keinerlei Struktur, z. B. Poren, durch welche eventuell abgesonderter Schleim oder die angenommene „klebrige Feuchtigkeit“ (LILLJEBORG, S. 20) durchtreten könnte. Schon dadurch ist sehr unwahrscheinlich, daß eine Wegsamkeit dieser Hautstelle für wohl immer

hochkolloide Schleime und natürlich noch weniger für deren geformte Vorstufen besteht.

Die eingehenden Untersuchungen haben vielmehr immer neue Anhaltspunkte dafür geliefert, daß wir das Nackenschild von *Daphnia* und ebenso von anderen Cladoceren als eine *vikariierende Kieme*, also ein Respirationsepithel anzusprechen haben, die bei Daphniden nur in der ersten Zeit der individuellen Entwicklung funktionstüchtig ist und dann eingeschmolzen wird. — Zugunsten dieser Ansicht werden von GICKLHORN und KELLER (5) folgende Beobachtungen angeführt:

Eine reine Elektivfärbung des Haftorgans gelingt *ausschließlich in den jüngsten Entwicklungsstadien*, d. h. an Embryonen und selbständig lebenden Jungtieren, die erst einige Stunden vorher den Brutraum eines Muttertieres verlassen haben.

Nach diesem Zeitpunkt tritt gleichzeitig und unter den gleichen Färbungsbedingungen in immer stärkerem Maße eine Mitfärbung der Kiemen auf, so daß man Individuen vor sich hat, welche in einem schwankenden Ausmaße *entweder* das Nackenschild *oder* die Kiemen stärker gefärbt zeigen. Dabei kann eine Mitfärbung anderer Organe vollkommen ausgeschlossen werden.

Färbt man in derselben Lösung gleichzeitig erwachsene Tiere, Embryonen und Individuen verschiedener Wachstumsperioden, so zeigen nur die vollkommen erwachsenen Tiere rein elektive Kiemenfärbung, während die übrigen sich wie vorangehend erwähnt verhalten.

Ein gleiches Bild liefert die Anwendung leicht reduzierbarer Metallsalze statt der früher genannten Farbstoffe, bzw. ihrer Leukoprodukte.

Entscheidend für die Deutung des Nackenschildes als Respirationsepithel muß aber die Beobachtung sein, daß die *Intensität und die Geschwindigkeit der Färbung des Nackenschildes in dem Maße zurückgeht, als die Färbungsintensität bzw. -geschwindigkeit für die Kiemen zunimmt*. In diesem Verhalten gibt es bezeichnenderweise eine Phase, bei welcher man zwar am heranwachsenden Tier noch deutliche Reste des Nackenschildes am ungefärbten Objekt sehen kann, während jede Färbung ausbleibt.

Von gleicher Bedeutung scheint wohl der Nachweis, daß sich *am voll ausgebildeten und wohl funktionstüchtigen Nackenschild die gleiche Differenzierung in „Netzmaschen“ (stark reduzierend) und „Netzlücken“ (schwach oder nicht reduzierend)* ebenso nachweisen läßt, wie an ausgebildeten typischen Kiemen erwachsener lebenskräftiger Daphnien.

Mit jeder Einwirkung, welche das Tier schädigt oder gar tötet, ist ebenso wie bei den Kiemen auch für das Nackenschild der Verlust der elektiven Färbbarkeit verbunden.

Zugunsten der in Rede stehenden Deutung der Funktion des Nackenschildes können aber noch weitere Beobachtungen angeführt werden, welche *Elektivfärbungen der epipoditfreien Formen unter den Cladoceren*

betreffen, nämlich *Leptodora Kindtii* FOCKE und *Polyphemus pediculus* (Vertreter der Onychopoda). Für diese Formen, welche freilebend sind und eine räuberische Lebensweise führen, ist bis zu den Beobachtungen unter Anwendung vitaler Elektivfärbungen auf Grund der Äußerungen von WEISMANN (2) die Meinung vertreten worden, daß diese Formen eine ausgesprochene „diffuse“ Hautatmung, bzw. Darmatmung besitzen. Nur von GUTH ist bezüglich *Leptodora* eine abweichende Meinung in der Frage nach den „Atmungsorganen“ vorgebracht worden. GUTH hat nämlich den von WEISMANN als „Kopfschild“ bezeichneten sattelförmigen Teil der Nackengegend als ein „den Kiemen der übrigen Cladoceren entsprechendes Organ“ bezeichnet, ohne aber Beweise für diese Meinung zu bringen (GUTH, S. 286). Über dieses „Kopfschild“ schreibt WEISMANN in seiner klassischen Untersuchung über *Leptodora*: „Was dieses Kopfschild etwa für eine physiologische Bedeutung hat, ist mir unbekannt, wenn es nicht bloß als Verstärkung des Hautpanzers zu betrachten ist“ [WEISMANN (2)], S. 252.

Bei Elektivfärbungen hat sich nun ergeben, daß das „Kopfschild“ der genannten Vertreter der Onychopoda sich in allem genau so verhält wie das Nackenschild der Daphniden. Der Unterschied besteht nur darin, daß bei *Leptodora* und *Polyphemus* dieses Organ vom frühesten Embryonalstadium angefangen bis zum voll erwachsenen kiemenfreien Tier erhalten bleibt, also einen konstanten und mächtig ausgebildeten Gewebekomplex darstellt, der dauernd dieselbe Funktion — vorläufig beurteilt auf Grund der Vitalfärbung — beibehält. Auch bei dem aus dem Winterei geschlüpften Nauplius ist das Nackenschild bereits vorhanden, wie später DEJDAR (2) zeigte.

C. Das Nackenschild und die Kiemen bei anderen Phyllopoden und Euphyllopoden.

Zur Sicherung der Versuche wurde von GICKLHORN und KELLER (5) wiederholt das erforderliche Versuchsmaterial in der Weise gewonnen, daß Embryonen ungefähr zum Zeitpunkt des normalen Schlüpfens aus dem Brutraum eines Muttertieres entnommen, weiter kultiviert und fortlaufend der Färbung unterworfen wurden. Während dieser Weg begreiflicherweise sehr mühsam war und nicht bloß an die Geduld des Beobachters, sondern auch an die Sicherheit der Elektivfärbung einige Forderungen stellte, gelang es DEJDAR in anschließenden Untersuchungen, an einem günstigeren Objekt sämtliche Entwicklungsstadien in ausreichend großer Individuenzahl bequemer zu untersuchen und das prinzipiell gleiche Ergebnis zu erreichen. Als Versuchsobjekt verwendete DEJDAR (2) zunächst *Artemia salina* LINNÉ, bei welchem die Nauplien sich frei entwickeln. Die Ausbildung bzw. Rückbildung des Nackenschildes und die Korrelation zwischen diesem und den Kiemen sind an *Artemia* noch viel auffallender als bei *Daphnia magna*. Die

wichtigsten Ergebnisse DEJDARS an *Artemia salina* gehen aus folgendem Zitat hervor:

„Eine gelungene Elektivfärbung zeigt nun folgendes: Beim Nauplius im jüngsten Entwicklungsstadium färbt sich ausschließlich das Nackenschild, das als ein kreisrunder, scharf begrenzter Zellkomplex in der Kopfreion liegt. Vorgeschriftene Naupliusstadien zeigen die gleichen Verhältnisse, wobei aber auffällt, daß sowohl die Geschwindigkeit als auch die Intensität der Elektivfärbung gegenüber dem jüngsten Stadium zugenommen haben. — In einem nächsten Entwicklungsstadium sehen wir bereits, daß die ersten zwei Beinpaare mit wohlausgebildeten Kiemen versehen sind, welche sich nun sehr deutlich durch die Färbung zusammen mit dem Nackenschild gegenüber dem farblosen übrigen Körper des Tieres abheben. Untersucht man nun jenes Entwicklungsstadium, das man bereits als heranwachsendes Tier bezeichnen kann, in Bezug auf die Färbung von Kiemen und Nackenschild, so fällt auf, daß die Intensität der Kiemenfärbung immer mehr zunimmt, während die Mitfärbung des Nackenschildes im Vergleich mit den ersten Entwicklungsstadien bedeutend zurückgegangen ist. Besonders von jenem Stadium an, in welchem bereits 6 Kiemen ausgebildet sind, ist das Nachlassen der Mitfärbung des Nackenschildes auffallend. Das erwachsene Tier, das 10 Kiemen besitzt, zeigte niemals mehr eine Mitfärbung des Nackenschildes, während die Färbung der Kiemen einen ganz erstaunlichen Grad erreicht hatte. In diesem Stadium ist das Nackenschild eben vollkommen rückgebildet.“ (DEJDAR, S. 431.) (Siehe Abb. 1.) — Ebenso beobachtete dieser Autor, „daß namentlich in einem gewissen Entwicklungsstadium auch an diesem Objekt dieselbe Differenzierung in ‚Netzmaschen‘ und ‚Netzlücken‘ zu beobachten ist, wie sie . . . als typisch für *Daphnia* . . . beschrieben wurde“. [DEJDAR (2), S. 431—432].

Es zeigen also die Untersuchungen an *Artemia salina* ebenfalls, daß es sich bei dem als „Nackenschild“ bezeichneten Organ um ein respiratorisches Epithel und nicht um eine Drüse¹ handeln kann, eine Anschauung, die unter Hinweis auf die vorgebrachten Befunde wohl die wahrscheinlichste und einfachste Annahme ist, wenn man nicht nur über den Bau, sondern auch die Funktion dieses Zellkomplexes überhaupt eine Aussage machen will.

Weiter ergibt sich aus diesen Beobachtungen, daß *marine und Süßwasserformen* in gleicher Weise der Methode vitaler Elektivfärbung zugänglich sind, was wegen der recht verschiedenen Lebensbedingungen nicht von vornherein sicher war.

Anschließend an die Beobachtungen bei *Artemia* hat dann DEJDAR (2) systematische Untersuchungen mit anderen Gattungen und Arten (Cladoceren und Euphyllpoden) angestellt, deren Hauptergebnis der Nach-

¹ Von einer „Klebrüse“ könnte unter Beachtung der Lebensweise von *Artemia* ja von vornherein keine Rede sein.

weis ist, daß die Korrelationen zwischen Nackenschild und Kiemen bei den Crustaceen ganz allgemein bestehen. Indem auf diese Untersuchungen verwiesen sei, sollen hier nur einige wesentliche Beobachtungen eigens angeführt sein:

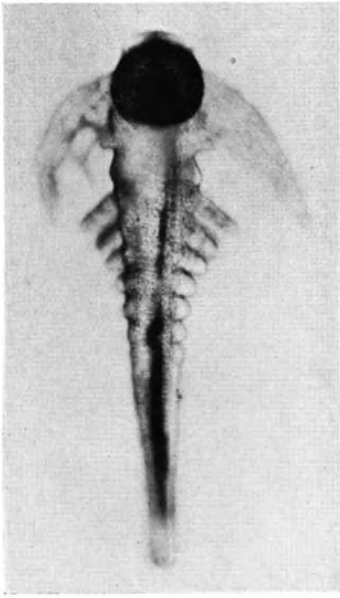
Branchipus stagnalis und *Chirocephalus grubei* (DYBOWSKI) sind dadurch ausgezeichnet, daß bei diesen Branchiopoden das Nackenschild im Lauf der ontogenetischen Entwicklung nicht rückgebildet wird und daher beim erwachsenen Tier sich unter den gleichen Färbungsbedingungen in der gleichen Zeit und der gleichen Intensität durch Elektivfärbung sichtbar machen läßt wie die Kiemen.

Apus und *Lepidurus* konnten zwar bisher von DEJDAR nicht untersucht werden, doch ist nach den bereits vorliegenden morphologischen Befunden von CLAUS u. a. mit Sicherheit zu erwarten, daß dieselben Verhältnisse vorliegen wie bei anderen Branchiopoden.

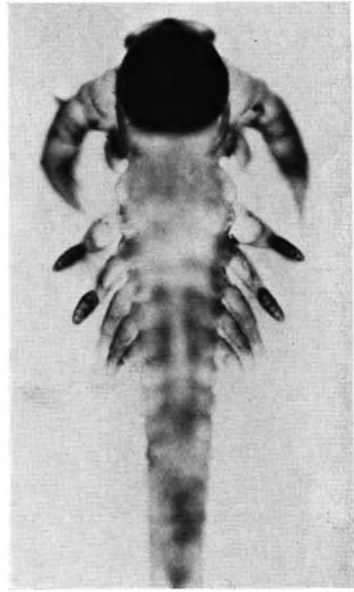
Bei *Limnadia lenticularis* L. haben wir den eigenartigen Fall, daß beim *Nauplius* ein Nackenschild vorhanden ist, welches zuerst im gleichen Niveau mit dem übrigen Epithel des Kopfteles liegt, während beim erwachsenen Tier, das bereits die beiden stark ausgebildeten Schalen besitzt, in der Nackenregion ein eigenartig gestieltes Gebilde liegt, welches von LEREBoullet und Nowikoff als „Scheitelsinnesorgan“ bezeichnet wurde. An diesem Objekt hat DEJDAR zeigen können, daß es sich beim „Scheitelsinnesorgan“ um ein echtes Nackenschild handelt, das im Laufe der Entwicklung zunächst buckelartig vorgewölbt wird und schließlich beim erwachsenen Tier relativ lang gestielt ist und frei absteht. Die flache Kuppe dieses Nackenschildes ist das vom Naupliusstadium her erhalten gebliebene Respirationsepithel, während der „Stiel“ vom gleichen Körperepithel ausgekleidet ist wie die übrigen Partien der Kopfregion des Tieres. An Nauplien ist das Nackenschild einige Zeit hindurch das einzige Respirationsepithel, wird aber im Lauf der weiteren Entwicklung schließlich durch die herangebildeten Kiemen ergänzt. In jenem Stadium der Entwicklung, in welchem nur die ersten drei Kiemenpaare ausgebildet sind, liegt das Nackenschild noch vollkommen frei im Kopfteil und ist als ein leicht vorgewölbter Buckel auch am ungefärbten Objekt sofort kenntlich. Sobald aber die Entwicklung ein Stadium erreicht hat, in welchem bereits 8—10 Kiemenpaare ausgebildet sind, ist das ganze Tier schon von den Schalenklappen eingeschlossen, wobei der Kopf bis zum äußersten Rand der Schalenklappen reicht. Bei der weiteren Entwicklung erfährt der Umriß der Körperkontur beträchtliche Veränderungen, und am erwachsenen Individuum reicht ausschließlich das gestielte Nackenorgan bis an die Schalenränder (vgl. dazu spätere Ausführungen ad Ökologie, Kap. V, E).

Aus den speziellen Studien von DEJDAR an verschiedenen Cladoceren-gattungen dürften weiter folgende Beobachtungen allgemeines Interesse haben:

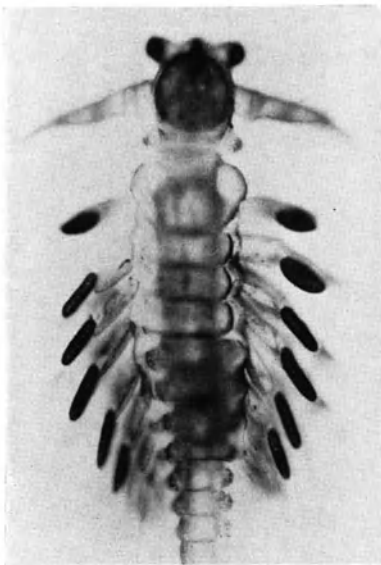
Sida cristallina besitzt ein echtes Nackenschild (!) ausschließlich im Embryonalstadium, dagegen nicht mehr am geschlüpften Tier. Erwachsene Individuen besitzen ein typisches Haftorgan (!), welches aus einem unpaaren vorderen, hufeisenförmigen Chitinwulst und aus einem paarigen rückwärtigen Anteil zusammengesetzt ist (vgl. CLAUS [6]) und das sich bei einer Elektivfärbung auf Kiemen und Nackenschild nicht mitfärbt. In diesem Fall ist also der Unterschied zwischen einem echten Haftorgan und dem embryonalen Nackenschild als zu Unrecht vermutetem „Haftorgan“ mit Hilfe vitaler Elektivfärbung eindeutig zu erkennen.



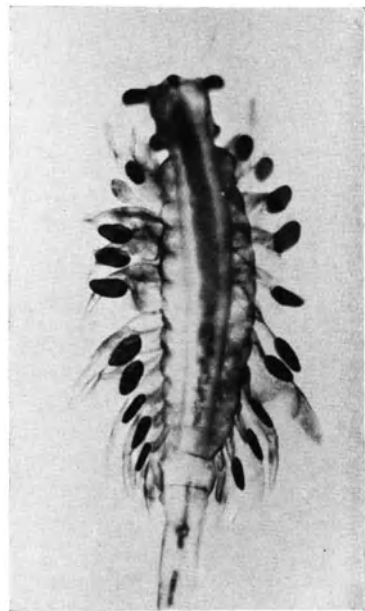
a



b



c



d

Abb. 1. (Erklärung im Text S. 579 und 577.)

Holopedium gibberum (ZADDACH) und *Bosmina longirostris* verhalten sich ganz gleich wie *Daphnia magna* oder *D. longispina*.

Eine Ausnahmestellung unter den bisher genannten Cladoceren nimmt aber *Eurycerus lamellatus* ein, da wir am Embryo ein relativ mächtig ausgebildetes, sich intensiv färbendes Nackenschild vorfinden, das auch beim erwachsenen Tier niemals gänzlich zurückgebildet wird. Dieselben Verhältnisse treffen wir bei *Lathonura rectirostris*, bei welcher Form die Korrelation bzw. das Ausmaß der relativen Größe noch stärker zugunsten des Nackenschildes verschoben ist. Mit diesen Formen haben wir daher gewissermaßen einen Wendepunkt, von dem aus die Entwicklung schließlich bis zu *Leptodora*, *Polyphemus* usw. führt.

Auch die bisher untersuchten *marinen* Cladoceren bilden für die hier beschriebenen Beziehungen keine Ausnahme, sondern fügen sich zwanglos der hier diskutierten Meinung, wie eine spezielle Studie von DEJDAR gezeigt hat (DEJDAR [I]).

Über die Funktion des Nackenorgans von *Evadne* und *Podon* wurden bisher recht verschiedene Meinungen vorgebracht, z. B.:

1. Funktion als Muskel (ohne spezielle Angaben der Wirkungsart) (LOVÉN).

2. Funktion als muskulöser Saugnapf (LEUCKART).

3. Funktion als Haftorgan (CLAUS [8], ORTMANN).

4. Funktion als Haftorgan „auf sekretorischer Grundlage“ (CLAUS, LILLJEBORG).

Aber auch bei diesen Formen hat DEJDAR niemals ein Festhaften unter Beteiligung eines Organs, welches in der Kopfreion liegt, finden können; außerdem hat er auf bestimmte Formen hingewiesen, bei welchen schon aus der Gestalt des Tieres hervorgeht, daß eine derartige Funktion des Nackenorgans ausgeschlossen sein muß, z. B. bei *Evadne maximo-witschii*. DEJDAR hat vielmehr zeigen können, daß bei *Evadne* und *Podon* dieselben Beziehungen zwischen Kiemensäckchen und Nackenschild bestehen wie bei *Daphnia* oder *Artemia*, und daß nur insofern spezielle Verhältnisse vorliegen, als *zwei* (ausnahmsweise *drei*) Zentralstellen von *acht* ebenso gestalteten, im Kreis angeordneten Zellen umgeben sind, wobei die letzteren sich als *Reduktionsorte* erweisen, im Gegensatz zu den vorwiegend oxydierend wirkenden Zentralzellen.

Wenn man alle bisher geprüften Formen der Cladoceren und Euphyllpoden überblickt, so ergeben sich Beziehungen, welche aus der nachfolgenden Tabelle nach DEJDAR ersichtlich sind und die uns für weitere Diskussionen als Grundlage dienen kann. — Für andere, bisher nicht eigens untersuchte Formen unter den Cladoceren und Euphyllpoden ist das Gelingen von Elektivfärbungen an Kiemen und Nackenschild wohl sicher.

D. Ontogenie und Phylogenie des Nackenschildes als Respirationsepithel.

Die vorstehend genannten Beispiele, die ja nur Stichproben sind, bei deren Prüfung die Materialbeschaffung bisher ausschlaggebend war, legen

natürlich auch die Frage nahe, welche Ansichten ad Ontogenie und Phylogenie auf Grund der vergleichenden Befunde mit vitaler Elektivfärbung in Betracht kämen. Man kann wohl schon so viel sagen, daß *das Nackenschild ein primitives, allen Phyllopoden gemeinsames Organ* darstellt, welches im Laufe der phylogenetischen Entwicklung dieser Tierklasse unter dem Einfluß einer spezialisierten Lebensweise, besonders des Nahrungserwerbes, bei verschiedenen Formen eine verschiedene Ausbildung bzw. Rückbildung erfahren hat. Trotzdem das Nackenschild bisher noch keine gründliche *vergleichende* Bearbeitung erfahren hat und bindende Aussagen bezüglich der vergleichenden Entwicklungsgeschichte dieses Organs derzeit wohl nicht gemacht werden können, legt DEJDAR (I) auf Grund seiner Beobachtungen folgende Überlegung zur Diskussion vor, die unter allen bisher vorgebrachten Ansichten sicherlich noch die wahrscheinlichste und bestbegründete ist:

„Es ist wohl wahrscheinlich, daß dieses bei den Phyllopoden so allgemein vorkommende Organ im Laufe der Entwicklung nicht von Fall zu Fall erworben und überall ad hoc mit so spezialisierter, d. h. respiratorischer Funktion ausgestattet wurde. Man kann vielmehr vermuten, daß bei den Urformen schon ein Epithelbezirk mit respiratorischer Funktion bereits gegeben war. Die auffallende, überaus *einheitliche Lage in einem bestimmten Metamer* des Tieres wird man ebenfalls als einen Hinweis auf einen *gemeinsamen* Ursprung aller dieser Bildungen auffassen dürfen. Dafür sprechen auch die bei einigen *Mysidaceen* vorliegenden Verhältnisse, denn diese Objekte haben im erwachsenen Zustande *im selben* Metamer ein ovales Nackenschild, das, wie mit Hilfe elektiver Vitalfärbung festgestellt werden konnte, ebenfalls als Atmungsorgan funktioniert. Da dieses *bei den Embryonen paarig zu beiden Seiten des Körpers angelegt* wird, im Laufe der Embryonalentwicklung beide Anlagen aber dorsalwärts wandern und hier zu einem einzigen Organ verschmelzen, liegt natürlich der Gedanke nahe, auch bei den Phyllopodenvorfahren einen ähnlichen Vorgang anzunehmen.

Bei dieser Annahme und unter Voraussetzung der wahrscheinlich schon gegebenen Funktion als Atmungsorgan erscheint es durchaus plausibel, beide Anlagen als Reste der Epipoditkiemen der Mundgliedmaßen aufzufassen.

Das Nackenschild unserer heutigen Phyllopoden wäre nach dieser Hypothese die im Laufe der ontogenetischen Entwicklung unter voller Beibehaltung ihrer ursprünglichen Funktion dorsalwärts gerückten und hier zu einer Einheit verschmolzenen Epipoditkiemen der Mundgliedmaßen“ (DEJDAR [I], S. 628).

Bei diesem Umbildungsprozeß, der ja offenbar Korrelationen zu den schließlich definitiven Respirationsepithelien erkennen läßt, kann das Nackenschild einer allmählichen Resorption unterliegen und tritt daher nur noch in den ersten Phasen der ontogenetischen Entwicklung als

Systematische Stellung	Gattung und Art	Nackenschild bei Embryonen oder Larven		Nackenschild beim erwachsenen Tier		Lebensweise und Vorkommen
		Ausbildung	Färbung	Ausbildung	Färbung	
Sididae	<i>Sida cristallina</i>	gut entwickelt	intensiv	fehlt	♂	litoral, meist auch sessil, mit echtem Haftorgan
	<i>Holopedium gibberum</i>	" "	" "	" "	♂	
Daphnidae	<i>Daphnia magna</i>	" "	" "	" "	♂	Planktonformen
	<i>" pulex</i>	" "	" "	" "	♂	
Bosminidae	<i>" longispina</i>	" "	" "	" "	♂	Planktonformen
	<i>Bosmina longirostris</i>	rudimentär	schwach	" "	♂	
Macrothricidae	<i>Lathonura rectirostris</i>	gut entwickelt	intensiv	gut entwickelt	intensiv	litoral, zwischen Pflanzen der Uferzonen und Schlamm
	<i>Acantholebris curvirostris</i>	" "	" "	" "	"	
Chydoridae	<i>Bunops serricaudata</i>	" "	" "	" "	"	Planktonformen, räuberische Lebewesen
	<i>Euryercus lamellatus</i>	" "	" "	relativ klein	"	
Onychopoda	<i>Polyphemus pediculus</i>	stark ausgebildet	" "	sehr stark entwickelt	"	marine Planktonformen
	<i>Leptodora Kindtii</i>	gut entwickelt	nicht nachgewiesen (!)	" "	" (!)	
Branchipodidae	<i>Evadne nordmanni</i>	" "	" "	gut entwickelt	"	Salinenbewohner
	<i>Poëon sp.</i>	" "	" "	" "	"	
Linnadiidae	<i>(Artemia) salina</i>	stark ausgebildet	intensiv	fehlt	♂	in Tümpeln, Gräben oder Teichen
	<i>(Chirocephalus) grubei</i>	" "	" "	relativ klein	intensiv	
Apopodidae	<i>Linnadia lenticularis</i>	" "	" "	gut entwickelt	"	in Tümpeln, Gräben oder Teichen
	<i>Apus cancriformis</i>	" "	" "	gering, aber deutlich	?	

Cladoceren

Euphyllipoda

mehr oder minder gut ausgebildete vicariierende Embryonalkieme auf, die entweder mit der Ausbildung und Funktionstüchtigkeit der bleibenden Epipoditkiemen ganz verschwindet (Daphniden, Bosminiden) oder in anderen Fällen neben den Kiemen bestehen bleibt (Macrothriciden, Chydoriden) und im Extremfall dauernd in mächtiger Ausbildung erhalten ist (*Onychopoda*).

Obwohl es sich bei diesen Gesichtspunkten, wie ja DEJDAR selbst ausdrücklich betont, nur um Vermutungen handelt, die ohne eine eingehende vergleichend-entwicklungsgeschichtliche Bearbeitung nicht entschieden werden können, so muß doch darauf hingewiesen werden, daß dieses in der außerordentlich reichen Literatur ad Crustaceen bisher kaum beachtete Problem *erst auf Grund vitaler Elektivfärbung mit voller Deutlichkeit hervortrat*.

E. Ökologische Betrachtungen auf Grund der Elektivfärbung von Respirationsepithelien.

In der früher gegebenen Tabelle zur verschiedenen Ausbildung des Nackenschildes und der Kiemen als Respirationsepithelien ist nun auffällig, daß sich bei Anordnung der untersuchten Formen nach ökologischen Typen Beziehungen ergeben, welche unerwarteterweise einen Zusammenhang erkennen lassen, der als neuer Indizienbeweis zugunsten der hier diskutierten Ansicht über die Funktion des Nackenschildes genommen werden kann. — Bereits GICKLHORN u. KELLER (5) hatten gelegentlich ihrer Untersuchungen Beobachtungen machen können, welche dahin zusammengefaßt wurden:

„Für Fragen der Ökologie der Cladoceren — ebenso verwandter Tiergruppen — dürfte die auf breiter Basis durchgeführte Vitalfärbung der Respirationsepithelien vielleicht ebenfalls Aufklärung bringen. Es fiel uns schon bei den bisherigen Beobachtungen auf, daß die rein planktonisch lebenden Typen im Vergleich mit Uferformen, bzw. schlammbewohnenden Vertretern in Größe und Bau der Epipodite, bzw. Verteilung von Oxydations- und Reduktionsorten der Respirationsorgane eine gewisse, mit den jeweiligen Lebensbedingungen im Zusammenhang stehende Korrelation erkennen lassen“ (GICKLHORN u. KELLER [5], S. 233).

Aus den vergleichenden Studien von DEJDAR (2), der diese Frage besonders eingehend bearbeitete, ergibt sich nun folgendes:

1. Die geprüften Formen lassen sich leicht nach ökologischen Typen ordnen, wobei wir unterscheiden können:

1. *Freilebende Formen mit räuberischer Lebensweise* (*Leptodora*, *Polypheumus*, *Bythothrephes*), die vermutlich im Zusammenhang damit auch keine infolge ihrer Zartheit besonders empfindliche Kiemensäckchen ausbilden. Das Nackenschild ist bleibendes Respirationsepithel.

2. *Typische Bodenformen, und zwar entweder Bewohner des Litorals oder direkt im Schlamme lebend* (Chydoriden und Macrothriciden). Die Lebensweise dieser Formen haben STORCH u. FRANKE eingehend unter-

sucht und gezeigt, daß diese Cladoceren entweder Bodenschlamm mit einem komplizierten Reusenapparat filtrieren oder Algenfäden, *Lemna*-Wurzeln usw. mit ihren Beinpaaren auf aufnahmefähige Organismen (Bakterien, kleine sessile Flagellaten) usw. abbürsten. Die erwähnten Formen bewegen sich daher zum Großteil in einem relativ sauerstoffarmen Medium, und es ist, verglichen mit Planktonformen, die Ausgiebigkeit des Wasserstromes, welcher die Schalen durchstreicht und dabei den Kiemen gelösten Sauerstoff zuführt, relativ gering. Das zeigt die direkte Beobachtung unter Anwendung von Versuchen, die STORCH näher beschrieben hat (vgl. STORCH [2]). „Man kann also von vornherein erwarten, daß diese bodenbewohnenden Formen zwei Möglichkeiten haben, sich die notwendigen Mengen an gelöstem Sauerstoff zu verschaffen, und zwar: 1. durch relative Vergrößerung ihrer Kiemenoberflächen, oder 2. durch Beibehaltung des sonst nur embryonalen Nackenschildes. Wenn man sich nun von diesem Gesichtspunkte aus die Korrelation zwischen Kiemen und Nackenschild bei den in Betracht kommenden Formen vor Augen hält . . . , so ergeben sich . . . durchaus im Einklang mit der speziellen Lebensweise stehende Verhältnisse“ (DEJDAR [2], S. 442).

3. *Typische kientragende Planktonformen* (Daphniden und Bosminiden), welche tierisches und pflanzliches Nannoplankton mit Hilfe ihrer Rumpfgliedmaßen in einer Art verarbeiten, welche durch die aufschlußreichen Untersuchungen von STORCH (2) gründlich analysiert wurde. „Charakteristisch ist für diese Formen die ununterbrochene Beinbewegung, die einen ständigen Strom von in diesem Milieu sauerstoffreichen Wasser an den Respirationsepithelien vorbeiführt . . . Es ist ökologisch durchaus verständlich, wenn gerade bei diesen Formen die Kiemensäckchen nichts Auffallendes zeigen und ihr Nackenschild nur bis zu den frühesten Jugendstadien beibehalten und dann gänzlich zurückgebildet wird“ (DEJDAR, S. 442—443).

4. *Holopedium als eigener Typus* ist als *Planktonform* durch eine mächtige, das ganze Tier umschließende Schleimhülle charakterisiert, die bloß einen schmalen Spalt der Schalenklappe freiläßt. „Bei dieser Form sehen wir, daß das Nackenschild in jenen Entwicklungsstadien noch sehr deutlich ausgeprägt ist und sich intensiv färbt, welche noch keine Verschleimung dieser Partie der Schale aufweisen. Sobald aber die Verschleimung auch auf diese Körperregion übergreift und dadurch das Nackenschild vom Außenmedium förmlich isoliert, wird dieses Organ bedeutungslos und degeneriert zusehends“ (DEJDAR [2], S. 443).

5. Auch *Sida* fügt sich in die Reihe zwanglos ein und weist Verhältnisse auf, welche DEJDAR (2, S. 443) folgendermaßen schildert: „Diese Form weist im erwachsenen Zustand *mächtig ausgebildete Haftorgane* auf, die bei der mehr sessilen Lebensweise auch wirklich gebraucht werden. Im Embryonalstadium ist das Nackenschild sehr kräftig ausgebildet

und färbt sich intensiv. In dem Maße aber, als der Haftapparat zur Ausbildung gelangt und somit das Nackenschild schon wegen seiner Lage von einer Funktion ausgeschlossen wäre, in gleichem Maße erfolgt auch hier eine Rückbildung des Nackenschildes“ (DEJDAR [2], S. 443).

Zusammenfassend kann man daher sagen, daß sich auch bei Beobachtung ökologischer Momente in keinem Fall Anhaltspunkte finden, die von vornherein gegen die Deutung des Nackenschildes als vicariierende Kieme sprechen würden. Bei sämtlichen bisher geprüften Cladoceren dürften die eben genannten Beobachtungen vielmehr als ein Hinweis mehr (um nicht zu sagen Beweis) für die Kiemenfunktion betrachtet werden.

Nach denselben Gesichtspunkten lassen sich aber auch die speziellen Verhältnisse bei den *Euphyllopoden* verständlich machen. So lebt *Branchipus* und *Chirocephalus* in Tümpeln oder Gräben, also in stagnierendem und oft stark verschmutztem Wasser. Die beträchtliche Körpergröße dieser Formen läßt jene Beziehungen erwarten, die schon besprochen wurden. *Artemia salina*, welche als typisches Beispiel für das allmähliche Abklingen der Elektivfärbung des Nackenschildes bei zunehmender Intensität der Färbung der Kiemen angeführt wurde, schwimmt in Rückenlage meist über den Bodengrund weg und wühlt dabei Detritus und Schlammartikel auf, die schließlich durch die rhythmisch alternierenden Schläge der 10 Beinpaare zu einem Nahrungsballen geformt bis zum Schlund vorgebracht werden. „Das vollkommene Verschwinden des Nackenschildes beim erwachsenen Tier ergibt sich somit als zweckmäßige Folge dieser Lebensweise, da ... ein zarthäutiges Respirationsepithel an einer mechanisch derart beanspruchten Stelle kaum störungsfrei funktionieren könnte“ (DEJDAR [2], S. 444). Die speziellen Verhältnisse bei *Limnadia lenticularis* hat DEJDAR ebenfalls näher behandelt, doch würde es hier zu weit führen, die einzelnen Beobachtungen zu diskutieren.

Wenn man schließlich noch erwägt, daß außer den ökologischen Faktoren bei den Euphyllopoden auch die relativ primitiven Merkmale (siehe systematische Stellung) ganz im Sinne der früheren Ansichten sprechen, so kann man wohl sagen, daß die Verbindung zwischen ökologischen Gesichtspunkten und den Ergebnissen der Vitalfärbung nicht so gezwungen und unbegründet ist, als es auf den ersten Blick scheinen könnte.

F. Elektivfärbung von Respirationsepithelien bei Isopoden und Insektenlarven.

Die Ergebnisse an Phyllopoden und Euphyllopoden ließen es als sehr wahrscheinlich erscheinen, daß die gleichen Farbstoffe und annähernd die gleichen Färbungsbedingungen die verschiedenen Respirationsepithelien verschiedener anderer Tierformen darstellen können. Es sind bisher nur wenige Beispiele näher untersucht worden, doch zeigen auch diese wieder nur als Stichproben gedachten Untersuchungen, daß

diese Überlegung vollauf zutreffend ist. Ein typisches Beispiel dafür sind die Befunde an Embryonen und den Entwicklungsstadien von *Asellus aquaticus*. Dieses Beispiel sei deshalb kurz besprochen, weil bis zu den Studien von DEJDAR nicht weniger als sechs ganz heterogene Deutungen für die von RATHKE erstmalig beobachteten und als „blattförmige Anhänge“ bezeichneten Bildungen vorliegen. Der Sachverhalt ist folgender:

Im Verlauf der Embryonalentwicklung von *Asellus aquaticus* existieren bei den in den Brutraum gelangten Eiern eigenartige Anhängsel, die aus symmetrisch zur späteren Körpermediane gelegenen Zellhaufen gebildet werden, welche den Nahrungsdotter zurückdrängen, während sich die Cuticula der Keimhaut allmählich emporwölbt. Bei der weiteren Entwicklung tritt eine Formänderung dadurch auf, daß der anfangs kugelige Zellhaufen unter kappenförmiger Emporwölbung des mittleren Teiles ovale Gestalt annimmt, während die dem Embryo abgewendeten Partien sich zu zwei spitz ausgezogenen, in der gleichen Ebene liegenden Seitenzipfeln differenzieren. Diese Gestalt bleibt weiterhin erhalten, doch wird die Keimhautcuticula und ebenso das Chorion gesprengt, beide werden schließlich abgestreift, so daß an der im Brutraum liegenden Larve die „blattförmigen Anhänge“ ähnlich den Kiemen einer Amphibienlarve seitlich vom Kopf abstehen. Diese „Embryonalkiemen“, wie sie RATHKE auch bezeichnet hat, stehen in direkter Kommunikation mit der Leibeshöhle und werden von der Leibeshöhlenflüssigkeit dauernd gespült. An den frisch aus der Bruttasche eines Muttertieres schlüpfenden Individuen *fehlen* diese Gebilde, wobei über den Modus des Verlustes nur Vermutungen von älteren Autoren vorgebracht wurden. Einzelheiten der eigenartigen Differenzierung dieses Organs während der Entwicklung vom Embryo zur Larve sind hier belanglos und müssen in den Arbeiten von RATHKE, LEYDIG (5), DOHRN (8), VAN BENEDEN, SARS, CLAUS (10) und den zusammenfassenden Studien von ORTMANN, GIESBRECHT und ZIMMER (3) nachgesehen werden.

Bezüglich der Funktion liegen folgende Deutungen vor:

1. Funktion als *Embryonalkieme*, d. h. Respirationsepithel, eine Meinung, die RATHKE 1820 aussprach, die aber erst wieder BABÁK 1921 und ZIMMER (3) 1927 als die wahrscheinlichste erklären.

2. Funktion als *Exkretionsorgan ohne spezielle Angaben*, eine Meinung, die LEYDIG in zwei Arbeiten vertreten hat (LEYDIG [5]).

3. Funktion als *Resorptionsorgan*, welches auf osmotischem Wege aus einer im Brutraum vermutet eiweißartigen Masse dem wachsenden Embryo Nahrungsstoff zuführen soll. Für diese Ansicht trat ORTMANN (1901) ein.

4. *Kiemenfunktion*, aber von einem Gewebekomplex, der nach CLAUS (10) morphologisch den letzten Rest eines bei den Vorfahren der Isopoden vorhandenen und bei rezenten Formen nur noch bei Tanaiden erhalten gebliebenen *Panzerschild* darstellen soll. *Asellus* soll in der gesamten Ordnung als *einzig* Süßwassergattung diesen für die morphologischen Vergleiche wichtigen Zellkomplex erhalten haben.

5. *Drüsenfunktion* eines Zellkomplexes, der entwicklungsgeschichtlich eben das erhalten gebliebene Schildrudiment sein soll (GIESBRECHT 1921).

6. Nach DOHRN „werden wir *Verzicht darauf zu leisten* haben, die *Bedeutung des Gebildes zu erkennen*, weil es höchstwahrscheinlich ein Residuum einer Entwicklungsstufe der Vorfahren des *Asellus* ist, von der sonst keine Spur mehr zu erkennen ist“ (DOHRN [8]).

Die Studien von DEJDAR (3) zeigten nun, daß in diesem Falle die gleichen Verhältnisse vorliegen, wie sie für die Korrelation zwischen Nackenschild und Kieme im vorangehenden ausführlich besprochen wurden. Es gelang auch hier wieder eine reine Elektivfärbung der „blattförmigen Anhänge“ und ebenso der Pleopodenkiemen. Auch in diesem Fall haben wir das auffallende Verschieben in der Geschwindigkeit und Intensität der Färbung, bzw. der Reduktion von Metallsalzen, zwischen diesen besonders gestalteten Embryonalkiemen und den definitiven, als Respirationsepithel funktionierenden Pleopodenkiemen.

Besondere Aufmerksamkeit hat DEJDAR dem letzten Stadium der Embryonalentwicklung gewidmet, also jener Phase, in welcher es zur Häutung des in der Bruttasche eines Muttertieres liegenden Embryos kommt, der bei seinem Freiwerden *keine* Anhänge mehr zeigt. Nach DOHRN (8) und ORTMANN soll während der Häutung sich der mit dem Körperinnern kommunizierende Hohlraum des Stieles der Anhänge allmählich schließen, wobei die Anhänge zusammenschrumpfen und schließlich *für sich* einzeln abfallen. Die genauen direkten Beobachtungen von DEJDAR ergaben aber, daß *kein* „Abwerfen“ der genannten Gebilde erfolgt, sondern *daß sie zusammen mit der Exuvie bei der Häutung abgestreift werden, ohne daß eine Verschrumpfung erfolgt*. Beachtenswert ist ferner die Tatsache, daß mit der Ausbildung eines zarten ringförmigen Verschlusses im Stiel diese Organe „funktionell“ isoliert sind (CHILD) und in dieser letzten Phase ihrer Existenz einer Vitalfärbung auch nicht mehr zugänglich sind. Nur in dieser besonderen Art des Verlustes der Embryonalkiemen besteht gegenüber den früher genannten Beobachtungen der einzige Unterschied, denn bei *Cladoceren* wird das Nackenorgan einfach resorbiert.

Weitere Untersuchungen vitaler Elektivfärbung von Respirationsepithelien liegen für verschiedene *Dipterenlarven in verschiedenen Entwicklungsstadien* vor, und zwar hauptsächlich für Formen, deren Tracheensystem stark reduziert ist, z. B. *Corethra* und gelegentliche Beobachtungen an nicht näher bestimmten Tentipedidenlarven. Die Verhältnisse gleichen denen der Respirationsepithelien von Crustaceen, doch soll hier mangels genauerer Studien nicht näher eingegangen werden, sondern nur die physiologische Seite im Hinblick auf die Beobachtungen von FOX (1, 2), v. FRANKENBERG und HARNISCH später erwähnt werden.

Ergänzend muß noch hinzugefügt werden, daß Elektivfärbungen der Kiemen mit den früher genannten Farbstoffen und Metallsalzen anscheinend durchgehends möglich sind, was z. B. an dem Verhalten der Kiemen von Salamanderlarven, Axolotln und jungen Fischen bereits gezeigt wurde (nicht publizierte Versuche des Verfassers).

G. Differenzen zwischen den einzelnen Kiemen und regionale Unterschiede des Kiemenepithels bei *Daphnia*, nachgewiesen mit Hilfe vitaler Elektivfärbung.

Wie weit sich die Differenzierung sonst funktionell sicher gleicher Organe bei subtilen Vitalfärbungen treiben läßt, kann an zwei Beispielen illustriert werden, die bei entsprechend gründlichen Untersuchungen wahrscheinlich noch um weitere Fälle bei anderen Organismen vermehrt werden können:

Die ersten Beobachtungen stammen von FISCHEL (1), der bei Anwendung von Alizarinlösungen verschiedener Reaktion an *Daphnia* folgendes gefunden hat: „Die zulässige Dosis von Alkali ist eine sehr geringe und kann leicht überschritten werden. Dann sterben die Tiere rasch ab, jedoch nicht ohne daß Organe gefärbt hervortreten, die sich sonst mit dem Alizarin nicht färben, nämlich die Kiemen. Da nur die Kiemen, nicht auch die mit ihnen in Verbindung oder Nachbarschaftsbeziehung stehenden Gebilde, von dem Farbstoff beeinflußt werden, also eine spezifische Färbung vorliegt, tritt die sonst nicht genau bestimmbare Form der Kiemen mit außerordentlicher Genauigkeit zutage. Die Färbung betrifft nur die peripherische, nicht auch die innere Abteilung der Zellen der Kiemenoberfläche . . ., so daß Form und Ausdehnung der Kiemen mit absoluter Genauigkeit bestimmt werden können . . . *Aber nur an den 5. Kiemen . . . färben sich die Oberflächen ganz, an den vier vorderen Kiemen dagegen bleibt konstant eine lappenförmige Zone ungefärbt, die zumeist an der 2. Kieme relativ am größten ist . . . Die Färbung der einzelnen Kiemen ist keine ganz gleichmäßige, am schwächsten sind gewöhnlich die beiden ersten, am besten die 3. und 4. gefärbt . . .* Kommt diesem Verhalten der Kiemenoberfläche eine gewisse Bedeutung zu, da in ihm eine vitale, und in gewissem Grade auch spezifische Reaktion vorliegt, so wird diese Bedeutung durch das Resultat einer zweiten Versuchsreihe noch erhöht . . . Überraschenderweise tritt jetzt, und zwar konstant, eine tiefblaue Färbung gerade und nur jener Zonen der Kiemenoberfläche ein, welche bei KOH-Alizarinwirkung ungefärbt blieb. *Diese verschiedene und prägnante Einwirkung der alkalischen und der sauren Alizarinlösung beweist, daß wir an den Kiemen, bzw. an ihren Oberflächen, zwei chemisch scharf voneinander unterschiedene Abschnitte zu unterscheiden haben, denen wohl auch funktionelle Unterschiede entsprechen. Nach dem Färbungsgrad zu schließen, scheint dieser Unterschied an den zwei vordersten Kiemen am schärfsten ausgeprägt zu sein . . . Bei Untersuchungen in toto am ungefärbten Tier ist kein Unterschied zwischen diesen beiden Kiementeilen sichtbar*“¹ (FISCHEL [1], S. 124—128).

In einigen speziellen Versuchen zur Nachprüfung dieser Angaben konnten die Befunde von FISCHEL durchaus bestätigt werden, wenn auch die Verteilung der einzelnen Partien an den Kiemen von *Daphnia magna* etwas anders zu sein scheint als bei *Daphnia longispina*, wenigstens insoweit als die Verteilung aus Abb. 5 und 6 in FISCHELS Studie entnommen werden kann. Die angegebenen Beobachtungen von FISCHEL zeigen also, daß zwischen den 5 Kiemenpaaren auffallende und konstante Unterschiede nachweisbar sind, daß aber auch an der einzelnen Kieme

¹ Sperrungen nicht im Original.

regionale Differenzen vorhanden sind, die anscheinend die Cuticula, vermutlich aber auch das angrenzende Epithel betreffen, ohne daß man bis heute einen plausibeln Grund zur Erklärung finden kann. (Anders liegen die Verhältnisse bei dem Unterschied der Kiemensäckchen von *Daphnia magna* in den Beobachtungen von GICKLHORN u. SÜLLMANN [8], die später [Kap. V, H 2] besprochen werden.)

Da diese von FISCHER ausgeführten Versuche nicht leicht mit Sicherheit zu reproduzieren sind und außerdem es längerer Erfahrung und Übung bedarf, um die Färbung nicht an bald absterbenden Tieren auszuführen, so ist ein weiterer Nachweis der Unterschiede zwischen den 5 Kiemenpaaren von Interesse, den wir LEBER verdanken. Dieser Autor hat gelegentlich seiner Beobachtungen über die Formen und die Bedingungen des Auftretens von Mischgranula bei Simultanfärbung und ebenso Succedanfärbung von Neutralrot-Methylenblaulösungen in verschiedenem Mischungsverhältnis und Lösungsmitteln gefunden, daß sich die verschiedenen Kiemensäckchen bei sicher vitalen Färbungen recht verschieden verhalten. Das wesentliche Ergebnis ist folgendes:

Werden aus Methylenblau-Neutralrotlösungen die Kiemen granulär gefärbt, dann speichert das 4. und 5. Kiemenpaar viel ausgiebiger Methylenblau als Neutralrot, so daß für die direkte Beobachtung ein außerordentlich auffallendes Bild entsteht; es sind dann die 1. bis 3. Kiemen leuchtend rot, während die beiden letzten Kiemenpaare blau oder violett erscheinen. Andeutungen ähnlicher Differenzen hat auch DEJDAR an den Embryonalkiemen von *Asellus aquaticus* beobachtet, die er folgendermaßen beschreibt: „. . . Man kann beobachten, daß *das Abklingen der Färbung* so erfolgt, daß *zunächst der halbkugelige Mittelteil seine Färbbarkeit verliert*, während der Stiel und die beiden seitlichen Zipfel durch Leukomethylenblau noch färbbar bleiben. Bei noch älteren Stadien gelingt unter den gleichen Bedingungen der Färbung *schließlich nur mehr eine Differenzierung der beiden seitlichen Zipfel und zuletzt bloß der Basis des Stieles*“ (DEJDAR [2], S. 326).

Da bei den bisherigen Untersuchungen über Elektivfärbungen an Respirationsepithelien auf derart feine Unterschiede nicht eigens geachtet wurde, so ist es sehr wahrscheinlich, daß spezielle Studien noch überraschende Ergebnisse bringen könnten, die Beweise für die außerordentliche Leistungsfähigkeit der Vitalfärbung sein müßten. Das zeigen auch Beobachtungen an den *Nephridialschleifen* von Cladoceren (vgl. Kap. VI, B 3).

H. Physiologische Beobachtungen an Respirationsepithelien, im Vergleich mit Befunden vitaler Elektivfärbungen.

1. Der Begriff „Atmung“ und „Atmungsorgan“.

In den voranstehenden Ausführungen wurden ohne weitere Beweise Kiemen und Nackenschild als Respirationsepithel, d. h. Atmungsorgane

bezeichnet. Zwecks Vermeidung von Mißverständnissen ist es aber notwendig, die verschiedenen Beobachtungen auch vom Standpunkt der Physiologie näher zu beleuchten, da die früher vorgebrachten ökologischen Gesichtspunkte die in Rede stehende Deutung zwar als Indizienbeweis stützen, doch keinesfalls spezielle Beobachtungen und experimentelle Überprüfung ersetzen können. Dazu ist vor allem notwendig, daß die hier benutzten Ausdrücke „Atmung“, „Atmungsorgan“, „Respirationsepithel“, „Oxydationsorte“, „Reduktionsorte“ präzisiert werden, um so mehr, als es sich um grundsätzliche Dinge handelt, die besonders bei der Auswertung der Ergebnisse vitaler Färbungen leicht zu Bedenken und Mißverständnissen führen können.

Es muß also zunächst daran erinnert werden, daß der Begriff „Atmung“ in einem sehr vieldeutigen Sinne benutzt wurde und noch immer benutzt wird (vgl. BETHE, WINTERSTEIN, BABÁK, JORDAN u. a.). Der Begriff „Atmung“ wurde bekanntlich nach Beobachtungen am Wirbeltier verallgemeinert und zunächst mit den *Atembewegungen* fast gleichgesetzt. Am Wirbeltier ist auch am auffallendsten, daß *das Wesentliche der Atmung in der Zuführung von Sauerstoff und im Abtransport der Kohlensäure besteht*. — Es müssen aber zwei Vorgänge auseinandergehalten werden: erstens die Oxydationserscheinungen in den sauerstoffverzehrenden Geweben, d. i. also *die Zell- und Gewebeatmung*, und zweitens der *Austausch der Gase zwischen dem äußeren Medium und dem Tierkörper*. Bei dieser „äußeren Atmung“ spielen Diffusionsvorgänge sowohl bei der Aufnahme von Sauerstoff als auch bei der Abgabe von Kohlensäure eine wichtige Rolle, was aus der einwandfrei festgestellten Tatsache hervorgeht, daß die beiden Atemgase stets von Stellen des höheren Partialdruckes zu denen des geringeren strömen. Für den Physiologen ist natürlich in erster Linie die Zellatmung von Interesse, die ja heute in großen Zügen in ihren Phasen aufgeklärt erscheint. Das wichtigste Ergebnis aller einschlägigen Studien ist der Nachweis, daß die Zellatmung gar nicht von der völligen Unversehrtheit und dem unverändert cytologischen Bau der Zelle abhängt, sondern an feinere Strukturelemente gebunden ist, welche auf Grund ihrer enormen Oberflächen unter Vermittlung von Eisen als wichtigsten Katalysator die Leistungen der Zellatmung ausführen (vgl. WARBURG). Es ist heute selbstverständlich, bei der Zellatmung Oxydationen und Reduktionen als innig miteinander verbunden anzunehmen und ebenso, daß es keine Zelle gibt, welche *ausschließlich* nur oxydierend oder *nur* reduzierend wirken kann. In diesem Punkte sind die Studien von UNNA (1, 2, 3) anscheinend oft mißverstanden worden, der die Begriffe „Oxydationsorte“ und „Reduktionsorte“ bei seinen Färbungsversuchen an fixiertem Material oder vor allem an Gefrierschnitten ausgiebig verwendet hat (vgl. UNNA [1]).

Bei den niederen Tieren, die bezüglich der Physiologie der Atmung erst mit der Ausarbeitung entsprechender Mikromethoden (vgl. WARBURG

u. a.) allgemein der Untersuchung zugänglich wurden, läßt sich die Fülle vergleichend-morphologischer Daten natürlich nicht ganz ausschalten. Hier besteht das Problem darin, den Begriff „Atmung“ und „Atmungsorgan“ so zu fassen, daß sowohl morphologische als auch physiologische Gesichtspunkte sinngemäß vereinigt werden können, ohne daß man die Zellatmung allzusehr in den Vordergrund rückt, die ja sicher ganz allgemeine Bedeutung hat. Man wird deshalb am besten mit BETHE folgende Definition annehmen: „Atmung ist die Zuführung von Sauerstoff bis zu den Stellen seiner Verwertung und die Abfuhr von Kohlensäure von den Stellen ihrer Entstehung bis zur Entfernung aus dem Gesamtorganismus. In dieser Definition ist die *Atmung als reiner Transportvorgang* aufgefaßt und, in Übereinstimmung mit sehr vielen Autoren auch der neueren Zeit, *wieder auf ihren ursprünglichen Sinn zurückgebracht*“¹ (BETHE). Man wird BETHE auch weiter zustimmen müssen, wenn er folgendes sagt:

„Jede für O₂ und Co₂ permeable, äußere Oberfläche muß notwendigerweise bei der äußeren Atmung eine Rolle spielen. Wie groß diese Rolle ist, wird von der Ausdehnung der Fläche im Verhältnis zur Masse des Körpers und von der Größe ihrer Permeabilität abhängig sein. Man wird hier wieder zwischen primären und sekundären respiratorischen Oberflächen unterscheiden können, je nachdem, ob es sich um äußere Oberflächen handelt, die für andere Funktionen notwendig sind und nur nebenher auch der Atmung dienen (äußere Körperoberfläche mit allen ihren der Lokomotion, der Rezeption von Reizen und dem Schutz dienenden Auswüchsen) und Einstülpungen, sowie die Oberfläche des gesamten Digestionskanals), oder ob sie *nach ihrem ganzen anatomischen Bau und ihrer Funktionsweise speziell für Atmungszwecke angepaßt zu sein scheinen* (Kiemen, Lungen usw.). Eine gewisse Vorsicht in der Deutung von Ausstülpungen und Einstülpungen als spezifische Respirationsapparate wird immerhin angebracht sein. Besonders bei den wirbellosen Tieren . . . haben die Ansichten der Zoologen über manche Organe in dieser Beziehung mehrfach gewechselt“ (BETHE).

Physiologische Untersuchungen werden sich also in erster Linie auf das Studium der *Permeabilität*, sei es einer im Vergleich mit benachbarten Regionen ausschließlichen oder bedeutend höheren Durchlässigkeit beziehen können, oder den Nachweis des Gaswechsels beachten müssen, sei es mit Hilfe von *indirekten* oder *direkten* Methoden. Man wird aber auch die morphologischen Forderungen bzw. vergleichend-morphologischen Befunde entsprechend werten müssen. Überblickt man das gesamte, bisher vorliegende Material, dann zeigt sich, daß spezifische Atmungsorgane durch folgende Kriterien ausgezeichnet sind:

1. Eine entsprechende Zartheit der Epithelien bzw. cuticularer Bildungen über ihnen (erleichterter Gasaustausch).
2. Eine im Verhältnis zur Masse des Organs, bzw. seiner Fläche relativ große Oberfläche (Transport ausreichender Mengen der Atemgase).

¹ Sperrungen vom Verf.

3. Eine lebhaftere Säftezirkulation an den Organen und damit ein inniger Kontakt mit den Körpersäften (Blut, Leibeshöhlenflüssigkeit), deren Bedeutung von vornherein einleuchtend ist.

4. Eine exponierte Lage am Körper, die begreiflich erscheinen läßt, daß ein inniger Kontakt auch mit dem O₂-haltigen Außenmedium möglich ist.

Wenn man im Hinblick auf diese Kriterien die Ergebnisse der vitalen Elektivfärbung einerseits und die Organisation der bisher geprüften Versuchsobjekte andererseits betrachtet, so kann man wohl sagen, daß alle Befunde bezüglich des Baues, der Lage, der Größe, der Feinstruktur, zusammen mit den ökologischen Verhältnissen eine derartige Fülle von durchaus gleichsinnigen Hinweisen ergeben, daß andere Deutungen ausgeschlossen werden können oder viel unwahrscheinlicher wären als die hier vertretene Ansicht über die Funktion von *Kiemenschild*, *Nackenschild* und *die Korrelation zwischen beiden*. Durch die vitale Elektivfärbung werden die bestehenden Beziehungen nur ungleich *sinnfälliger* und führen zu neuen Fragen und Gesichtspunkten, welche aus einer *bloß* histologischen oder morphologischen Untersuchung sich kaum ergeben würden.

Für die Respirationsepithelien lassen sich aber auch die geforderten indirekten und direkten Beweise auf Grund physiologischer Experimente erbringen.

2. Beobachtungen über die Permeabilität der Kiemen und des Nackenschildes von *Daphnia*.

Die Frage der Permeabilität dieser Organe wurde von GICKLHORN und SÜLLMANN (8) mit folgenden Überlegungen und Beobachtungen geprüft:

Wenn es gelingt, ohne Färbung einzelner Organe in der Leibeshöhlenflüssigkeit von *Daphnia* einen Farbstoff mit Indikatorcharakter bis zur deutlich sichtbaren Färbung anzureichern, und wenn ein derartig durchgefärbtes Objekt mit verdünnten Säuren oder Alkalien behandelt wird, so muß ein eventuell lokalisierter Farbumschlag die Stelle einer höheren Permeabilität sichtbar machen lassen. Es gelang nun, einen geeigneten Indikator zu finden, der unschädlich ist und bei etwa 1/2—1stündiger Versuchsdauer eine sehr intensive Färbung *ausschließlich der Leibeshöhlenflüssigkeit* bewirkt. Am besten wirkt Methylrot in wäßriger Lösung (Methylrot ist die p-Dimethylaminoazobenzol-o-Carbonsäure, die sich mit Säuren rot, durch Laugen gelb färbt). Läßt man ein lebhaft *gelb* gefärbtes Objekt in stark verdünnte Säuren, z. B. die relativ unschädliche Essigsäure ausschimmen, so erfolgt schon im Verlauf der ersten Minute ein Farbumschlag nach Rot, der sich in der Intensität zunehmend vertieft und *zunächst ausschließlich an den Kiemensäckchen eintritt*. Bei *jungen* Tieren bewirkt der Säurezusatz nicht bloß eine Verfärbung der Kiemensäckchen, sondern *gleichzeitig auch des Epi-*

thels des Nackenschildes, wobei der Farbenumschlag in keinem einzigen Fall auch in dem benachbarten Körperepithel erfolgt. Damit ist also wieder die enge Zusammengehörigkeit zwischen Kiemensäckchen und Nackenschild erwiesen. Einzelheiten dieser Untersuchung sind hier belanglos, nur eine Beobachtung soll im Hinblick auf früher besprochene Beispiele bestehender Differenzen zwischen den einzelnen Kiemen bei *Daphnia magna* noch kurz erwähnt werden.

Wird nämlich der Versuch mikroskopisch verfolgt, so bemerkt man überraschenderweise eine *konstante Reihenfolge des Farbenumschlages*. Es verfärben sich zunächst die 2. Kiemen, dann das 1. Kiemenpaar, dann nach einem kurzen Intervall das 3. und schließlich mehr oder minder gleichzeitig das 4. und 5. Kiemensäckchenpaar. — GICKLHORN u. SÜLLMANN konnten nun zeigen, daß diese Beobachtung *nicht* im Sinne funktioneller Unterschiede interpretiert werden darf, da es sich ausschließlich um einen Effekt der Strömungswirbel handelt, die durch das geordnete Schlagen der Rumpfbeinpaare erzeugt werden und somit in bestimmter Reihenfolge die Säure zu den Epithelien spülen. Durch Narkose, welche die Bewegungen sistieren läßt und dadurch einen ganz gleichmäßigen und auch gleichzeitigen Zutritt von Säure bzw. Alkali ermöglicht, bleibt die auffallende Reihenfolge in der Verfärbung der Kiemen aus. — Es ließ sich weiters zeigen, daß die Befunde in vollkommener Übereinstimmung mit den Beobachtungen von STORCH (2) stehen, welcher den Mechanismus des Fangapparates (einen solchen stellen nämlich die früher irrtümlich als „Schwimmfüße“ gedeuteten Rumpfgliedmaßen dar) in einer grundlegenden morphologisch-physiologischen Untersuchung aufgeklärt hat.

Die Untersuchungen über die größere, auf die Respirationsorgane beschränkte Permeabilität ergaben weiter, daß keinerlei irreparable Schädigungen dabei auftreten müssen, denn die Wirkung der Essigsäure ist bei kurzer Zeitdauer des Einflusses reversibel, zeigt sich schon am ungefärbten Objekt und ergibt wieder den Unterschied der beiden Zellformen der Kiemen (vgl. Kap. V, A). Gelöste Kohlensäure bewirkt den gleichen Effekt. Es ist also daraufhin wohl sehr wahrscheinlich, daß nicht nur für Kohlensäure, sondern auch für andere gelöste Gase — insbesondere Sauerstoff — eine ausgezeichnete lokalisierte Permeabilität besteht. Diese Permeabilität scheint mit den genannten Versuchen in der Richtung außen→innen nachgewiesen.

3 Nachweis des Gasaustausches mit Hilfe von „Atmungsfiguren“.

Man wird aber auch von vornherein erwarten können, daß an der Grenze der Respirationsepithelien gegen das Medium und bei ruhig liegenden Objekten in einiger Entfernung davon sich eine bestimmte Relation im Sauerstoff- bzw. Kohlensäuregehalt des Milieus einstellt,

wenn das Versuchsobjekt atmet. Wenn also ein lokalisierter Nachweis dafür gelingt, so ist noch ein weiteres, sicher sehr beachtenswertes Argument für die Funktion der bei verschiedenen Tierformen so verschieden geformten Kiemen erbracht. Auch dieser Nachweis liegt bereits vor.

Fox (1, 2) hat den bekannten von ENGELMANN in die Physiologie eingeführten Sauerstoffnachweis mit Hilfe von Bakterien und Flagellaten dazu benutzt, um über die Verteilung der Sauerstoff aufnehmenden, bzw. Kohlensäure abgebenden Orte verschiedener Insektenlarven Aufschluß zu erlangen. Er verwendete *Bodo sulcatus* als „biologisches Reagens“ und konnte zeigen, daß sich der Flagellat auf Grund chemotaktischer Reizung nur an jenen Stellen ansammelt, an denen die Sauerstoffspannung des Wassers nur wenig unterhalb der Sättigung liegt. Bringt man nun Insektenlarven, wie z. B. *Chironomus*-Larven oder solche von *Corethra*, aber auch Puppen anderer Dipteren — z. B. *Mochlonyx*, *Simulium*, *Glyptodontipes* — unter ein größeres Deckglas und setzt große Mengen des Flagellaten hinzu, so entsteht bald wegen der Sauerstoffaufnahme durch das lebende Objekt an den Orten erhöhter Aufnahme, bzw. Wegsamkeit die für die vorher regellos verteilten Flagellaten optimale Sauerstoffsättigung. Erfolgt der Gasaustausch überall annähernd gleichmäßig durch die gesamte Körperoberfläche, z. B. bei *Chironomus*, so sammeln sich die Flagellaten in dichten Scharen auch überall annähernd gleichmäßig verteilt um die Larven. Ebenso erfolgt ein gleichmäßiges Zurückweichen des ganzen Schwarmes an allen Stellen, sobald durch den weiteren Sauerstoffverbrauch durch das Tier das Optimum der O₂-Tension der früheren Stellen sich ändert. In jenen Fällen aber, wie z. B. *Corethra*-Larven oder den Atmungsanhängen der Puppen von *Simulium*, welche einen *lokalisierten, auf die Kiemenanhänge beschränkten und nicht auf die ganze Körperoberfläche verteilten Gasaustausch* zeigen, tritt das typische Bild der von ENGELMANN und BEJERINCK, MOLISCH beobachteten „Atmungsfiguren“ auf. Im Hinblick auf die Befunde der elektiven Vitalfärbung ist nun die Beobachtung von besonderem Interesse, daß nur bei solchen Larven eine streng elektive Vitalfärbung der als Kieme gedeuteten Körperanhänge gelingt, also *ausgesprochen lokalisierte „Atmungsfiguren“ und lokalisierte Vitalfärbung wieder gleichsinnig sind*.

Auf weitere Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden, da eine Anzahl von Fragen einer weiteren Prüfung bedarf, die sich auf die Unterscheidung zwischen lokalisierter Kiemenatmung und „diffuser“ Hautatmung der übrigen Körperfläche beziehen. Es ist wohl sicher, daß typische Kiemen Orte darstellen, welche durch *ihre bevorzugte Durchlässigkeit* ausgezeichnet sind, ohne daß aber das übrige Körperepithel *völlig* undurchlässig für gelöste Gase sein müßte.

Direkte Messungen des Gasaustausches von Insektenlarven — und zwar solchen Formen, welche auch mit der Sauerstoffprobe geprüft sind

— hat HARNISCH ausgeführt, wobei er einfache Blutgasmanometer nach BARCROFT-HALDANE benutzte. Die Ergebnisse an *Chironomus* decken sich mit den Befunden von MONROE FOX (I), der bereits diese Hämoglobin führende Insektenlarve mit *Bodo sulcatus* auf die Verteilung der Hautatmung untersucht hatte. Einzelheiten aus den Ergebnissen und den Diskussionen der Arbeit von HARNISCH brauchen hier nicht berücksichtigt werden, doch wären Untersuchungen an hämoglobinfreien Formen mit sicher lokalisierter O₂-Aufnahme erwünscht, da gerade diese Formen in ihrem Verhalten bei Vitalfärbungen besser bekannt sind.

4. Elektrische Charakteristik der Respirationsepithelien.

Die in den vorangehenden Kapiteln diskutierten Versuche und Beobachtungen müssen natürlich auch im Hinblick auf *biophysikalische* Fragen interpretiert werden können. Wenn wir hier die elektrische Charakteristik herausgreifen, so ist damit nur betont, daß es sich um einen entscheidend wichtigen Faktor handelt und die Zusammenhänge mit der Vitalfärbung leicht einzusehen sind. Mit der allgemein üblichen Einteilung der Farbstoffe in saure und basische im Sinne der Chemie ist letzten Endes nur der *elektrochemische* Charakter mit anderen Worten gekennzeichnet. Es ist ja längst bekannt und durch einfache Demonstrationsversuche leicht zu zeigen, daß alle basischen Farbstoffe in reinem, neutral reagierendem Wasser gelöst, im Kataphoreseversuch zur Kathode wandern — also selber positiv geladen sind —, während alle sauren Farbstoffe anodische Wanderungsrichtung haben, also selbst aus elektro-negativ geladenen Korpuskeln bestehen. Diese allgemein bekannte Wanderungsregel darf aber nicht so gedeutet werden, als ob die Eigenladung einer gegebenen Farbstofflösung unter allen Umständen unverändert gleich ist: wir wissen heute vielmehr, daß je nach den Lösungsbedingungen, z. B. der Reaktion des Lösungsmittels (sauer oder alkalisch), der Anwesenheit von Kolloiden, die Farbstoff absorbieren können, je nach der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels usw. eine *Umladung* auf entgegengesetztes Vorzeichen, damit auch der Wanderungsrichtung erfolgen kann. — Wenn man nun die elementaren Gesetze der Elektrostatik berücksichtigt, nach welchen Korpuskel gleicher Ladung sich anziehen, bei entgegengesetzter Ladung sich abstoßen, und zwar mit einer Kraft, welche durch das COULOMB-Gesetz ausgedrückt wird, so ist klar, daß auch im kolloiden Milieu der Zelle die gleichen Beziehungen bestehen müssen, wobei die Größe der Kraftwirkung wegen mikroskopisch kleiner Dimensionen besonders ins Gewicht fällt. Über die Wichtigkeit der elektrischen Ladung von Kolloiden, Farbstofflösungen usw. kann heute kein Zweifel mehr bestehen, und jedes Lehrbuch der Kolloidchemie orientiert über die bisher bekannten Gesetzmäßigkeiten. Wenn die universelle Bedeutung der elektrischen Ladung nicht unmittelbar auffallend ist, so liegt das nur daran, daß ihre Wirksamkeit

entweder durch andere, nicht minder wichtige überdeckt wird — Oberflächenspannung, Dispersitätsverhältnisse, Viskosität usw. — *oder nicht jene Beachtung findet, welche sachlich unbedingt notwendig ist.* Darauf hat R. KELLER erstmalig und immer wieder in verschiedenen Schriften hingewiesen (vgl. KELLER [1]) und auch angeregt, daß geeignete neue Methoden ausgearbeitet wurden, um einerseits rasch und sicher den Ladungssinn von Farbstoffen unter verschiedenen Lösungsbedingungen bestimmen zu können, andererseits durch direkte *statische* Potentialmessungen die elektrische Ladung der zu untersuchenden Gewebe, Zellen und Zellbestandteile messen zu können. Diese Ziele und diese Arbeitsrichtung führt natürlich in vielen Punkten über die übliche Elektrophysiologie tierischer und pflanzlicher Organe hinaus, denn *bisher* sind ja sowohl die Methoden als auch die Ziele elektrophysiologischer Studien wesentlich andere gewesen. Man hat entweder ausschließlich oder doch in erster Linie Probleme der Entstehung, Verteilung, Wirkung und Messung *elektrischer Ströme* im Organismus behandelt, während der Nachweis der Verteilung und Wirkung statischer *Ladungen*, bzw. ruhender oder stationär bewegter *Felder*, nicht beachtet, oft sogar als völlig belanglos hingestellt wurde. Überdies wurden die Methoden und Ergebnisse der Elektrophysiologie meist einseitig im Interesse und im Sinne der *Reizphysiologie* ausgewertet, dagegen die Bestimmung elektrischer Strukturen und Ladungen, die ja gegenüber den Strömen das *Primäre* sind, fast überhaupt nicht beachtet¹.

Selbstverständlich verlangt die Methode *statischer* Potentialmessungen, insbesondere an einzelnen Zellen oder Zellbestandteilen, neue Meßmethoden und ist an bestimmte programmatische Forderungen gebunden, wenn überhaupt die *Voraussetzungen* für eine einwandfreie Messung gegeben sein sollen. Diese Voraussetzungen beziehen sich:

1. Auf die Instrumente und ihre Anordnung zur Messung.
2. Auf die Herstellung und Überprüfung brauchbarer Elektroden, welche ja gestatten müssen, von mikroskopisch kleinen Arealen Ladungen fehlerfrei zum Meßinstrument ableiten zu können.
3. Auf die Hilfsinstrumente zur Herstellung eines verlässlichen Kontaktes mit mikroskopisch kleinen Stellen bei bequemer und sicherer Kontrolle des Ortes der Ableitung (Manipulatortechnik!).
4. Auf die Genauigkeit der Messungen, die sicher reproduzierbar sein müssen und deren Fehlergrenze sich nur um wenige Millivolt bewegen darf.

Es liegen heute bereits genug Methoden und Erfahrungen vor, um jeder der genannten Forderungen mit einer derzeit ausreichenden und befriedigenden Sicherheit und Genauigkeit genügen zu können. — Einzelheiten, welche sich auf die Theorie, die speziellen Probleme und methodischen Schwierigkeiten der elektrischen Charakteristik von Farbstofflösungen und vor allem auf statische Potentialmessungen beziehen, können hier nicht berücksich-

¹ Eine eingehende Darstellung der Grundlagen, Probleme und Methoden der Bioelektrostatik wird die Monographie von GICKLHORN: „Electrostatics of protoplasm“ bringen. (Protoplasma-Monographien, nach dem deutschen Manuskript übersetzt von SMALL und INGOLD [Belfast]).

tigt werden; es sei daher nur auf die zusammenfassenden Darstellungen von KELLER (1), KELLER und GICKLHORN (1), FÜRTH, ETTISCH, wegen Spezialfragen auf die Arbeiten von ETTISCH und PÉTERFI, GICKLHORN und UMRATH (9), DEJDAR (8), NISTLER und PEKAREK verwiesen, welche Arbeiten weitere Spezialliteratur in aller Vollständigkeit enthalten.

Was nun die Respirationsepithelien betrifft, so treten aus allen Beobachtungen zwei besonders hervor, mit deren Klärung auch schon eine Anzahl weiterer Fragen gelöst ist. 1. Die auffallend starke Reduktionskraft der Kiemen, bzw. des Nackenschildes und anderer Atmungsanhänge gegenüber Farbstoffen, wobei die vorwiegend reduzierend wirkenden Zellen ein auffallend starke Ausbildung aufweisen. 2. Dieselbe Erscheinung gegenüber leicht reduzierbaren Metallsalzen, wobei es zur Ablagerung von Metall, bzw. deren Oxyden in kolloid verteilter Form kommt.

Diese Erscheinungen ließen sich leicht verstehen, wenn der Nachweis gelingt, daß die Stätten der Reduktion eindeutig negativ geladen sind (bezogen auf Erde als Nullpunkt oder neutrales Wasser), also eine ähnliche Erscheinung vorläge wie bei der Reduktion derselben Metallsalze während der Elektrolyse. In diesem Fall ist ja bekannt, daß *an der Kathode Reduktionsvorgänge* lokalisiert sind, während *an der Anode* sich die *Oxydationsvorgänge* abspielen. Wenn sich weiter zeigen läßt, daß die elektive Färbung ausschließlich nur mit positiv geladenen, also zur Kathode¹ wandernden Farbstoffen gelingt und Farbstofflösungen von entgegengesetzter Ladung sich zur Elektivfärbung als ungeeignet erweisen, dann muß die Beweiskette als geschlossen betrachtet werden können.

Direkte Potentialmessungen an *Daphnia* als dem gründlichst untersuchten Objekt haben leider mit Schwierigkeiten zu kämpfen, die solche Messungen als aussichtslos erscheinen lassen. Es sind ja die Rumpfgliedmaßen am lebenden Tier in einer ununterbrochen lebhaften Bewegung (150—200 Schläge pro Minute), und der Ausweg, durch Narkose die Bewegung auszuschalten, um sicheren Kontakt mit Elektroden spitzen von 10—20 μ Durchmesser zu erreichen, ist deshalb nicht einwandfrei, weil man damit nicht mehr naturgetreue Verhältnisse vorfinden würde. Eine Beantwortung der Frage nach dem Ladungssinn und der Ladungsgröße der Respirationsepithelien ist aber weitgehend von einem bestimmten Objekt unabhängig, denn so verschieden auch die Form und Art der Respirationsepithelien bei verschiedenen Tierformen sein mag, *das Wesentliche der Funktionsweise muß als identisch angenommen werden*. Man wird also als beweisend auch solche Messungen gelten lassen müssen, die an anderen Kiemenformen als Epipoditkiemen ausgeführt sind, wenn nur für das gleiche Objekt ein gleichsinniges Verhalten bei vitaler Elektivfärbung festgestellt ist, wie bei *Daphnia magna*.

¹ Im Milieu der Wirkung und nicht in reinem Wasser!

Von diesen Überlegungen ausgehend, hat DEJDAR (4) schließlich ein besonders geeignetes Versuchsobjekt zur Potentialmessung verwendet, nämlich Axolotl (*Amblystoma tigrinum* GREEN). Die vorzügliche Eignung gerade dieses Objektes besteht darin, daß die Kiemenblättchen oder -fäden relativ sehr groß sind, in so großer Anzahl ausgebildet sind, daß man am gleichen Objekt unter gleichen Bedingungen viele Messungen anstellen kann und daß technische Schwierigkeiten bezüglich der Herstellung eines sicheren Kontaktes der Mikroelektroden mit dem zu messenden Epithel so gut wie nicht vorhanden sind. Die Ergebnisse der Messungen faßt DEJDAR dahin zusammen:

„1. Die Kiemenblättchen von Axolotln als die eigentlichen äußeren Respirationsepithelien sind gegen Wasser ausnahmslos negativ, und zwar mit einem durchschnittlichen Wert von 17—18 Millivolt. Die Schwankungen, welche die einzelnen Meßergebnisse aufweisen, erklären sich leicht dadurch, daß man ja kaum jemals gleich günstigen Kontakt gewinnt, auch kaum die Elektroden immer mit gleicher Intensität an das lebende Epithel andrückt (ohne Verletzung!).

2. Die Kiemenstämme, welche von einem normalen und relativ wenig Schleimzellen enthaltenden Epithel bedeckt sind, sind gegen Wasser mitunter positiv, und zwar etwas stärker als die angrenzenden Hautpartien. Die Potentialdifferenz zwischen Kiemenstamm und Kiemenblättchen beträgt im Durchschnitt 15 Millivolt, und zwar sind die Kiemenblättchen ausnahmslos negativ“ (DEJDAR [4]).

Mit diesem Ergebnis ist also die geforderte Negativität nachgewiesen und damit das Verhalten der Respirationsepithelien gegenüber Farbstoffen, die in Leukoverbindungen übergeführt werden können und gegenüber leicht reduzierbaren Metallsalzen ohne Hypothesen ad hoc verständlich. Natürlich kann sich dieser Nachweis bloß auf die prinzipielle Seite der Frage beziehen, denn die Fülle von Spezialproblemen, welche den Mechanismus dieser Reduktionen vom Standpunkt der Elektrochemie betreffen, sind damit keineswegs erklärt¹. Auch an dieser Stelle muß nachdrücklich betont werden, daß es sich heute in erster Linie um den eindeutigen Nachweis des Vorzeichens elektrischer Ladungen an lebenden Zellen, Geweben oder Zellbestandteilen handelt, und daß die in Millivolt gemessenen Beträge (d. h. die zum Instrument ableitbaren Ladungen) aller Wahrscheinlichkeit nach kein quantitativ zutreffendes Bild der wahren Ladungsgröße und der mikroelektrischen Struktur der gemessenen Objekte geben können. — In gleichem Sinn kann man auch die Versuche der Strommessung auswerten, da die Negativität um so größer ist, je intensiver ein Organ funktioniert, was bei Kiemen, verglichen mit dem angrenzenden Hautepithel, sicher der Fall ist.

¹ Insbesondere ist nichts über die Träger dieser negativen Ladungen ausgesagt, denn es können ebensogut bestimmte Stoffe als auch besondere Grenzflächen mit überwiegend negativer Ladung sein.

Abschließend kann noch ohne spezielle Ausführungen darauf hingewiesen werden, daß auf Grund der elektrischen Charakteristik der empirisch als geeignet zur Elektivfärbung von Kiemen gefundenen Farbstofflösungen und ebenso der nicht geeigneten Lösungen eindeutig eine überwiegende Negativität der Respirationsepithelien im Vergleich zum angrenzenden, funktionell andersartig beanspruchten Epithel sich ergibt.

Rückblickend können wir also sagen, daß Elektivfärbungen an Kiemen und Nackenschild von *Daphnia magna* als die derzeit gründlichst untersuchten Respirationsepithelien und ebenso alle anderen daraufhin geprüften Beispiele zu einem Gesamteindruck der Ergebnisse führen, bei welchen die *morphologische und entwicklungsgeschichtliche, die ökologische, die direkte und indirekte physiologische und die physikalische Analyse in einer durchaus befriedigenden Weise mit der Vitalfärbung und den Gesichtspunkten ihrer Auswertung übereinstimmen.*

Daß dieses Beispiel aber nicht isoliert steht, zeigen die nachfolgend behandelten Ergebnisse der organ- und zellspezifischen Differenzierung der Exkretionsorgane, wobei wir wieder die Cladoceren als Ausgangspunkt nehmen müssen.

VI. Elektivfärbungen der Exkretionsorgane, besonders bei Cladoceren, Copepoden und Insektenlarven.

Zu diesen Ausführungen müssen wir hier die wesentlichen Kenntnisse der Begriffe, der Morphologie und ebenso Physiologie der Exkretionsorgane als bekannt voraussetzen. Die Literatur über den Gegenstand ist ja besonders gründlich zusammenfassend in verschiedenen Werken niedergelegt, z. B. bezüglich der Wirbellosen bei BURIAN, STROHL, BURIAN und MUTH, EHRENBERG, bezüglich der Wirbeltiere bei NOLL, CUSHNY, HEIDENHAIN (1), HÖBER, PÜTTER, ELLINGER, bzw. in den Handbüchern und vergleichenden Darstellungen in JORDAN, BUDENBROCK u. a.

A. Begriffe und allgemeine Übersicht.

In der Terminologie können wir uns hier an die Definitionen von BURIAN halten und erinnern daher nur an folgendes:

„Unter *Exkretion im weitesten Sinn* des Wortes versteht man die Ausscheidung der nicht verwertbaren Stoffe aus dem Tierkörper: seien dies nun unresorbierte Nahrungsreste; oder Substanzen, die zwar in das Getriebe des Organismus wirklich hineingelangen, aber im vornherein nutzlos oder schädlich sind; oder seien es endlich die erst beim Abbau der vom Organismus verwerteten Verbindungen entstehenden unbrauchbaren Produkte“ (BURIAN, S. 257).

„Unter *Exkretion im engeren Sinne* meint man aber die Ausscheidung nicht gasförmiger Abfallstoffe unter Ausschluß der unresorbierten Nahrungsreste, wobei die Ausscheidung durch eigens dafür bestimmte Organe erfolgt. Für diese Leistungen kommen *entweder einzelne Zellen* in Betracht

oder eigene *Organe*, die bei den wirbellosen Metazoen meist als *Emunktorien* bezeichnet werden, während aktiv exkretorisch tätige Zellen, welche Exkrete aufnehmen und in ihrem Körper speichern können, als *Athrocyten* bezeichnet werden. Hier interessieren in erster Linie die *Emunktorien*, deren charakteristisches Merkmal als Exkretionsorgan darin besteht, daß sie die aufgenommenen, transportierten und schließlich abgegebenen Stoffe der Hauptsache nach nicht selber bereiten, sondern aus anderen Körperregionen beziehen. So verschieden die chemische Natur der abgegebenen Exkrete auch sein mag, so ist doch stets *Wasser das Lösungsmittel* und trotz der verschiedenen Gestalt und der Entwicklungshöhe der bei verschiedenen Tierformen verschieden genannten Exkretionsorgane ist ihr *Charakter als Drüse doch durchgehendes gewahrt*. — Bezüglich der Morphologie und Physiologie der Exkretionsorgane sei weiters daran erinnert, daß „trotz der bunten Vielgestaltigkeit der exkretorischen Erscheinungen sich die ihnen zugrunde liegenden Mechanismen unschwer auf einige wenige Haupttypen zurückführen lassen. Noch gleichartig ist aber durch das ganze Tierreich hindurch die Aufgabe, die die Exkretionsvorgänge im Lebensgetriebe des Organismus zu erfüllen haben“ (BURIAN, S. 258).

Während die Morphologie der Exkretionsorgane und aller Hilfsapparate heute für verschiedene Ordnungen und Klassen selbst in Einzelheiten recht genau bekannt sind — in erster Linie natürlich beim Wirbeltier (vgl. v. MÖLLENDORFF (8) —, wird man v. BUDDENBROCK beistimmen müssen, wenn er ad *Funktion* folgendes sagt:

„Die Art und Weise, in welcher die Emunktorien ihre Aufgabe der Entleerung der Stoffwechselprodukte erfüllen, ist leider erst sehr wenig geklärt. Es kann behauptet werden, daß auf keinem anderen Gebiete der vergleichenden Physiologie neue experimentelle Arbeiten so dringend notwendig sind wie hier. Selbst bei den Wirbeltieren, die am besten erforscht sind, stehen sich die Ansichten maßgebender Fachmänner noch schroff gegenüber. Bei den Wirbellosen, bei denen das meiste der Deutung mikroskopischer Bilder entnommen ist und außerdem entscheidende Experimente fast völlig fehlen, stehen wir mit unseren Kenntnissen erst am Anfang“ (v. BUDDENBROCK, S. 718).

„Wenden wir uns . . . den Verhältnissen bei den Wirbellosen zu, so ist zunächst zu sagen, daß Experimente, die denen an Wirbeltieren an die Seite zu stellen wären, nahezu völlig fehlen. Beinahe alles, was wir wissen, beschränkt sich auf die Deutung des mikroskopischen Bildes, die naturgemäß sehr unsicher ist“ (v. BUDDENBROCK, S. 728).

Bei einem Urteil über die Morphologie und Physiologie der Exkretionsorgane wird man auch, sofern man nicht nur einzelne Ordnungen, sondern die verschiedensten Klassen der Metazoen beachtet, einen Gesichtspunkt nicht außer acht lassen dürfen, den v. BUDDENBROCK kurz so formuliert:

„Ein wirkliches Verständnis . . . kann man . . . nur gewinnen, wenn man den phylogenetischen Weg beschreibt. Ohne Zweifel leiten sich alle Emunktorien von den sogenannten Protonephriden ab, die bei den niederen Würmern in weitester Verbreitung zu finden sind. Diese Organe werden nun neuerdings als Regulatoren des Wassergehaltes betrachtet, sie scheiden alles Wasser aus, das durch die Nahrung oder osmotisch durch die Haut überflüssig aufgenommen wurde. Offenbar haben sich die Emunktorien aller höheren Tiere durch eine Art Funktionswechsel aus diesen Wasserabscheidungsorganen entwickelt . . . Obgleich sie, d. h. die Emunktorien der höheren Tiere, die ursprüngliche Aufgabe der Wasserausscheidung meist verloren haben, haben sie den Gesamtbau des Protonephridiums beibehalten. Indem sich ihr Endabschnitt frei in die Leibeshöhle öffnet oder, falls er geschlossen

ist, doch frei in der Leibeshöhle befindet, oder nähere Beziehungen zum Blutgefäß gewinnt, durchströmt den vielfach sich schlängelnden Kanal eine Flüssigkeit, die an resorbierfähigem Material, aber auch an Exkretstoffen reich ist. Es entwickeln sich daher vielfach resorbierende Abschnitte, die den Harn durch Eindicken darstellen. Neben ihnen besteht das Sekretionsvermögen anderer Teile unverändert fort . . ." (v. BUDDENBROCK, S. 720 bis 721).

Wirbeltiere, die mit Methoden und den Färbebedingungen reiner *Elektivfärbungen* überhaupt nicht untersucht sind, müssen wir hier ganz ausschalten, und von den Wirbellosen können hier nur jene Beispiele genannt werden, welche eingehend genug unter Beachtung aller Forderungen eben der Elektivfärbung studiert sind. Selbstverständlich hat es hier nicht an Vorarbeiten gefehlt, doch finden wir in keinem Fall kritische und so vielseitig variierte Versuche vor, wie sie heute für Cladoceren vorliegen.

B. Die Exkretionsorgane der Cladoceren.

Abgesehen von den athrocytären Elementen, deren Auftreten und Mächtigkeit der Ausbildung anscheinend ein Rassemerkmal ist — sie fehlen nämlich oft bei Individuen bestimmter Standorte und ebenso zu gewissen Zeiten —, haben wir bei den Cladoceren typische *gegliederte* Exkretionsorgane. Sie sind untereinander gleich gebaut und nur der Lage nach verschieden, da das eine, das *Atennennephridium*, im Metamer der 2. Antenne, das *Maxillennephridium* im Metamer der 2. Maxille liegt. Ein drittes, homonomes Organ soll nach GIESBRECHT allen Crustaceen fehlen. Bei erwachsenen Cladoceren und ebenso den Copepoden ist das Maxillennephridium das wichtigste Exkretionsorgan, da das Antennennephridium sehr frühzeitig bis auf ein Rudiment des Cölomsäckchens rückgebildet wird. Nur bei den Ostracoden sind beide Nephridien noch mit allen charakteristischen Teilen ausgestattet (vgl. CANON) und anscheinend in annähernd gleichem Maße funktionstüchtig.

Einzelheiten über die Lage und den Bau der Antennen- und Maxillennephridien bei Cladoceren können in den zusammenfassenden Darstellungen von GIESBRECHT, WAGLER (1), ZIMMER (1, 2), BURIAN und MUTH eingesehen werden.

Hier interessiert nur die Tatsache, daß die Maxillennephridien einen durchaus gleichartigen Bau aufweisen und bestehen: aus einem gegen die Leibeshöhle geschlossenen Endsäckchen (= Cölomsäckchen), einem meist vielfach gewundenen Ausführungsgang (= Harnkanal = *Nephridialschleife*), der entweder mit oder ohne eine sackförmige Erweiterung der Endblase (= Harnblase) nach außen mündet. Der Übergang vom Cölomsäckchen zur Schleife wird als *Nephrostom*, die Ausmündungsstelle an der äußeren Körperbedeckung als *Nephroporus* bezeichnet. (Siehe Abb. 3.)

Mit Hilfe elektiver Vitalfärbungen läßt sich nun eine so weitgehende farbenanalytische Differenzierung erzielen, daß man über die Lage, den Bau und die funktionelle Gliederung am lebenden Objekt derart klare Bilder erzielt, daß sich ebenso wie in den früher ausgeführten Beispielen der Respirationsepithelien recht vielseitige und ausreichend begründete Aussagen geben lassen.

I. Elektivfärbungen an den Cölomsäckchen der Cladoceren.

Die ersten Vitalfärbungen der Cölomsäckchen haben 1889 KOWALEWSKY und METSCHNIKOFF ausgeführt, ab 1903 dann BRUNTZ (1, 2), ohne Kenntnis dieser Arbeit hat dann FISCHEL (1) im Jahr 1909 ebenfalls Vitalfärbungen erzielt, die von LANGHANS, weiter von RÜHE überprüft und in einzelnen Punkten richtiggestellt wurden. Trotzdem nämlich KOWALEWSKY und METSCHNIKOFF an *Daphnia magna* das Rudiment des Cölomsäckchens vom Antennennephridium und ebenso das wohl ausgebildete Cölomsäckchen des Maxillennephridiums — vermutlich sogar als Elektivfärbungen — richtig beobachtet und gedeutet hatten, war FISCHEL (1) der Meinung, daß es sich „um Drüsen, die jedoch keinen Ausführungsgang besitzen, also Drüsen mit innerer Sekretion“ handelt. Wie wenig in allen bis zu den Studien von GICKLHORN und KELLER (3) ausgeführten Untersuchungen mangels reiner Elektivfärbungen die wirklichen Verhältnisse erkannt wurden, dürfte aus folgenden kurzen Bemerkungen hervorgehen:

FISCHEL fand beide Drüsen nach Färbung mit Neutralrot wohl regelmäßig bei erwachsenen Individuen von *Daphnia magna*, bei jungen Individuen der gleichen Art sollte dagegen das Antennennephridium regelmäßig fehlen, ebenso wie bei der nahe verwandten *Daphnia longispina*, bei welcher FISCHEL selbst das Cölomsäckchen des Maxillennephridiums vermißte. An dieser Art gelang aber LANGHANS die Färbung des Endsäckchens des Maxillennephridiums, während ihm verschiedene andere Cladocerengattungen und -arten nicht die erwarteten einheitlichen Resultate ergaben. RÜHE konnte wohl bei *Simocephalus* beide Cölomsäckchen sehen, doch gelang ihm wieder nicht der Nachweis der rudimentären Antennendrüse bei *Daphnia pulex*.

Von GICKLHORN und KELLER (3) wurden die Exkretionsorgane der Cladoceren, und zwar zunächst *die Cölomsäckchen*, im Jahre 1925 einem neuerlichen Studium mit Vitalfärbungen unterzogen und dadurch die verschiedenen Mißverständnisse und Unvollständigkeiten früherer Untersuchungen beseitigt. Es gelang eine reine Elektivfärbung für die Cölomsäckchen, von denen man bekanntlich am lebenden ungefärbten Tier nur an besonders hyalinen Individuen das Cölomsäckchen des Maxillennephridiums nach Lage und Größe deutlich sehen kann (vgl. LEYDIG [1], SARS, DOHRN). Das Rudiment des Cölomsäckchens vom Antennennephridium ist am lebenden ungefärbten Tier entweder überhaupt nicht oder nur andeutungsweise zu sehen, selbst wenn man über seine Lage und Größe schon orientiert ist. Es sei hier gleich erwähnt, daß dieses Rudiment erst durch sein gleichsinniges Verhalten bei der Vitalfärbung wie es das gut ausgebildete Cölomsäckchen zeigt, gefunden wurde und dann er stauf Grund vergleichend-morphologischer Überlegungen seiner morphologischen und entwicklungsgeschichtlichen Wertigkeit nach erkannt wurde. (Siehe Abb. 2.)

Die wesentlichen Ergebnisse der Untersuchungen von GICKLHORN und KELLER, wobei etwa 180 Farbstoffe geprüft wurden und viele

tausende Individuen einzeln beobachtet und auf verschiedenen Phasen, bzw. die Zeitdauer der Färbungen studiert wurden, waren folgende:

a) Zunächst wurde erkannt, daß bei Anwendung ausreichend vieler Farbstoffe diese — sofern sie überhaupt brauchbar sind — sich bezeichnenderweise in Gruppen ordnen lassen, die eigens angeführt seien, weil sie sämtliche Übergänge von Allgemeinfärbung bis zu streng elektiven Färbungen aufweisen:

Gruppe I. Charakteristisch dafür ist eine schwache, wenig differenzierende Färbung, die bei gleichzeitiger Mitfärbung anderer Organe die beiden Cölogsäckchen ebenfalls deutlich macht. Die Ergebnisse sind aber schwankend und unsicher, und zwar wohl deshalb, weil Farbstoffe dieser

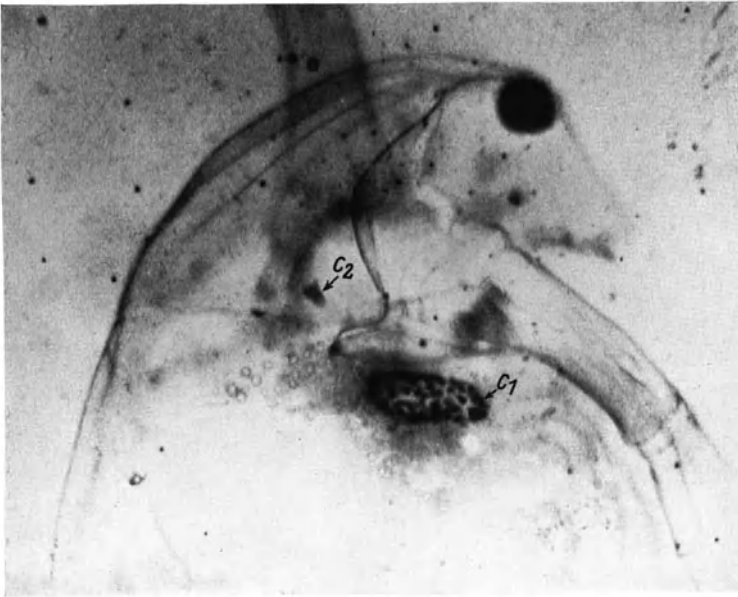


Abb. 2. (Siehe Text S. 604.)

Gruppe (mit Ausnahme von Chinolinblau) bei eintägiger Versuchsdauer schädigend wirken. In diese Farbstoffgruppe gehören: die Methylviolette B. N., 2 B, 6 B, Methylgrün, welches, wie HAUROWITZ gezeigt hat, ebenfalls durch den Gehalt an Methylviolett wirksam ist, ferner Methylviolett und Chinolinblau.

Gruppe II. Farbstoffe dieser Gruppe zeigen stets deutliche, oft sehr kräftige Vitalfärbungen beider Drüsen. Die Färbung tritt rasch ein, ist zunächst diffus in allmählich größer werdenden Vakuolen der Drüsenzellen, bis schließlich der Farbstoff granulär oder mikrokristallin in den Vakuolen ausfällt. Diese Farbstoffgruppe ergibt aber auch stets eine allmählich immer stärker werdende Färbung nahezu sämtlicher Organe und Gewebe, so daß nur in kurz dauernden Versuchen eine fast elektive Färbung im weiteren Sinn des Wortes erreicht werden kann. Die Färbung der Kiemensäckchen, Speicheldrüsen, Epithelzellen des Darmes, des Fettkörpers usw. ist bei etwa

12—24stündiger Versuchsdauer ungleich stärker. In diese Gruppe gehören: Neutralrot, Brillantcresylblau, Cresylechtviolett, verschiedene käufliche Marken von Methylenblau, ebenso polychromes Methylenblau, dann Azur, Vitalblau, Nilblausulfat, Vesuvin, Thionin, ferner Benzobraun und Naphtholblau.

Gruppe III. Farbstoffe dieser Gruppe färben innerhalb von 6—24stündiger Versuchsdauer nahezu nur die beiden Cölomsäckchen sehr deutlich, und erst bei längerer Versuchsdauer tritt eine schwache Vitalfärbung anderer Gewebe auf, besonders stark in den Leukocyten. Bei richtig gewählter Versuchsdauer kann man also in diesen Fällen elektive Färbungen erlangen, die aber noch immer nicht das sonst beachtenswerte Kriterium zeigen, nämlich in hohem Maße von der Zeitdauer der Färbung unabhängig zu sein. In

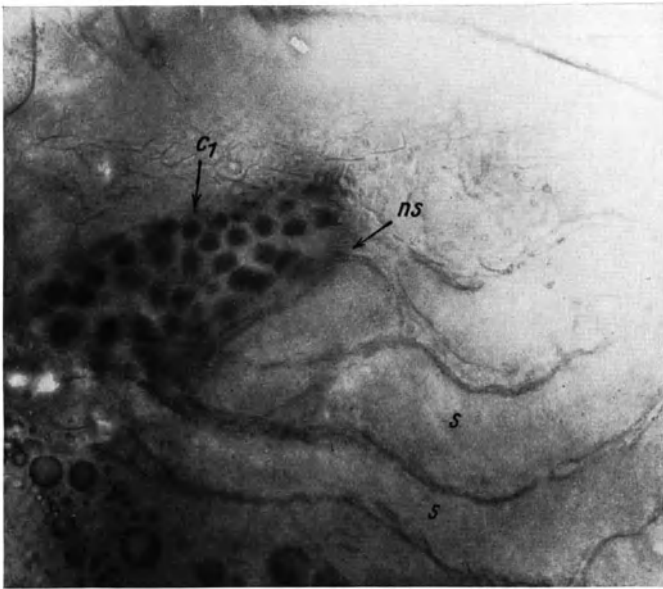


Abb. 3. (Siehe Text S. 603.)

diese Gruppe gehören: Eriocyanin mit deutlich metachromatischen Färbungen, Bleu de Lyon, Methylblau, Wasserblau, Chinablau, Bleu de coton, Lackmus und schließlich Methylrot, das aber nur aus gelber Lösung, also der Alkalifarbe, elektiv färbend wirkt (vgl. dazu Kap. V, H 2).

Gruppe IV. Die hier vereinigten Farbstoffe sind dadurch ausgezeichnet, daß sie eine sichere und eindeutige, ausschließlich auf die beiden Cölomsäckchen lokalisierte Färbung ergeben, die stets sehr intensiv ist und auch bei tagelanger Versuchsdauer auf kein anderes Organ oder Gewebe übergreift. Es färben sich damit auch nicht etwa die Maxillardrüsen und ebensowenig erfolgt eine Farbstoffspeicherung im Epithel der Nephridialschleifen. In diese Gruppe gehören: Trypanrot, Trypanblau, Vitalneurot, Cyanochin, Bleu de Poirier, Nigrosin, Reinblau doppelt extra, Ammoniakkarmin.

Wir sehen aus diesem Beispiel, daß, wie schon früher ausgeführt, *kontinuierliche Übergänge zwischen Allgemeinfärbung und Elektivfärbung* existieren, die in diesen Fällen durch die Wahl verschiedener Farbstoffe

von sehr verschiedener chemischer Konstitution bedingt sind, während die Färbungsbedingungen und das Lösungsmittel unverändert gleich gehalten wurden.

b) Alle auf die Morphologie bezüglichen Daten der Cölomsäckchen können *in vivo* mit voller Sicherheit erkannt werden, wobei namentlich das sonst schwer sichtbare Nephrostom in Lage und Größe scharf hervortritt.

c) Elektivfärbung gelingt an eben geschlüpften jungen Tieren genau so wie an erwachsenen, nur ist die Intensität und die Geschwindigkeit der Farbstoffspeicherung bei Jungtieren geringer, was wir wohl am einfachsten im Sinne verschieden starker funktioneller Beanspruchung deuten können.

d) Durch die gleichsinnige Färbung der Endsäckchen der Nephridien ist ihre gleichartige Funktion, morphologische Wertigkeit und entwicklungsge-
schichtliche Zusammengehörigkeit gekennzeichnet, da keine andere Drüse, z. B. die Speicheldrüse, sich mitfärbt.

e) Bei keiner der verwendeten Elektivfärbungen konnten irgendwelche regionale Unterschiede zwischen den Zellen des Cölomsäckchens gefunden werden, und zwar weder bei dem aus sehr vielen Zellen zusammengesetzten Cölomsäckchen des Maxillennephridiums, noch bei den meist wenigen, kompakt miteinander verbundenen Zellen des Antennennephridiums.

Die Sicherheit, mit welcher Elektivfärbungen der genannten Organe erreicht werden können, ließ keinen Zweifel darüber aufkommen, daß bei systematisch durchgeführten Untersuchungen an möglichst vielen Cladoceren-gattungen und -arten sich Angaben über vermeintliches Fehlen des Rudimentes als Mängel der früher verwendeten Methoden und Farbstoffe herausstellen würden, welche vor den Untersuchungen von GICKLHORN und KELLER benutzt wurden. Die systematische Durch-
arbeitung dieser Frage verdanken wir DEJDAR (5), der zu folgendem Ergebnis kam:

„Es ist die Behauptung berechtigt, daß *innerhalb der Cladoceren bei*

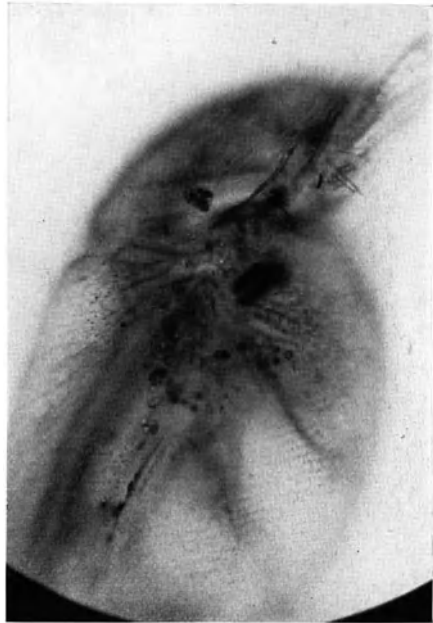


Abb. 4. (Siehe Text S. 608.)

allen Vertretern ein rudimentäres Cölomsäckchen des Antennennephridiums vorkommt, eine konstante Lage aufweist und im Lauf der Entwicklung vom Embryo zum erwachsenen Tier in *keinem* Falle gänzlich rückgebildet wird. Die Variationen im Bau des genannten Organs beschränken sich . . . bloß auf die Zahl der Zellen und das Auftreten oder Fehlen eines Hohlraumes, der im Falle seiner Ausbildung stets allseits geschlossen ist“ (DEJDAR [5], S. 774—775).

Für diese Beobachtungen verwendete DEJDAR folgende Cladoceren: *Daphnia magna*, *D. pulex* und *D. longispina*, *Simocephalus vetulus*, *Lathonura rectirostris*, *Eurycercus lamellatus*, *Sida cristallina*, *Polyphemus pediculus*, *Leptodora Kindtii*, *Ceriodaphnia spec.*, *Scapholeberis mucru-*

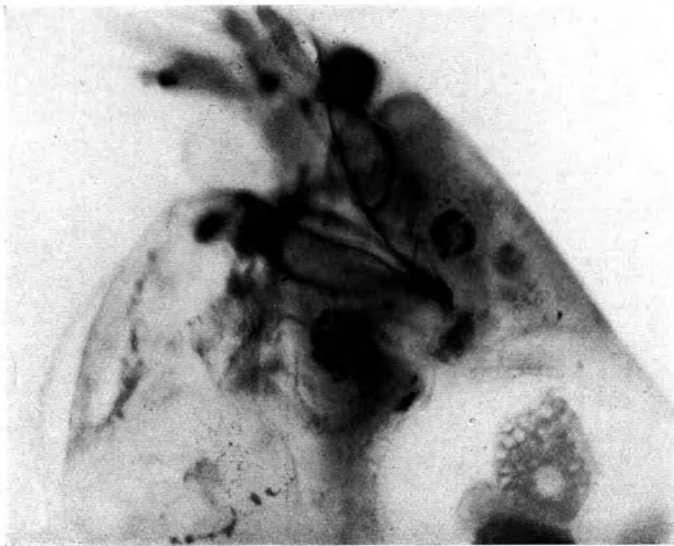


Abb. 5. (Siehe Text S. 608.)

nata, *Bunops serricaudata* und *Chydorus sphaericus*. Diese Formen werden hier deshalb eigens genannt, um zu zeigen, daß die Meinung nicht zutreffen kann, als ob die Antennendrüse in rudimentärer Form *nur bei einigen Arten* im erwachsenen Zustand vorhanden wäre und *häufiger während der Entwicklung* auftritt.

Die Rückbildung des Antennennephridiums bei den Cladoceren erreicht allerdings ein verschiedenes Ausmaß, und zwar kann es sich nur mehr um etwa vier Zellen handeln, die knapp aneinander liegen, oder um ebenfalls kompakt gelagerte flache Zellkomplexe ohne Hohlraum oder um noch ausgesprochen sackförmige Gestalt des Cölomsäckchens vom Antennennephridium mit relativ großem Hohlraum, z. B. bei *Eurycercus*. Ein Ausführungsgang konnte in keinem Fall, auch nicht andeutungsweise, nachgewiesen werden. (Siehe Abb. 5.)

Beachtenswert und von allgemeinem Interesse wegen der Leistungsfähigkeit elektiver Färbungen dürfte der Befund an *Leptodora* sein, von welcher DEJDAR (5) schreibt: „Selbst wenn man auf Grund einer gelungenen Vitalfärbung weiß, an welcher Stelle am ungefärbten Tier man das Cölomrudiment zu suchen hat, so dürfte es doch kaum gelingen, dieses Organ ungefärbt bei gewöhnlicher Hellfeldbeleuchtung und Verwendung auch stärkerer Vergrößerung zu finden“ (DEJDAR [5], S. 776). Der gleiche Autor weist ebenso wie GICKLHORN und KELLER wieder darauf hin, daß an keiner der in Lehr- und Handbüchern verwendeten Abbildung das Rudiment des Cölomsäckchens beachtet ist, trotzdem es ein *konstanter* Bestandteil in der Organisation der Cladoceren und sicher funktionstüchtig ist (vgl. auch beistehende Tabelle nach RAUMNER).

2. Die Cölomsäckchen der Nephridien bei Copepoden.

Die Beobachtungen und Erfahrungen an Cladoceren legten es nahe, auch einen typischen Vertreter der Copepoden mit Hilfe vitaler Elektivfärbung genauer zu untersuchen, da für die Copepoden zwar viele morphologische und histologische Studien ad Exkretionsorgane vorlagen, jeder Versuch der vitalen Färbung jedoch fehlgeschlagen war (vgl. PLENK). Ad Literatur über die Morphologie und Physiologie siehe ZENKER (2), LEYDIG (3), CLAUS, GROBBEN (2), RICHARD, ferner GIESBRECHT, BREHM, BURIAN und MUTH. Die Verhältnisse sind am lebenden Objekt, z. B. bei Cyclopiden, noch ungleich schwieriger zu erkennen als bei Cladoceren, und aus der Literatur ist ersichtlich, daß spezielle Arbeiten erforderlich waren, um an Hand von Mikrotomschnitten überhaupt ein zutreffendes Bild vom Bau des Endsäckchens und des Verlaufes der Nephridialschleifen zu erlangen. Außerdem wurde für Copepoden (mit einer einzigen Ausnahme) behauptet, daß vom Naupliusstadium an das Antennennephridium *restlos* rückgebildet wird und nur bei *Monstrilla* vorhanden sein soll (vgl. GROBBEN [2] und GIESBRECHT).

Untersuchungen von GICKLHORN (5) unter Verwendung der gleichen Farbstofflösungen und bei den gleichen Färbungsbedingungen, die für *Daphnia* zum Nachweis der beiden Cölomsäckchen sich als geeignet erwiesen, haben nun gezeigt, daß bei *Cyclopiden* als *typische Vertreter der Copepoden* die gleichen Verhältnisse vorliegen wie bei Cladoceren. Es konnte zunächst die Lage, die Form, die Zahl der Zellen, welche das Cölomsäckchen des Maxillennephridiums zusammensetzen, genauer studiert werden, als es bisher möglich war. (Siehe Abb. 6.) Auch in diesen Versuchen blieben die abführenden Nephridialschleifen stets ungefärbt, und ebensowenig erfolgte eine Farbstoffspeicherung in jenen Zellen, welche die Schleifen zusammensetzten. Einzelheiten bezüglich des Cölomsäckchens vom Maxillennephridium brauchen hier nicht näher ausgeführt werden (vgl. GICKLHORN [5]), da der *Nachweis eines rudimentären Cölomsäck-*

Art	Cölomsäckchen der Antennendrüse				Cölomsäckchen der Maxillardrüse
	Lage	Zellenzahl	Gestalt	Hohlraum	
<i>Daphnia magna</i>	knapp unter dem Schalenepithel, oft gegen Fornixspitze verschoben	8—40	dreieckig flach	fehlt	von sehr zahlreichen Zellen umschlossener Hohlraum in der Rumpfschale, mit langer Schleife
<i>Daphnia pulex</i>	an der Basis der 2. Antenne	der wenige, sehr kleine Zellen	traubenförmiger, länglich-ovaler Zapfen	fehlt	vgl.
<i>Simoecephalus vetulus</i>	vgl.	4—8 große zentrale, zahlreiche kleinere periphere Zellen	oval, abgeflacht	fehlt	vgl.
<i>Lathonura vectirostris</i>	in der Kopfschale, oberhalb des Mandibelansatzes	4—6	langgestreckt, spitz ausgezogen	schmal	klein, oval
<i>Eurycerus lamellatus</i>	vgl.	12—16	kugelig Sack	groß	sehr voluminös
<i>Sida cristallina</i>	vgl.	zahlreich	langes, ventral verbreitetes Säckchen	groß	wie bei der Antennendrüse
<i>Polyphemus pediculus</i>	vgl.	7—10, verschieden groß	—	fehlt	großer Hohlraum aus vielen runden Zellen
<i>Leptodora kindtii</i>	in der Nähe der Basis der 2. Antenne	zahlreich	oval, spitz ausgezogen, groß	vorhanden	groß und langgestreckt

säckchens des Antennennephridiums als Beweis für die Leistungsfähigkeit der Methode vitaler Elektivfärbung wichtiger erscheint. Es zeigte sich nämlich, daß unter den zur Elektivfärbung des Cölomsäckchens vom Maxillennephridium führenden Bedingungen sich konstant eine Zellgruppe mitfärbte, welche in der Region der 2. Antenne liegt und mit derselben Intensität innerhalb der gleichen Zeit die gleichen Farbstoffe elektiv speichert wie das Maxillennephridium. Dieser Zellkomplex kann nur das Rudiment eines Cölomsäckchens vom Antennennephridium sein, für welche Deutung GICKLHORN folgende Beobachtungen anführt:

„1. Die bei allen Individuen konstante, streng zur Körpermediane symmetrische *Lage* der Zellen in jener Region des Cephalothorax, welche dem Metamer der 2. Antenne entspricht.

2. Man erkennt bei stärkerer Vergrößerung, daß diese Zellen den gleichen *Bau* aufweisen wie die Zellen des Cölomsäckchens des Maxillennephridiums. Sie sind flach, stellenweise lappig oder spitz ausgezogen und können auch von feinen Ligamenten getragen werden.

3. Die *Zahl* dieser Zellen ist gering, was bei einem Rudiment zu erwarten ist; in der Regel findet man zwei ungleich große, oft sogar nur eine Zelle.

4. Die *Größe* dieser Zellen ist annähernd dieselbe wie die der Cölomsäckchen des Maxillennephridiums.

5. Im Verhältnis zur Körpergröße genommen, sind die Rudimente des Antennennephridiums bei *jungen Individuen relativ ausgiebiger ausgebildet* als bei erwachsenen Tieren.

6. Ebenso wie bei dem Rudiment der Antennendrüse von Cladoceren findet sich auch hier *kein Ausführungsgang*.

7. In der gleichen Höhe mit dem Rudiment liegen die lateralen Frontalorgane (vgl. Kap. VIII, 6). Da das laterale Frontalorgan (= dorsales oder Scheitelsinnesorgan) bei allen Crustaceen ausnahmslos in der Region der 2. Antenne liegt, ist auch damit *ein indirekter Beweis* gegeben.

8. Eine als Stichprobe gedachte Überprüfung von *Cyclops fuscus* mit den gleichen Vitalfärbungen ergab, daß auch diese Spezies konstant Zellen in der gleichen Region von gleichem Bau und mit dem gleichen Verhalten gegen elektiv färbende Farbstoffe aufweist wie *Cyclops strenuus* FISCHER“ (GICKLHORN [5], S. 128).

Nach den Beobachtungen an *Cyclops* ist es also sehr wahrscheinlich, daß man mit Hilfe vitaler Elektivfärbungen das Rudiment eines Antennennephridiums bei vielen anderen Copepoden wird nachweisen können, wenn man eigens danach sucht. Wenn dieses Rudiment bisher der Beobachtung entgangen ist, so ist das leicht verständlich, denn selbst bei genauer Kenntnis der Lage, Größe, Form und des Aussehens dieser Rudimente wird man am lebenden, nicht elektiv vital gefärbten Objekt vergeblich danach suchen. Auch an Schnittpräparaten ist das Rudiment schwer nachzuweisen, weil sein *morphologischer* Charakter

und damit auch das Aussehen und Verhalten im toten Schnittpräparat so wenig auffallend und ausgeprägt ist, daß dieses Organ noch weniger als die wohlausgebildeten Cölomsäckchen des Maxillennephridiums von

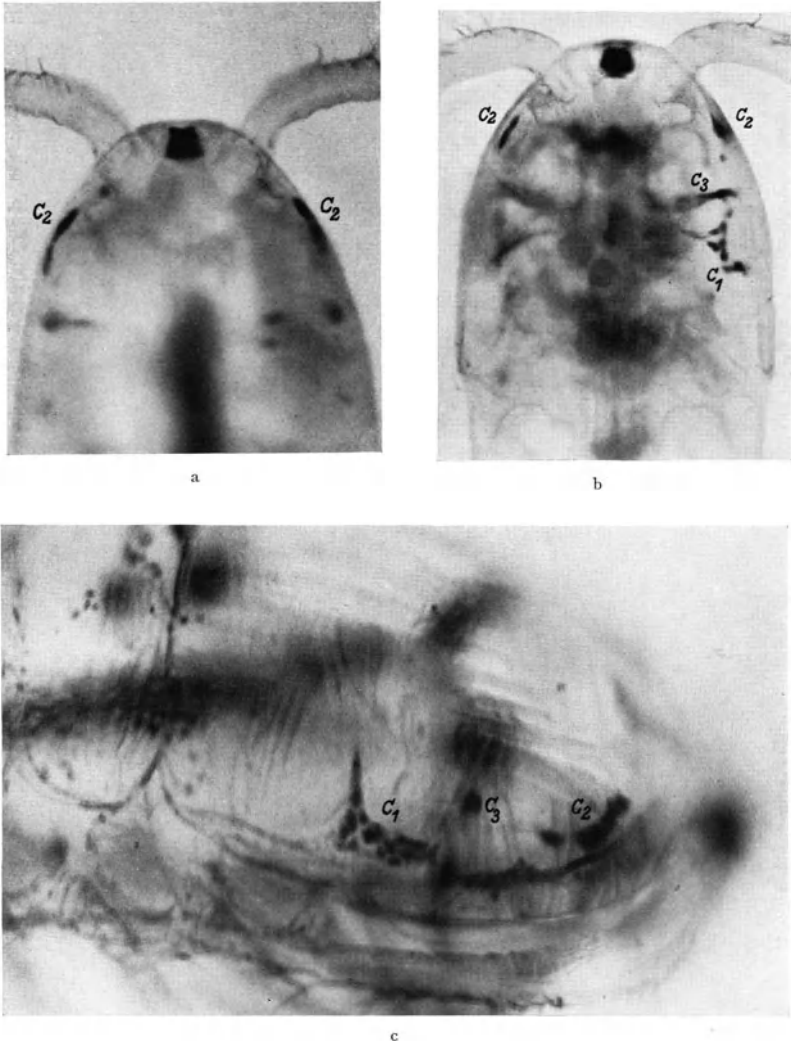


Abb. 6. (Erklärung im Text S. 611.)

benachbarten Körperzellen unterschieden werden kann. Im Sinne früherer Ausführungen (vgl. Kap. I) über vitale Elektivfärbungen als spezifische Leistungen von Zellen, wird man also in dieser Färbung ein typisches Beispiel dafür sehen können, daß erst *der physiologische Charakter*, also eine spezifische und spezialisierte Funktion, Zellen oder

Zellkomplexe sofort aus ihrer Umgebung abhebt und damit diese Funktion (Exkretion, Speicherung) gewissermaßen optisch aufzeigt.

Über ein rudimentäres Cölomsäckchen der *ersten* Maxille vgl. Kap. IX, E.

3. Analyse der Nephridialschleifen von *Daphnia*.

Bis zu den Studien von FISCHEL (1) wurde die Morphologie der Nephridialschleifen von Cladoceren und ebenso anderen Crustaceen auf Grund von Lebendbeobachtungen an ungefärbten Objekten oder an histologischen Präparaten studiert. Die Fülle morphologischer Daten über die Lage, den Verlauf, die Entwicklungsgeschichte und das Ausmaß in der Ausbildung der sehr verschieden geformten Nephridialschleifen kann hier unter Hinweis auf die Arbeiten von LEYDIG (4), CLAUS (6), DOHRN (1) bzw. die zusammenfassenden Darstellungen von GIESBRECHT, BURIAN und MUTH übergangen werden.

Das Verhalten der Nephridialschleifen gegenüber Vitalfarbstoffen hat erstmalig FISCHEL (1) genauer untersucht, wobei er vor allem auf das variable Verhalten einzelner Schleifenteile gegenüber allen von ihm geprüften Vitalfarbstoffen ausdrücklich hinweist. Als Erklärung nimmt er an, daß „offenbar chemische Veränderungen, die diese Drüse bei ihrer Tätigkeit erfährt, entscheidend sind“ (FISCHEL [1], S. 10). Dieser Autor fand weiter, daß bei etwa 20—48stündiger Versuchsdauer recht verschiedene Farbstoffe außer anderen Organen und Geweben von *Daphnia* hin und wieder auch die „Schalendrüse“ färben, doch sollen Methylblau, Neutralrot und Neutralviolett besonders geeignet sein. Es ist im Hinblick auf die hier diskutierten Elektivfärbungen beachtenswert, daß FISCHEL seine sehr zahlreichen Beobachtungen dahin zusammenfaßt:

„Es kann vorkommen, daß die Schalendrüse (= Nephridialschleifen) trotz intensiver Färbung der übrigen Organe nur wenige, sehr kleine Granula enthält, die entweder über die ganze Drüse verstreut oder nur in dem einen oder dem anderen ihrer Schenkel enthalten sind; in anderen Fällen wiederum sind auch bei geringer Färbung der übrigen Organe zahlreiche mehr oder minder große Granula in ihr vorhanden. Diese Granulierung kann auch bloß einen Abschnitt dieser Drüsen betreffen. Endlich kommt es vor, daß die Drüse überhaupt keine Granula, sondern nur eine leichte diffuse Färbung — wiederum zur Gänze oder nur zum Teile — aufweist“ (FISCHEL [1], S. 16).

An diesen Befunden fällt also auf 1. daß es sich um eine *granuläre* Färbung gehandelt hat, die offenbar *im Plasma der Nephridialschleifenzellen* auftrat; 2. daß die schwankenden Ergebnisse besonders bezüglich der Lokalisation auf einzelne Schleifenbezirke zwar keine Regelmäßigkeit erkennen, wohl aber vermuten lassen, daß funktionelle Unterschiede für eine bestimmte Lokalisation entscheidend sein können; 3. vermißt man eine Unterscheidung der Färbung in den Schleifenzellen gegenüber eventuell ebenfalls auftretender Farbstoffablagerung *im Lumen* der Nephridialschleifen.

Ausgehend von diesen Untersuchungen FISCHELS haben GICKLHORN und KELLER (7) schließlich die Differenzierung der Nephridialschleifen von *Daphnia magna* in einzelne Bezirke durchführen können, so daß mit diesen Befunden sämtliche Teile eines wohlausgebildeten gegliederten Nephridiums unterschieden werden können. — In den ersten Untersuchungen wurden besonders Eosin-Azur aus Giemsalösung oder ROMANOWSKIS Farbstoff, und zwar in alten gereiften Lösungen als besonders wirksam gefunden, und erst später hat GICKLHORN (5, 11) auch die Eignung von Alizarin und anderer Oxyanthrachinone zu einer differenzierenden Elektivfärbung der Nephridialschleifen von Cladoceren festgestellt. Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchungen besteht darin, daß *an den vielfach gewundenen Nephridialschleifen vier distinkte Abschnitte* unterschieden werden können, *deren Differenzierung wesentlich von der Reaktion der zur Färbung verwendeten Lösung abhängt.* (Siehe Abb. 7

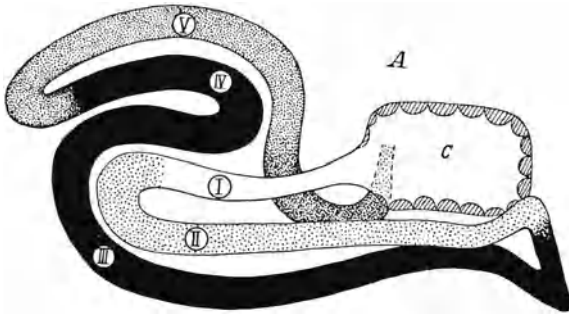


Abb. 7. (Erklärung im Text S. 614.)

und 8.) Bei keiner dieser Färbungen und in keinem einzigen Fall kommt es zu einer Mittfärbung des Cölomsäckchens, dessen Elektivfärbung vorangehend behandelt wurde.

Die Differenzierung der Nephridialschleifen ergibt bei vitaler Elektivfärbung folgendes Bild (siehe Abb. 7):

a) Jener Schleifenteil, der vom Nephrostom bis zur 1. Windung der inneren Schleife reicht, war bisher überhaupt nicht färbbar, gleichgültig ob man eine Färbung im Lumen oder in den Wandzellen erwartet.

b) An diesen Abschnitt schließt sich ein Schleifenbezirk an, welcher dorsal bis in die Höhe des rückenwärts gelegenen Herzens verläuft und hier mit einer engen Schlinge umbiegend wieder ventralwärts zieht. Dieser Abschnitt färbt sich bei relativ stark alkalischer Reaktion der Farbstofflösung streng elektiv, und zwar so, daß der Farbstoff *ausschließlich im Lumen der Schleife* abgeschieden wird. Bei Verwendung von Eosinazur kommt es zu deutlicher Kristallbildung, wobei sogar die oft vielfach durcheinander geschobenen Kristalle die Schleifenzellen

durchstoßen. (Anders liegen die Verhältnisse bei Alizarinfärbungen; vgl. GICKLHORN [II]). (Siehe Abb. 9.)

c) An diesen Schleifen teil schließt sich ein S-förmig gestalteter Abschnitt mit lang ausgezogener unterer Schleife, der bis zur letzten Umbiegung der 2. Schleifenwindung reicht. Eine Färbung dieses Bezirkes gelingt nur bei schwach alkalischer oder annähernd neutraler Reaktion der Farbstofflösung. (Siehe Abb. 7 und 10.)

d) Den Endabschnitt bildet das Stück der Nephridialschlinge bis zum Nephroporus. Eine Färbung ist nur aus saurer Lösung gelungen,

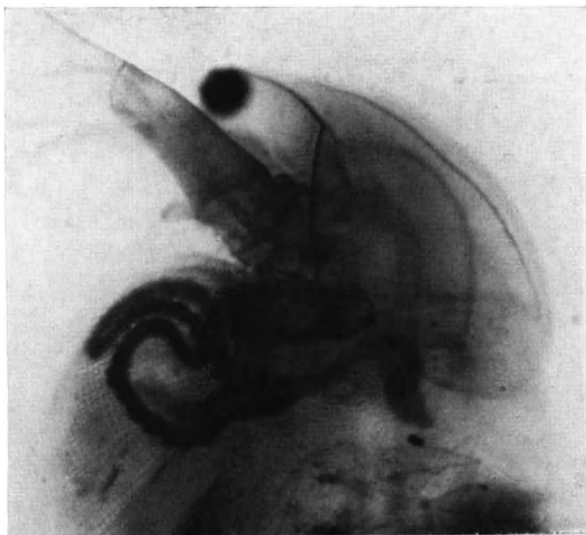


Abb. 8. (Erklärung im Text S. 614.)

wobei aber der optimale Säuregrad je nach dem Versuchsmaterial Schwankungen zeigt und fallweise erst in Versuchsserien bestimmt werden muß.

An diesen Beobachtungen ist also der Nachweis entscheidend, daß *streng elektive Vitalfärbungen mit Sicherheit reproduzierbare Unterschiede an einem Organ aufdecken, das histologisch und cytologisch keinerlei Differenzierung zeigt* und wo die direkte Beobachtung deshalb auch nicht die Annahme funktioneller Differenzen nahelegen würde, die derzeit mit keiner anderen Methode aufgezeigt werden können. Daß diese Differenzierung *nur an lebenden Objekten* auftritt, zeigen Beobachtungen am toten Objekt, an dem eine ähnliche Differenzierung niemals gelingt. Bei ausreichender Übung mit diesen vitalen Färbungen ist es an einem gleichartigen, in seinem physiologischen Verhalten geprüften Material sogar an einem einzelnen Individuum möglich, diese einzelnen Färbungen hintereinander auszuführen, so daß man, beginnend mit Färbungen in

relativ stark alkalischen Lösungen und rechtzeitigem (!) Abbruch des Versuches durch Übertragen des Objektes in Lösungen anderer Reaktion einen Schleifenteil hinter dem anderen darstellen kann und somit ein klares Bild über die Lage und den Verlauf der genannten Nephridialschleife am lebenden Objekt mit aller nur wünschenswerten Schärfe erzielen kann. (Wegen methodischer Fragen bezüglich Ansäuern und Alkalisieren sei auf die Arbeit von GICKLHORN und KELLER (7) und die anschließenden Studien von GICKLHORN [5, 11] verwiesen.)

4. Nephridialschleifen bei Copepoden.

Im Anschluß an die Beobachtungen an *Daphnia magna* hat GICKLHORN (5) *Cyclops strenuus* FISCHER auf die Möglichkeit der Differen-

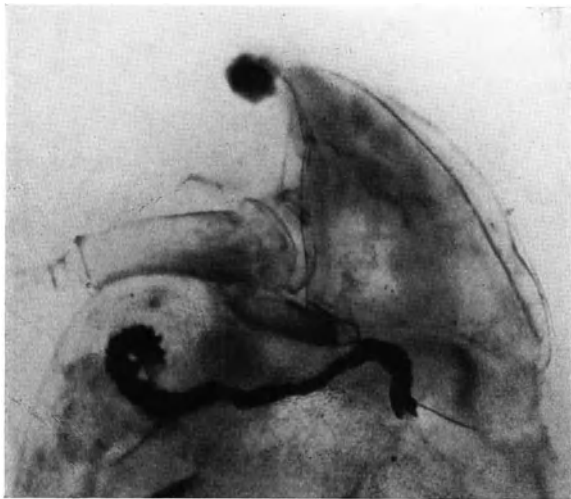


Abb. 9. (Erklärung im Text S. 614.)

zierung einzelner Schleifenbezirke eingehend untersucht, und zwar mit folgenden Ergebnissen:

a) Eine farbenanalytische Differenzierung einzelner Schleifen und Windungen gelingt bei *Cyclops* unter denselben Bedingungen und mit den gleichen Lösungen wie bei *Daphnia*, ein Versuch, der besonders dann eindrucksvoll ist, wenn man *Cyclops* und *Daphnia* gemeinsam aus derselben Lösung färbt.

b) Die relative Lage der einzelnen Schleifenbezirke gegeneinander, beginnend vom Nephrostom bis zum Nephroporus, ist genau dieselbe wie bei den Nephridien von *Daphnia*, gleichgültig ob man aus Lösungen verschiedener Reaktion färbt und dann den Versuch abbricht, oder ob man am selben Individuum alle Schleifenteile durch Succedanfärbung darstellen will.

c) Die Zellen, welche den Schleifenkanal bilden, sind stets frei von Farbstoff, der ausschließlich im Lumen des Schleifenkanals erscheint.

d) Bei Verwendung von Alizarin-Urotropinlösungen erfolgt keine kristalline Farbstoffabscheidung, sondern es kommt zu einer membranartigen Auskleidung mit abgetrenntem Farbstoff, der den Epithelzellen dicht aufliegt.

e) Trotz größter Intensität der Färbung einzelner Nephridialschleifen-teile erfolgt auch hier niemals eine Mitfärbung der in einem früheren Kapitel behandelten Cölomsäckchen (Kap. VI, B 2).

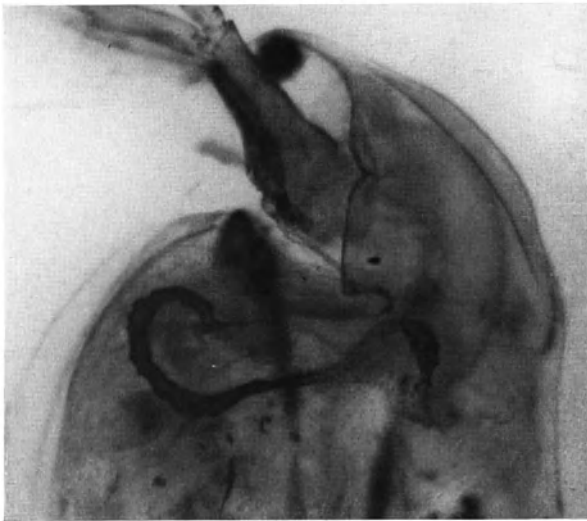


Abb. 10. (Erklärung im Text S. 615.)

Diese Ergebnisse, die wieder nur eine Stichprobe bedeuten, rechtfertigen daher die Behauptung, daß *Nephridien von dem Bau, wie wir ihn bei den Crustaceen finden, ganz allgemein die in Rede stehende Differenzierung zeigen*. Obwohl die mit Hilfe solcher Elektivfärbungen erreichten mikroskopischen Bilde für morphologische Beobachtungen sehr aufschlußreich sind, ist ihre Auswertung in physiologischer Hinsicht doch beachtenswerter (vgl. Kap. VI, B 7).

5. Exkretorisch tätige Zellen (Depuratoren) bei Cladoceren und Pericardialzellen bei Dipteren.

In der Kopfregion der Isopoden und Amphipoden und in der Kiemenregion der Leptostraten, Isopoden, Amphipoden, Decapoden und Stomatopoden kommen zelluläre Elemente vor, welche ausgesprochen athrocytäre Eigenschaften zeigen und deren Darstellung mit Hilfe vitaler Elektivfärbung mit den in Kap. VI, B 1 angegebenen Farbstoffen leicht

gelingt. Ein eindrucksvolles Bild erhält man z. B. an *Gammarus pulex* (Amphipode), bei welchem Objekt auch auffällig wird, daß ausgesprochen *zeitliche Unterschiede* der Farbstoffspeicherung (z. B. von Trypanblau) im Vergleich mit dem Cölomsäckchen der Nephridien nachweisbar sind. Diese färben sich viel früher als jene, und es scheint, als ob die Depuratoren erst dann in Aktion treten, wenn die Cölomsäckchen funktionell überlastet sind.

Als Beispiel der Elektivfärbung von Pericardialzellen sei hier *Corethra plumicornis* genannt. Dieses Objekt ist in seinem Verhalten gegenüber Vitalfarbstoffen längst genau untersucht (vgl. EHRENBERG, weiters METALNIKOFF, NAGEL, ELSNER). Bei intensiver elektiver Farbstoffspeicherung in den Pericardialzellen längs des Rückengefäßes treten diese Elemente sehr scharf hervor, und auf Grund dieser Färbung allein schon ist gezeigt, daß es sich nicht um „Ganglienzellen“ handeln kann, wie seinerzeit DOGIEL meinte, dessen Meinung später in verschiedene Lehrbücher der Physiologie übernommen wurde. Die scharfe Differenzierung ermöglichte es auch, die sonst meist übersehenen, von ELSNER als „Amphipharyngealzellen“ bezeichneten Athrocyten zu finden, die zuerst WIELOVIEJSKI gesehen hat und die damit als ebenfalls exkretorisch tätige Zellen erkannt werden können.

Bemerkenswert ist gerade bei diesen Färbungen, daß die Pericardial- und Amphipharyngealzellen sowohl saure Farbstoffe (Trypanrot, Trypanblau) als auch basische (Naphthylenblau, Vitalblau) speichern, also Farbstoffe, die ihren chemischen Eigenschaften nach und auch in ihrer elektrischen Charakteristik rein wäßriger Lösungen entgegengesetzt sind. Man kann in diesem Fall nur annehmen, daß verschiedene Plasmakolloide an den Umsetzungen beteiligt sind und wird diesen Fall noch näheren speziellen Untersuchungen unterziehen müssen (vgl. dazu Kap. X, B und Kap. XII, ad 3).

6. Die Malpighischen Gefäße.

Über diese Organe liegt eine außerordentlich umfangreiche Literatur vor, und man kann sagen, daß unter sämtlichen Tierklassen die Tracheaten durch die Arbeiten von KOWALEVSKI, BRUNTZ, CUÉNOT u. a. (vgl. EHRENBERG) relativ am öftesten und am besten hinsichtlich der Exkretionsorgane studiert sind. Eine Stellungnahme zu den Ergebnissen und Folgerungen, die man daraufhin gezogen hat, wäre hier unmöglich, doch soll darauf hingewiesen werden, daß nach den neuen Erfahrungen mit *elektiven* Färbungen sich auch wohl regionäre Unterschiede der Farbstoffabscheidung ähnlich wie bei Cladoceren und Copepoden konstatieren lassen werden. Von GICKLHORN (nicht publizierte Versuche) wurden an Larven von *Corethra* und an Tentipedidenlarven gezeigt, daß bei den einfachen MALPIGHISCHEN Gefäßen dieser Formen ein kurzes Ansatzstück vor der Einmündung in den Darm sich überhaupt nicht färben

läßt, daß aber die geschlossenen MALPIGHISCHEN Schläuche aus sauren, stark, bzw. schwach alkalischen Alizarinlösungen sehr kräftige Ablagerungen im Lumen nur bestimmter Abschnitte aufweisen. Obwohl vergleichende Untersuchungen an verschiedenen Typen der MALPIGHISCHEN Gefäße noch durchgeführt werden müssen, scheint es doch heute schon, daß die Reihenfolge der Schleifenabschnitte trotz mangelnder cytologischer Unterschiede eine ähnliche ist wie bei den Crustaceen.

7. Bemerkungen über die Funktionsweise der Nephridien.

Die Ergebnisse der Elektivfärbung der Nephridialschleifen können zunächst ganz eindeutig zeigen, daß ihnen bei der Farbstoffverteilung und Farbstoffabscheidung irgendeine bestimmte *Teilfunktion* zukommen muß. Über die spezielle Funktionsweise ist damit natürlich noch nichts ausgesagt, wenn nicht der Nachweis gelingt, welche Leistungen in den so differenten Abschnitten eigentlich vollbracht werden. Mit den hier mitgeteilten Beobachtungen ist aber schon gezeigt, daß eine der Theorien über die Funktion der Nephridialschleifen der Crustaceen für weitere Diskussion auszuschalten ist, nämlich die Meinung, daß die Nephridialschleifen *keine* andere Funktion hätten, als *passiv* Exkrete nach außen hin abzuleiten (vgl. RICHARD, S. 153). Die konstant lokalisierte Färbung in bestimmten Schleifenteilen und die Möglichkeit einer willkürlichen Änderung des Ortes der Farbstoffablagerung je nach der aktuellen Reaktion der Lösung, wäre bei Annahme dieser Ansicht schlechthin unverständlich. Den Nephridialschleifen hat man ja auch immer wieder einen *aktiven* Anteil bei der Abscheidung unbrauchbarer Stoffwechselprodukte oder körperfremder Stoffe zugeschrieben, wobei man nur verschiedener Meinung darüber war, welcher Art diese Leistung ist und wo man sie zu lokalisieren hätte. Schon WEISMANN und GROBBEN (2) haben folgende Meinung vertreten: „Dieses (= Harnkanälchen) . . . ist funktionell mit den Tubulis contortis der Wirbeltiere zu vergleichen . . . Man wird demnach annehmen können, daß in den Wänden des Endsäckchens des Nephridiums wie in den MALPIGHISCHEN Kapseln der Vertebratenniere eine Absonderung von hauptsächlich Wasser stattfindet, während die *Abscheidung der Harnbestandteile* aus dem Blute durch die *Harnkanälchen* erfolgt“ (GROBBEN [2], S. 14—15).

BURIAN und MUTH, welche sämtliche bis 1922 vorliegenden, physiologisch orientierten Arbeiten über die Nephridien der Crustaceen zusammenfassen, vertreten folgende Meinung:

„Ein weitgehender Vergleich von Wirbeltier- und Crustaceenemunktorium ist aber nicht mehr haltbar . . . und bei den Krebsen sind alle Emunktorienteile gleichermaßen für Vehikelbildung und spezifische Exkretangabe eingerichtet, bzw. eine Scheidung zwischen diesen beiden Teilprozessen hat überhaupt nicht stattgefunden“ (BURIAN und MUTH, S. 673).

An anderer Stelle sind diese Autoren der Meinung, daß „im Nephridialkanal, wie immer er im übrigen ausgebildet sei, der *Transport der Exkretflüssigkeit* innerhalb der Zellen meist sehr lebhaft und durchaus einsinnig *von der Basis nach der Lumenfläche* zu gerichtet ist . . . Die Abgabe dieser Flüssigkeit . . . erfolgt gewöhnlich nach starker Verdünnung der Alveolenwand durch Abstoßung oder Platzen einzelner Saumvakuolen“ (S. 659), und außerdem stehen „den histophysiologischen Unterschieden zwischen den beiden Emunktorienabschnitten auch chemisch-physiologische Differenzen zur Seite . . . Der *Inhalt des Nephridialkanals* reagiert *neutral*“ (S. 689)¹.

Wenn wir von der *Lokalisierung* einzelner Teilphasen der Harnbereitung in bestimmten Abschnitten der Nephridialschleifen zunächst absehen wollen, dann kommt in erster Linie die Frage zur Entscheidung, ob eine *Exkretion (Sekretion)* oder eine *Resorption* vorliegt. Diese Frage bleibt natürlich auch dann bestehen, wenn man die weitere daran schließt, ob nur Wasser oder auch andere Harnbestandteile (Salze, organische Säuren, Abbauprodukte des Stoffwechsels) ausgeschieden werden, bzw. durch eine *selektive Rückresorption* nur teilweise ausgeschieden oder neuerlich in den Kreislauf einbezogen werden. Diese Frage deckt sich mit der, in welchem Sinne eine so auffällige *gerichtete Permeabilität der Nephridialschleifenzellen* wirksam ist.

Es ist klar, daß eine Entscheidung dieser alternativen Fragen durch mikroskopische Beobachtung bereits *abgeschlossener* Bilder einer Vitalfärbung *nicht* getroffen werden kann, daß sich aber bei kontinuierlichem Verfolgen einer elektiven Vitalfärbung doch Anhaltspunkte gewinnen lassen müssen, welche plausibler im Sinne einer Exkretion (Sekretion) oder im Sinne einer Rückresorption gedeutet werden können. Die Untersuchungen von GICKLHORN (II) bei Verwendung von Alizarinlösungen können nun ganz im Sinn einer Rückresorption von Wasser, bzw. Salzen in bestimmten Schleifenabschnitten der Crustaceennephridien gedeutet werden. Zugunsten dieser Deutung spricht vor allem die Beobachtung, daß die Farbstoffabscheidung in Form einer zarten Membran erfolgt, welche den Zellen des Nephridialkanals innen *dicht* anliegt, etwa ähnlich einem Filterrückstand auf einem Filter. Man kann nun bei kontinuierlicher Beobachtung feststellen, daß zunächst ein außerordentlich feiner Niederschlag im Kanallumen entsteht, der sich erst später den Zellwänden anlegt. Irgendwelche Vorstufen der Farbstoffabscheidung, gleichgültig ob sie geformt oder in kleinen Vakuolen der Kanalwandzellen in flüssigem Zustand auftreten würden, sind in keinem Fall zu beobachten gewesen. Nimmt man dazu die weiteren Beobachtungen über Rückresorption in den Tubuli contorti der Wirbeltierniere (vgl. ELLINGER, ELLINGER und HIRTH [1, 2]), die unter bestimmten Bedin-

¹ Die Wortfolge ist geändert, da mit dem Zitat nur der Sinn wiedergegeben sein soll.

gungen der Untersuchung direkt gesehen werden kann, so ist die Deutung der mikroskopischen Bilder im Sinne einer erfolgten Rückresorption naheliegender als jede andere Annahme.

Je mehr die Untersuchungen der Physiologie der Emunktorien Wirbelloser ausgebaut werden, desto deutlicher tritt auch hervor, daß in prinzipiellen Punkten durch alle Metazoenklassen hindurch ein gemeinsames Prinzip vorliegt, und daß die Ablehnung eines Vergleiches zwischen Wirbeltier- und Crustaceenemunktorium nicht berechtigt ist. Wenn Verschiedenheiten in verschiedenen Tierklassen und Ordnungen bestehen und wenn im Sinne entwicklungsgeschichtlicher Anschauungen zunehmende Differenzierungen oder spezielle Modifikationen stattgefunden haben, so beziehen sich doch jeweilige Verschiedenheiten in der Regel nur auf verschiedenartige Gliederung der Teile eines Exkretionsorgans oder auf verschieden mächtige Ausbildung, eventuell auch Neubildung von Hilfsapparaten. Soweit bisher Analysen mit Hilfe vitaler Elektivfärbungen vorliegen, sprechen sie zugunsten der Anschauung, die bereits einleitend im Anschluß an BURIAN betont wurde und die KELLER (2) mit anderen Worten dahin zusammenfaßt, daß „der Unterschied zwischen Nephridien bei Wirbellosen und den Nieren der Wirbeltiere auf unwesentliche äußere Details zusammenschrumpft und der Mechanismus der Exkretionsorgane der niederen und der höchststehenden Tiere sich als im Wesen identisch darstellt“ (KELLER [2], S. 379).

Dieser hier vornehmlich nach Beobachtungen mit vitalen Elektivfärbungen abgeleitete Standpunkt muß deshalb scharf betont werden, weil eine sehr große Anzahl von Arbeiten über Nephridien Wirbelloser unter Verwendung der Methoden vitaler nicht elektiver Färbungen zu Ergebnissen führten, auf welche sich die Meinung stützt, daß bei verschiedenen Tierformen doch in grundsätzlichen Dingen Unterschiede bestehen. — Das tritt z. B. sehr klar) aus den Ausführungen von v. BUDDENBROCK hervor, der unter Hinweis auf eben diese Arbeiten folgendes sagt: „Was die Leistung der Schleifenkanäle und ihrer Homologa anlangt, so erscheint es bei dem großen Mangel entscheidender Experimente erforderlich, zunächst das kennenzulernen, was sich aus der einfachen Betrachtung des anatomischen Baues der Nephridialorgane ergibt. Summarisch läßt sich behaupten, daß hier sehr viele Tatsachen für eine sekretive Absonderung sprechen“ (v. BUDDENBROCK, S. 729).

Demgegenüber heißt es aber auch: „Zum Schlusse . . . seien noch einige Gesichtspunkte hervorgehoben, die für eine Resorption der Nephridien wirbelloser Tiere sprechen. In erster Linie kommen hier die Formen in Betracht, die noch einen langen Schleifenkanal besitzen, vornehmlich also die Anneliden. Auffällig ist hier vor allem die außerordentlich verschiedene Entwicklung der äußeren und inneren Oberfläche des Organs. Die äußere, also die Begrenzung nach der Leibeshöhle zu, ist häufig minimal gehalten, die innere hingegen, der Kanal, ist mitunter von enormer Länge“ (v. BUDDENBROCK, S. 733).

Für beide Ansichten kann v. BUDDENBROCK aus der Literatur Beispiele anführen, die er selber aber schließlich zutreffend folgendermaßen beurteilt: „Wer indessen weiß, wie verschieden die Beurteilung solcher Bilder bei den Wirbeltieren gewesen ist, wird kaum geneigt sein, das bisher Beobachtete als einen schlüssigen Beweis für Resorption anzusehen“ (S. 733).

Ganz das Gleiche kann man aber auch für die Beispiele behaupten, welche auf Grund vitaler Färbungen — und nur diese wollen wir ja hier berücksichtigen — auf eine Sekretion in den Nephridialschleifen schließen lassen. Es ist auch keineswegs ausgeschlossen, daß eine Wasser- und Salzresorption nicht doch zugleich mit einer Sekretion *anderer* Substanzen in denselben Kanälchen stattfindet. — Es ist bisher nicht mit der nötigen Schärfe auseinandergehalten worden, ob die Färbungen im Lumen der Schleifen auftraten, ob sie diffus und nur vorübergehend in den Kanalwandzellen erfolgten oder distinkt granulär eine Farbstoffablagerung in den Zellen der Nephridialschleifen auftrat. Diese verschiedenen Formen müssen im Hinblick auf ihr Zustandekommen ganz verschieden beurteilt werden, und es wäre bei dem gegenwärtigen Stand übereilt, weitgreifende Folgerungen mit Rücksicht auf die Funktionsweise, bzw. einzelne ihrer Phasen zu ziehen. Man kann aber mit Recht erwarten, daß eine systematische Durcharbeitung im Sinne der Ziele elektiver Vitalfärbungen weitgehend Aufklärung bringen kann, auch in jenen Fällen, die heute nur unbegründet als ausreichend untersucht hingestellt werden könnten.

8. Weitere Bemerkungen über die Funktionsweise der Nephridien.

Mit der Erkenntnis, daß beim Exkretionsprozeß Sekretion und Resorption immer gekoppelt vorkommen und — wie im vorangehenden gezeigt — sogar auf verschiedene Teile des Cölomsäckchens einerseits und der ableitenden Schleifen andererseits verteilt sind, ist natürlich noch nicht die Frage beantwortet, *welche Kräfte bei der Arbeit der Nephridien wirksam und welche Phasen von besonderer Wichtigkeit sind*. Die Harnbereitung durch Exkretionsorgane ist ja mit einer ausgesprochenen Konzentrationsarbeit verknüpft, die insbesondere bei den *typischen* „Harnstoffen“ (z. B. Harnstoff, Harnsäure usw.) auffällt. Die Konzentration einzelner normalerweise im Harn vorkommender Stoffe, verglichen mit ihrer Konzentration in normalen Körperkräften, kann unter Umständen bis zum 50fachen Betrag verschieden sein. Diese merkwürdigen Verhältnisse bei den Exkretionsorganen waren es ja, welche HÖBER dazu veranlaßten, eine „physiologische Permeabilität“ von einer „rein physikalischen Permeabilität“ abzusondern, eine Unterscheidung, mit der aber wenig gewonnen ist.

Sicher ist nur, daß der gesamte Exkretionsvorgang innig mit dem Leben der Zelle, bzw. des ganzen Organismus verknüpft ist. Trotzdem rein mechanische Vorgänge, wie Diffusion, Filtration, Osmose usw. sicherlich mit einer Rolle spielen, ist es doch schon wegen der auffallenden qualitativen und quantitativen Unterschiede der abgegebenen Stoffe im Vergleich mit den Körperflüssigkeiten — die ja das Ausgangsmaterial liefern — ausgeschlossen, mit mechanischen Faktoren allein eine Theorie des Exkretionsvorganges zu begründen. Sowohl bei der Sekretion als auch bei der Resorption von Stoffen sehen wir Leistungen einer ausgesprochen *gerichteten* Permeabilität, ohne daß wir über die treibenden Kräfte heute im klaren wären. Nach KELLER (2) sprechen aber so viele

Umstände dafür, daß man elektrische Kräfte, eventuell Ströme (Lokalströmchen) sowohl der Zellen als auch an den Grenzen gegen die Körperflüssigkeiten hin als eine der wichtigsten Triebkräfte ansprechen kann, so daß Elektroosmose bei der Harnbereitung insbesondere in den Phasen der Rückresorption von Wasser und Salzen ein wesentlicher Faktor wäre. Diese Arbeitshypothese wäre dadurch zu stützen, daß man für möglichst viele morphologische Typen von Exkretionsorganen differenzierende elektive Vitalfärbungen ausführt und ergänzend statische Potentialmessungen vornimmt. Da aber dieser Gesichtspunkt in Studien zur Physiologie der Exkretionsorgane *bisher* viel zu wenig beachtet wurde, und derzeit keine ausreichenden *ad hoc* (!) angestellten Beobachtungen vorliegen, so sprechen die Resultate der verschiedenen, heute diskutierten Arbeiten teils für, teils gegen diese Ansicht.

9. Ökologisches über die Nephridialorgane bei Crustaceen.

Vergleichende aufschlußreiche Studien in dieser Hinsicht fehlen derzeit, besonders insofern, als vitale Elektivfärbungen einen ähnlichen Anhaltspunkt geben könnten wie bei den Respirationsepithelien, bzw. die Korrelation zwischen Kiemen und Nackenschild. Daß sich aber Studien in dieser Hinsicht lohnen würden, geht aus einigen schon frühzeitig gemachten Beobachtungen hervor. So hat GROBBEN (2) darauf hingewiesen, daß die *relative Länge und Mächtigkeit der Nephridialschleifen bei Süßwasserformen* in auffallendem Gegensatz zu den zwar ebenfalls deutlich ausgebildeten, meist aber viel kürzeren Schleifen und ihren Windungen bei *marinen Crustaceen* steht. Es scheint zwar dieser Gegensatz nicht durchgehends zu bestehen, doch wäre vom Standpunkt der früher hier ausgeführten Anschauungen der Sachverhalt plausibel zu erklären: Der Süßwasserorganismus muß, um die Konstanz der Zusammensetzung seines Blutes, bzw. Leibeshöhlenflüssigkeit zu wahren, mit lebenswichtigen Salzen sparsamer umgehen, als marine Formen. Man wird da in erster Linie an das NaCl denken müssen. Für den im Seewasser lebenden Organismus wäre insbesondere die rationelle Verwertung von NaCl keine so wichtige Aufgabe, wenn man diese teleologisch gefaßte Formulierung eines *physiologischen* Problems überhaupt gelten lassen will.

Weitere Diskussionen über die Morphologie und Physiologie der Exkretionsorgane sind hier gegenstandslos, da das erforderliche Material erst erarbeitet werden muß, wenn Ergebnisse der vitalen Elektivfärbung als Argument für oder gegen bestimmte Ansichten vorgebracht werden sollen.

VII. Elektivfärbungen von Chemorezeptoren.

Allgemeines. Als drittes Beispiel sei hier mit einiger Vollständigkeit die Elektivfärbung der Chemorezeptoren, besonders von Cladoceren behandelt, wobei sich einige neue charakteristische Merkmale vitaler Elektivfärbungen und ebenso andere als bisher behandelte Beziehungen zu allgemein biologisch beachtenswerten Fragen herstellen lassen. Voreilend sei gleich erwähnt, daß gerade dieses Beispiel für die Diskussion des Begriffes Vitalfärbung instruktiv ist. Weiters läßt sich zeigen, daß

es gelingt, funktionell und histologisch verschiedene Elemente, welche am Aufbau eines Sinnesorgans beteiligt sind, einzeln darzustellen. Auffallende Beziehungen zu physiologischen und ökologischen Problemen sind ad Chemorezeptoren ebenso vorhanden wie bei den Atmungs- bzw. Exkretionsorganen.

A. Die Riechstäbchen der Cladoceren.

Diese für die ganze Gruppe wohl gleichmäßig gebauten Organe sind wiederholt Gegenstand eingehender Studien gewesen, deren wichtigste Befunde in den Arbeiten von CLAUS (6, 7), CUNNINGTON, IMHOF, JOURDAIN, KRAEPELIN, LEDER (1), LEYDIG (1), NAGEL, RETZIUS (1, 2), SCOUREFIELD, WEISMANN (1), ferner GIESBRECHT, GERSTÄCKER und ORTMANN nachgesehen werden können. Die ausführlichste Studie, die für uns in Betracht kommt, hat SCOUREFIELD geliefert.

Die Riechstäbchen der Cladoceren liegen bekanntlich an den ersten Antennen, die beim Weibchen von *Daphnia* nur stummelförmig ausgebildet sind und teilweise vom Rostrum überdacht werden. Die Zahl der Riechkolben ist für einzelne Gattungen und die größeren Abteilungen konstant, doch ist die Größe bei den Geschlechtern oft auffallend verschieden (*Leptodora* als typisches Beispiel). Der Bau der Chemorezeptoren ist aber recht einheitlich, und zwar ist für alle Fälle typisch folgende Gliederung:

a) Ein hyaliner „Endstab“, mit einer sehr zarten Cuticula, die direkt mit dem Medium in Berührung ist.

b) Ein eigenartiger, stark lichtbrechender Teil am Stabende, welcher in allen Arbeiten als chitinöser strukturloser „Knopf“ bezeichnet wird.

c) Eine relativ stark lichtbrechende Verdickung an jener Stelle des Endstabes, wo dieser von der 1. Antenne absteht.

d) Ein an diese verdickte Stelle sich anschließender „Innenstab“, der meist nicht unmittelbar bei Beobachtung lebender ungefärbter Objekte kenntlich ist.

e) Sinneszellen, welche zum sogenannten „Riechganglion“ zusammengelagert sind und eine distale Faser in den Endstab senden, während die proximale Faser dieser stets bipolaren Sinnesnervenzellen an einer kleinen Vorwölbung in das Gehirn einmündet und hier mit anderen Nervenzellen in Verbindung tritt.

f) Zwischen den Sinnesnervenzellen liegende, hin und wieder stärker lichtbrechende Ballen einer zähflüssigen Masse, welche in innigem Kontakt mit den Innenstäben (= Basalstücken) der Riechstäbchen steht.

Bei jeder Häutung werden die neugebildeten chitinösen Endstäbe aus der Exuvie ähnlich wie ein Finger aus einem Handschuh herausgezogen.

Am einfachsten gelingt eine *Elektivfärbung der Endstäbe*, die bei Anwendung von Farbstoffen der Benzidin-Azoreihe (Kongorot, Kongorubin, Benzopurpurin, Azoblau, Benzoazurin, Diaminblau, Rosazurin) auch zu den sichersten und leichtesten Elektivfärbungen an Cladoceren gehört. Die Ergebnisse einer solchen Färbung haben GICKLHORN u. KELLER (4) folgendermaßen zusammengefaßt:

Schon wenige Sekunden nach dem Übertragen von *Daphnia magna* in Lösungen von Kongorot (5‰) beginnt eine an Intensität rasch

zunehmende Färbung der Endstäbe, welche streng elektiv nur an den Riechstäbchen angreift. Bei langer Versuchsdauer oder bei Anwendung höherer Konzentrationen färbt sich auch die peritrophische Membran des Darmes, aber nur dann, wenn sie von den Epithelzellen als ihren Bildungsstätten bereits losgelöst ist. Die Färbung der Riechstäbchen ist von einer außerordentlichen Empfindlichkeit und gelingt mit Sicherheit noch in Farbstofflösungen von millionenfacher Verdünnung, also Lösungen, welche vollkommen farblos scheinen.

Die Färbung selbst ist ausschließlich auf die Cuticula, also die Membranen der Endstäbe beschränkt, ist hier stets diffus und von leuchtend rotem Farbenton bei Anwendung von Kongorot. Trotz dieser Speicherung sind die Indikatoreigenschaften erhalten, d. h. bei Zusatz von Säuren tritt sofort Blaufärbung ein. Diese Probe zeigt, daß irgendwelche feste chemische Bindung nicht stattgefunden haben kann.

Die streng lokalisierte Farbstoffspeicherung an den Endstäben ist deshalb überraschend, weil die ebenso zarte Cuticula der unmittelbar benachbarten „Primärborste“ (GROBBEN [I]), die als Tastborste angesprochen wird, und die ebenso dünnen Cuticulapartien der Kiemen-säckchen, des inneren Mantelepithels usw. in keinem Fall Farbstoff annehmen.

Von den Endstäben aus schreitet die Färbung — immer auf Teile des Chemorezeptors lokalisiert — langsam ins Innere des Tieres fort, so daß schließlich auch die Basalstäbe und ebenso die früher erwähnten lichtbrechenden Ballen im Riechganglion in stets zunehmendem Maße Farbstoff speichern. Ist dieser Moment der Färbung erreicht, so bleibt das Bild selbst bei tagelanger Versuchsdauer stabil, falls es nicht während dieser Zeit zu einer Häutung kommt. In diesem Fall tritt nämlich schon zu einer Zeit, ehe noch das Abheben der Exuvie mikroskopisch bemerkbar ist, eine immer kräftiger werdende Färbung auch des Panzers auf, die schließlich an abgestreiften Exuvien außerordentlich intensiv ist.

An frisch gehäuteten Tieren, die nach Färbung der Riechstäbchen in Wasser vom Standort übertragen werden, sieht man, daß die neu gebildeten Endstäbe vollkommen farblos sind. Überraschenderweise sind diese Neubildungen auch einige Zeit nach dem Abstreifen der Exuvie entweder überhaupt nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß einer elektiven Farbstoffspeicherung zugänglich.

Wenn man zur Färbung frisch getötete Tiere verwendet, so bleibt jede elektive, für das lebende Objekt so charakteristische lokalisierte Farbstoffspeicherung aus.

Von GICKLHORN und KELLER (4) wurde weiter gezeigt, daß eine große Anzahl von Farbstoffen der verschiedensten chemischen Klassen für die Elektivfärbung der Endstäbe geeignet ist, wenn auch Farbstoffe der Benzidin-Azoreihe oder ihrer Salzfarben bezüglich Schnelligkeit und Schärfe der elektiven Färbung an erster Stelle stehen. Alle diese Farb-

stoffe werden in der Regel in der Farbe der Lösung gespeichert, während Vertreter anderer Farbstoffgruppen, besonders solche der Rosanilinreihe, wenigstens anfangs als farblose Carbinole eingelagert werden, die aber nach Zusatz von Säure zur gefärbten Verbindung wieder regeneriert werden können. Dabei ist die Farbstoffspeicherung genau so lokalisiert und, wenigstens bei kurzer Versuchsdauer, genau so elektiv. (Die Diskussion einiger hier erwähnter Beobachtungen siehe Kap. VII, E.)

Im Verlauf der ausgedehnten und vielfach variierten Versuche gelang es nun GICKLHORN und KELLER (4), eine Reihe von Farbstoffen zu finden, welche unter den gleichen Lösungs- und Färbbedingungen wie die früher genannten Farbstoffe eine streng *elektive Färbung ausschließlich der Ansatzstelle¹ der Endstäbe in der Antenne* bewirken, wenn die Färbungen aus entsprechend verdünnten Lösungen vorgenommen werden. Besonders geeignete Farbstoffe sind: Rhodamin, Brillantrot, Brillantpurpur, Safranin, Malachitgrün und Anilingrün. (Andere müssen in der Originalarbeit eingesehen werden.) Diese Elektivfärbungen greifen auch bei längerer Versuchsdauer nicht auf die Endstäbe bei *Daphnia* über, von denen bei *Daphnia* 9 ausgebildet sind, die im Kreis um einen zentralen Riechstab angeordnet sind.

Bei günstiger Lage konnte an *Daphnia* sogar eine bisher unbekannte Einzelheit des Baues dieser verdickten Ansatzstelle aufgedeckt werden. Drei Septen bewirken nämlich eine Fächerung, so daß die zutretende distale Nervenfasern an dieser Stelle in drei feine Fibrillen aufsplittet, die getrennt bis zum äußersten Ende des Endstabes vortreten. (Wegen des homologen Teiles bei anderen Crustaceen vgl. Kap. C.)

Es gelang weiters, die neun *Sinnesnervenzellen* von *Daphnia magna* mit den Leukoverbindungen von Methylenblau, Toluidinblau, Azur, Brillantcresylblau, Neublau u. a. so elektiv zu färben, daß ausschließlich diese nervösen Elemente am sonst nicht gefärbten Tier hervortraten. (Es müssen dazu Leukoverbindungen verwendet werden, da bei Färbung mit der gleichen nicht reduzierten Farbstofflösung sonst eine granuläre Farbstoffablagerung erfolgt.) Diese Nervenfärbung, bei welcher der Kern farblos bleibt und die vollkommen diffus das Protoplasma durchtränkt, ist trotz aller Intensität der Färbung recht labil und verschwindet bereits nach 1—3 Minuten, wenn das Tier mit einem größeren Deckglas bedeckt wird, also rasch bei Sauerstoffmangel eine Reduktion des eingelagerten Farbstoffes erfolgt. Bei neuerlichem Sauerstoffzutritt kehrt jedoch die Färbung in ebenso kurzer Zeit wieder. (Weitere Diskussion dieser Befunde siehe Kap. VIII, 5 b.)

Bei entsprechender Übung und Erfahrung gelingt es aber auch, die Nervenfärbung derart auszuführen, daß die Sinnesnervenzellen selbst

¹ In der erwähnten Arbeit wird der Ausdruck „Gelenk“ verwendet, was mißverständlich ist und hier korrigiert wird.

nicht betroffen werden, sondern ausschließlich *eine Gruppe von Zellen, welche bereits im Gehirn liegt* und, wie aus anderen Beobachtungen hervorging, von den aufgesplitterten Endbäumchen der proximalen Sinnesnervenfasern umspinnen werden. Es ist vorläufig unentschieden, ob es sich um Schaltzellen oder ähnliche Bildungen handelt, sicher ist jedoch ihre Natur als Nervelemente, da von diesen Zellen weg auch Fasern in Verbindung mit anderen Hirnpartien gelegentlich beobachtet wurden.

Weitere Einzelheiten sind hier gegenstandslos, doch soll ergänzend erwähnt sein, daß sich diese Elektivfärbungen sowohl einzeln als auch an einem einzigen Individuum kombiniert ausführen lassen, ähnlich wie bei den Nephridialschleifen. Es können also die verschiedenen Elemente, welche einen Chemorezeptor als funktionelle Einheit aufbauen und die verschiedenen Geweben angehören, getrennt studiert werden.

B. Die Riechstäbchen anderer Cladoceren und der Euphyllopoden.

Außer *Daphnia magna* wurden im Verlaufe weiterer Beobachtungen noch folgende Formen geprüft: *Daphnia longispina* und *D. pulex*, *Ceriodaphnia reticulata*, *Chydorus sphaericus*, *Scapholebris mucronata*, *Pteracantha* sp., *Latona* sp., *Smococephalus vetulus*, *Bosmina longirostris*, *Eurycerus lamellatus*, *Leptodora Kindtii*, *Polyphemus pediculus*, *Moina longirostris*, *Acantholebris curvirostris*. Die Befunde sind durchaus gleichsinnig mit denen an *Daphnia magna*. Von den geprüften Formen hat bekanntlich *Moina* die kürzesten Endstäbe, während *Acantholebris*, relativ zur Ausbildung der Antenne und Körpergröße genommen, die längsten bei Cladoceren bekannten Endstäbchen der Chemorezeptoren aufweist.

Für *Triops cancriformis* hat SEIFERT die Färbung mit Kongorot angewendet.

C. Die Riechstäbchen bei Copepoden, Isopoden und Amphipoden.

In Stichproben wurden von GICKLHORN und KELLER (4) weiters *Asellus aquaticus*, *Gammarus pulex* und *Cyclops strenuus* FISCHER geprüft, die, wie erwartet, unter den gleichen Färbebedingungen mit den gleichen Farbstoffen einer Elektivfärbung ebenso zugänglich sind wie Cladoceren. Bei *Cyclops strenuus* tragen die Männchen bekanntlich an der Beugeseite der zu einem Greiforgan im Dienste der Begattung umgewandelten 1. Antenne isoliert abstehende Riechkolben, die man bei günstiger Lage recht gut sehen kann, die aber nach Färbung mit Kongorot einerseits und Rhodamin andererseits so auffallend gefärbt werden können, daß ein Übersehen ausgeschlossen ist. Ebenso gelingt eine klare Nervenfärbung ihrer bipolaren Sinnesnervenzelle mit Leukomethylenblau oder reduziertem Azur, bzw. Toluidinblau oder Vitalblau. Wie scharf differenzierend an Copepoden die Färbung ausfällt, geht am besten aus der Tatsache hervor, daß der *einzig*e Riechkolben, den das Weibchen von *Cyclops strenuus* FISCHER am 12. Glied der Antenne neben den Tastborsten stehend besitzt, sofort durch die Elektivfärbung auffallend

wird, während keine einzige der zahlreichen Tastborsten, sofern sie ungeschädigt sind, gefärbt wird. Diesen einen Riechkolben der Weibchen von *Cyclops strenuus* F. hatte wohl CLAUS (7) schon in seinen grundlegenden Beobachtungen über die freilebenden Copepoden erwähnt, doch wurde er späterhin meist übersehen.

Ein gleichsinniges Ergebnis reiner Elektivfärbungen wurde an *Asellus aquaticus* und *Asellus cavaticus*, ferner an *Gammarus pulex* und *Diaptomus castor* erzielt, wobei in jedem Fall der Endstab, die verdickte Stelle als Übergangspartie, der Innenstab und die nervösen Elemente mit gleicher Sicherheit dargestellt werden konnten. Auffallend ist bei den genannten Copepoden, Isopoden und Amphipoden die Erscheinung, daß die verdickte Stelle der Riechkolben nicht so kurz ist wie bei Cladoceren, sondern lang ausgezogen und der eigentliche Endstab scharf von dieser relativ geringen Verdickung sich abhebt. Eine Elektivfärbung mit Kongorot einerseits und Rhodamin andererseits zeigt dann deutlich die Scheidung der Riechkolben in die zwei Partien, die also beide frei in das Medium hineinragen.

Bei diesen Beobachtungen konnte auch eine irrtümliche Angabe von ESTERLY berichtigt werden, dem es an fixierten, mit Hämatoxylin gefärbten Präparaten und mit Methylenblau bei Vitalfärbungen von *Diaptomus* nicht gelungen war, Sinnesnervenzellen in den Antennen einwandfrei nachzuweisen und der vermeinte, eine von VOM RATH gemachte Beobachtung damit widerlegt zu haben. VOM RATH hat die abstehenden, „Tasthaare“ auf Grund gelungener Nervenfärbungen zutreffend als Sinneshaare angesprochen.

D. Die Genitalnäpfe der Hydracarin.

Daß diese Organe, die für die ganze Gruppe der Milben (*Acarina*) von besonderer Wichtigkeit für die Systematik sind, auf Grund vitaler Elektivfärbungen als Chemorezeptoren gedeutet werden müssen, hat HALÍK in ausgedehnten Untersuchungen zeigen können. Diese Studien können wir auch als ein Beispiel dafür anführen, daß Tierformen ganz anderer Organisation als Cladoceren nach den gleichen Gesichtspunkten und mit den gleichen Methoden erfolgreich einer farbenanalytischen Differenzierung unterzogen werden können, vorausgesetzt, daß der betreffende Beobachter das Objekt in seiner Morphologie und Biologie gründlich kennt und sich für die ersten Studien auch die geeignetste Form auswählt. An *Unionicola crassipes* O. F. MÜLL und *Piona coccinea* C. L. KOCH wurden von HALÍK erstmalig Vitalfärbungen bei Hydracarin in systematischen Versuchsreihen ausgeführt und schließlich auch auf andere Formen ausgedehnt. Da hier nur die Genitalnäpfe und ihr Verhalten bei Elektivfärbungen interessiert, können aus den Beobachtungen von HALÍK nur die einschlägigen Befunde kurz referierend vorgebracht werden.

Auch hier ist es lehrreich, kurz jene Meinungen über den Bau und die Funktion dieser Organe, die für die Bestimmung und Unterscheidung der Gattungen und Arten wichtig sind und für die außerdem eine beträchtliche Anzahl von synonymen Bezeichnungen vorliegen, aufzuzählen und damit das Ergebnis der Vitalfärbung zu vergleichen (vgl. HALÍK [3], S. 229). Nach diesem Autor, der aus der gesamten Spezialliteratur alle hier in Betracht kommenden Meinungen zusammenstellte, wurden die Genitalnäpfe gedeutet als:

1. *Hautporen* ohne besondere Angabe der Funktion (KRAMER).
2. *Ansatzstellen der Muskulatur* (SCHAUB), und zwar bei *Hydryphantas* C. L. KOCH bloß für das 1. und 3. Napfpaar angenommen.
3. *Organe mit Haft- oder Saugfunktion* (CLAPARÈDE, SCHAUB [5]). Nach CLAPARÈDE sollen die Genitalnäpfe „Bläschen“ sein, die beim Saugen angeblich herausgestülpt werden; nach SCHAUB soll mit dem 2. Napfpaar bei *Hydryphantas* die Fixierung der Lage zwischen Männchen und Weibchen bei der Begattung hergestellt werden.
4. *Organe mit mechanischer Funktion* (THON [1, 2]), wobei durch einen Druck der inneren Näpfe das Öffnen der Genitalöffnung hervorgerufen werden soll.
5. *Drüsen* (POLLOCK) mit einem eigenen Ausführungsgang; demgegenüber betont NORDENSKIÖLD, daß ein Sekret unbekannter Natur durch ein Chitinhäutchen diffundiert. THON (2) vermutete von diesem Sekret, daß es vielleicht in gewissen Fällen als Klebstoff für Befestigung der Eier dienen soll.
6. *Sinnesorgane*. HALLER vergleicht sie mit den *Gehörorganen* von *Dytiscus*, während MICHAEL nur „den Eindruck eines Sinnesorgans“ betont. THON (1, 2), der sie auch als Erechthästhäten bezeichnet, nimmt an, daß es *Organe im Dienste des sexuellen Empfindens* sind, während LUNBLAD sie bestimmt als *Sinnesorgane unbekannter Funktion* anspricht.
7. *Narben nach ausgefallenen Härchen*, speziell bei *Eylais* (KRAMER). Obwohl von diesen Hypothesen einige heute als erledigt gelten können, ist auch über die anderen Ansichten der Funktion keine Einigung erreicht, und nach HALÍK hat man nach einer vergleichenden Lektüre der Arbeiten den Eindruck, daß bisher eine *Funktion als Saug- oder Haftorgan* — trotzdem kein Beweis dafür erbracht wurde — *als die wahrscheinlichste angenommen und stillschweigend anerkannt war*.

Mit Hilfe solcher vitaler Elektivfärbungen, welche an den Chemozeptoren von *Daphnia* die früher beschriebene Differenzierung ermöglichen, gelang es nun HALÍK, für die Genitalnäpfe folgende Teile mit Sicherheit unterscheiden zu können:

- a) Eine an das Außenmedium grenzende *zarte Membran*.
- b) Eine ringförmige *chitinöse Verdickung* zwischen der Membran und der übrigen Cutis.
- c) Ein „*Lumen*“, das mit einem mehr weniger stark lichtbrechenden Inhalt unbekannter chemischer Zusammensetzung — HALÍK vermutet Chitin — erfüllt ist.
- d) Tiefer liegende *Sinneszellen oder ein Sinnesepithel*.

Diese Differenzierung ist charakteristisch für Hydracarina vom Typus *Piona*, und HALÍK stellte die gleiche Gliederung bei folgenden Gattungen und Arten fest: *Eylais* sp. sp., *Limnesia fulgida* C. L. KOCH, *L. undulata* (O. F. MÜLL), *L. maculata* (O. F. MÜLL), *L. koenikei* PERSIG,

Unionicola crassipes (O. F. MÜLL), *Piona coccinea* C. L. KOCH, *P. discrepans* (KOENIKE), *P. rotunda* (KRAMER), *P. conglobata* C. L. KOCH, *P. variabilis* C. L. KOCH, *Forelia liliacea* (O. F. MÜLL), *Aturus fontinalis* LUNDBLAD und *A. asserculatus* WALTER.

Eine beachtenswerte Modifikation im Bau der Genitalnäpfe sind die *gestielten*, welche HALÍK als charakteristisch für Formen vom Typus *Protzia* fand. Mit Hilfe der vitalen Elektivfärbung konnte nun leicht die Homologie der einzelnen Teile zwischen beiden Typen erkannt werden; es entspricht die flache Membran des *Piona*-Typus den Endkolben bei *Protzia*, die ringförmige Verdickung den verdickten, von der Körperoberfläche abstehenden Stiel, während das Sinnesepithel in beiden Fällen im Körper eingesenkt ist. Dieser besondere Bau bei gestielten Genitalnäpfen bewirkt auch, daß das sogenannte „Lumen“, welches durch seine besondere Reduktionskraft gegenüber AgNO_3 und KMnO_4 , aber auch die kräftige Färbung mit Alizarin und Vesuvin auszeichnet ist, bei *Protzia* über die Cutis erhoben ist.

Mit Hilfe der Vitalfärbungen gelang HALÍK auch der Nachweis, daß die bisher als napflos angesehene Gattung *Eylais* doch über den ganzen Körper verstreut Genitalnäpfe vom *Protzia*-Typus besitzt.

Bei den *marinen* Hygrobatiden, für welche bisher keine Genitalnäpfe bekannt waren, konnten auch mit Hilfe der Vitalfärbung keine nachgewiesen werden.

Da sich alle untersuchten genitalnapftragenden Hydracarinae bei den verschiedenen Elektivfärbungen durchaus gleichmäßig verhielten und mit den gleichen Farbstoffen unter gleichen Färbungsbedingungen stets die entsprechende Differenzierung wie bei den Teilen von Chemorezeptoren bei *Daphnia* erfolgte, so schließt aus diesem Ergebnis HALÍK auf eine Funktion der in Rede stehenden Organe als *Chemorezeptoren*. Eine kritische Analyse der einleitend genannten Deutungen zeigt auch, wie wenig begründet im Vergleich damit andere Meinungen sein können, und für jede einzelne Deutung konnte HALÍK auf Grund vergleichender Beobachtungen und eigener Nachprüfungen die Unwahrscheinlichkeit oder Unrichtigkeiten der bisher vorgebrachten Ansichten aufzeigen. So hat er, um nur ein Beispiel zu nennen, an den noch geschlechtslosen Nymphen von *Piona* schon die gleiche Differenzierung und Färbung erhalten wie an geschlechtsreifen Individuen der gleichen Art, so daß die ausschließliche Deutung der Genitalnäpfe als „Rezeptoren des sexuellen Reizes bei der Begattung“ höchst unwahrscheinlich wird.

HALÍK konnte gelegentlich seiner Studien, auf die hier ausdrücklich verwiesen sei, auch einen scheinbaren Ausnahmefall aufklären, der den *Verlust von Genitalnäpfen bei marinen Formen* betrifft. Nur für die marine Hygrobatide *Nautarachna asperrima* MONIEZ waren Genitalplatten beschrieben, welche von zahlreichen Genitalnäpfen besetzt sind. Für diese Gattung und Art hat aber schon WALTER nachgewiesen, daß

sie mit der im Süßwasser lebenden Hygrobatidengattung *Delmea* KOENIKE *identisch* ist und daß die wirklich näpfetragenden *Nautarachna* *eben kein typischer mariner Vertreter* sein kann, um so weniger, als *N. crassa* und *N. processifera* typische Süßwasserformen sind. Es bleibt also bei dem gegenwärtigen Stand der Kenntnisse die Tatsache bestehen, daß *nur* Süßwasserformen oder solche, welche stärkere Salzkonzentrationen vertragen, Genitalnäpfe besitzen, während keine marine Form (Halacariden) diese Organe entwickelt hat. Über die Gründe dafür lassen sich schwer Vermutungen äußern (vgl. DOFLEIN-REICHENOW).

E. Membranfärbungen als „vitale“ Färbung.

Mit den Beobachtungen der Elektivfärbung an Chemorezeptoren von *Daphnia magna* wird auch das prinzipielle Problem der Abgrenzung einer vitalen Färbung gegenüber einer nicht vitalen sehr auffällig, so daß eine kurze Diskussion einige Mißverständnisse vermeiden kann.

Bei den Färbungen aus verdünnten Lösungen der Benzidin-Azofarbstoffe (Typus Kongorot) fällt ja vor allem auf, daß am lebenden Tier unter allen cuticularen Bildungen aus verdünnten Lösungen sich ausschließlich die Endstäbe der Chemorezeptoren färben. Die gleich intensive Färbung finden wir aber auch, wie bereits erwähnt, an der von den Epithelzellen des Mitteldarmes abgelösten peritrophischen Membran und am Panzer des Tieres bei beginnender Häutung. Die Endstäbe der Chemorezeptoren enthalten Farbstoff ausschließlich in der Cuticula ebenso gleichmäßig verteilt wie bei der Färbung der abgestoßenen Exuvie. Man kann nun die Frage aufwerfen, ob man nicht auch bei der Färbung der Endstäbe eine Farbstoffspeicherung in einer „toten“ Cuticula vor sich hat, daher die Bezeichnung „Vitalfärbung“ überhaupt nicht zulässig wäre.

Dazu ist folgendes zu sagen:

Während die *Färbung des Panzers immer erst dann einsetzt, wenn er nicht mehr im Kontakt mit den lebenden Matrixzellen ist, sehen wir bei den Riechstäbchen das entgegengesetzte Verhalten, d. h. das Ausbleiben differenzierender Färbungen, wenn dieser Kontakt mit lebenden Elementen fehlt.* Dazu kommt, daß die wohl ebenso „tote“ Verdickungsstelle zwischen Endstab und Basalstück ein ganz anderes Verhalten zeigt, d. h. sich mit anderen Farbstoffen elektiv färben läßt. Man könnte zwar annehmen, daß verschiedene Cuticulapartien des ganzen Tierkörpers entweder durch eventuelle Imprägnationen mit verschiedenen Stoffen (Eiweißkörpern, Lipoiden) oder durch eine verschiedene „Strukturdicke“ sich unterscheiden und daß das verschiedene Verhalten der einzelnen Teile gegenüber verschiedenen Farbstoffen damit erklärt werden könnte. Daß die Annahme verschiedener Strukturdicke wenig wahrscheinlich ist, geht nun daraus hervor, daß die jeweils geeigneten Farbstoffe zur Färbung bestimmter Partien sehr verschiedenen Dispersitätsgrad haben,

wie die Untersuchungen von NISTLER (2, 3) zeigen. Wir sehen aber außerdem, daß Farbstofflösungen von annähernd der gleichen Teilchengröße sich doch sehr verschieden verteilen. Daß auch chemische, in der Konstitution des Moleküls begründete Eigenschaften keine ausschlaggebende Rolle spielen können, zeigt ja die Verschiedenheit der zu einer bestimmten Elektivfärbung geeigneten Farbstoffe und die Tatsache, daß bei der Färbung keine chemische Verbindung entsteht, sondern nur ein adsorptives Festhalten der Farbstoffkorpuskel in den Membranen vorliegt. Soweit die Verhältnisse bis heute geprüft sind, haben wir als auffallendes Unterscheidungsmerkmal die Verschiedenheit des elektrischen Ladungssinnes, und zwar derart, daß die besonders geeigneten Farbstoffe an den *Riechstäbchen als negativ geladene Orte*¹ abgelagert werden.

Man kann den Vorgang der Färbung am einfachsten so interpretieren, daß die Chemorezeptoren auf Grund ihrer Funktionsweise und ihrer ausgezeichneten Negativität aus dem umgebenden Milieu Farbstoff an sich reißen, der in der Cuticula sozusagen als „Filtrat“ bleibt. *Die Färbung und ihre Lokalisierung ist von diesem Standpunkt aus gesehen, also mit dem Leben der Zelle unbedingt verbunden, und jede Färbung, die an Teilen zustande kommt, welche nicht mehr in innigstem Kontakt und unter dem Einfluß lebender Zellen stehen, muß daher anders beurteilt werden.* Im letzten Fall liegt sicher eine *nicht vitale* Färbung vor, die sich in den wirksamen Faktoren und Phasen von der Anfärbung irgendwelcher anders strukturierter dünner Membranen, z. B. solche aus Eiweiß, Gelatine, Cellophan oder einer Baumwollfaser nicht unterscheidet. Solange aber die Membran der Einwirkung lebender, irgendwie funktionierender Zellen unterliegt, gehört sie mit zu dem System „lebende Zelle“, und es ist nur eine Fiktion, wenn man solche Membranen so beurteilt, als ob sie isoliert und „tot“ wären. Von dem Momente an, als die Membran de facto isoliert ist, verhält sie sich auch anders, und es ist unzulässig, die in Rede stehenden beiden Fälle in gleicher Weise zu beurteilen. Selbstverständlich ist ein cuticulares Gebilde, *für sich allein* betrachtet, wesentlich durch seine eigenen physikalischen Eigenschaften und die spezielle chemische Zusammensetzung wirksam, die aber beide stark zurücktreten müssen, wenn das Gebilde unter dem Einfluß *lebender Zellen* mit einem gerichteten Stofftransport und verschieden intensiven Vorgängen lebender Zellen steht.

Die Bezeichnung „vitale“ Färbung ist also durchaus gerechtfertigt, wenn man — wie früher schon erwähnt — auf *die Bedingungen* der Färbung und *die spezielle Art ihres Zustandekommens* das Hauptgewicht legt und nicht auf das Endergebnis, das im mikroskopischen Bilde sichtbar wird. (Andere einschlägige Beispiele werden vom Verf. an anderer Stelle vollständiger behandelt werden.)

¹ Das ist seinerzeit auch von PÉTERFI durch direkte Messungen festgestellt worden (vgl. GICKLHORN und KELLER [4], S. 266).

F. Ökologisches ad Chemorezeptoren.

Da eine speziell ökologische Untersuchung unter Verwendung möglichst zahlreicher Formen bisher nicht vorliegt, so können hier nur einige Hinweise vorgebracht werden, deren Durcharbeitung mit Hilfe vitaler Elektivfärbungen vielleicht neue Gesichtspunkte ergeben kann. Trotzdem selbstverständlich aus der Größe der Chemorezeptoren kein Rückschluß gezogen werden kann auf das Ausmaß der Funktionen, natürlich noch weniger auf die jeweilige Empfindlichkeit, bzw. Reizbarkeit, so ist doch immerhin die Tatsache auffallend, daß verschiedene Arten oder Gattungen bei einzelnen Tierformen sich in den Chemorezeptoren beträchtlich unterscheiden. So konnte schon NAGEL zeigen, daß die Höhlenformen oder lichtscheuen Vertreter niederer Crustaceen, deren Gesichtssinn verkümmert ist, eine im Vergleich mit verwandten Arten mit vollausgebildeten Augen stärkere Ausbildung der Chemorezeptoren zeigen. Mit Hilfe vitaler Färbungen wird das in einem Vergleich von *Acellus cavaticus* einerseits und *A. aquaticus* andererseits recht auffallend. Wir sehen weiters, daß beim Übergang zur parasitischen Lebensweise, mit welcher ja die Inanspruchnahme von chemorezeptorischen Organen zur Orientierung in einem Milieu wechselnder Zusammensetzung wegfällt oder auf ein Minimum eingeschränkt ist, diese Organe fast ganz zurückgebildet werden. Ein typisches Beispiel sind die Cymothoiden.

Daß die verschieden mächtige Ausbildung von als chemorezeptorisch tätig vermuteten oder experimentell nachgewiesenen Organen von dem speziellen Bau weitgehend unabhängig ist und im Hinblick auf die ökologischen Verhältnisse doch in die gleiche Richtung weist, zeigen die Beobachtungen von STEINMANN an den Auricularsinnesorganen der Planarien. Das blinde *Doendrocoelum Mrazekii* besitzt, verglichen mit anderen Planarien, relativ die stärkst ausgebildeten Chemorezeptoren. Von ökologischen Gesichtspunkten aus wäre auch die größere Zahl von Riechkolben bei den Männchen von *Cyclops strenuus* FISCHER verständlich.

Für eventuelle spezielle Untersuchungen der hier angedeuteten Beziehungen kann natürlich die vitale Elektivfärbung nur als eine Methode in Betracht kommen, welche die jeweils vorliegenden Verhältnisse in außerordentlicher Deutlichkeit nachweisen läßt oder auf besondere Beziehungen hinweist, eigene Versuche aber nicht ersetzen kann.

G. Nachweis und Versuch der Funktionsprüfung der Chemorezeptoren, besonders der Auricularsinnesorgane von Tricladen.

In den bisherigen Ausführungen wurde einfach vorausgesetzt, daß die Riechstäbchen wirklich im Dienste der Perzeption chemischer Reize als Geruchs- oder Geschmacksorgane stehen. Für Cladoceren ist das ohne Beweis immer behauptet worden, und erst von BUYTENDIJK sind

eigene Versuche ausgeführt worden, welche die Funktion der Riechstäbchen experimentell beweisen. Dieser Autor verwendete sehr verschiedene gelöste Stoffe, die in einer feinen Kapillare dem Tier genähert wurden und entweder anlockend oder abstoßend auf *Daphnia* wirkten. Einzelheiten müssen hier übergangen werden, und ebensowenig können ähnliche Versuche an anderen Objekten mit Organen, die entweder als Chemorezeptoren wirken oder für die eine solche Funktion vermutet wird, ausführlicher besprochen werden. Statt dessen wollen wir ein Beispiel kurz erörtern, das STEINMANN untersucht hat, nämlich die Auricularsinnesorgane von Tricladen, besonders die von *Dendrocoelum lacteum*. Den Sachverhalt beschreibt STEINMANN folgendermaßen:

„Nachdem schon von KENNEL und JIJIMA bei Planarien auffallende Anordnung der Wimpern im Randgebiet der Kopflappen festgestellt und die Vermutung ausgesprochen hatten, es möchte sich um Tastwerkzeuge handeln, beschrieb BÖHMIG (1, 2) eine Sinnesgrube am Öhrchen von *Planaria gonocephala* und später Reihen von Sinneszellen am Körpertrand der gleichen Spezies. Ebenfalls im Jahre 1906 widmete J. WILHELMI den Auricularsinnesorganen eine besondere Abhandlung und stellte . . . die Lage der Sinnesgruben oder Sinnesstreifen von vier bekannten Süßwassertricladen dar . . . An anderer Stelle weist der Verfasser auf „Tastbewegungen“ des Kopfes hin, ‚wenn die Tiere Futter wittern‘, und spricht die Vermutung aus, daß die Auricularsinnesorgane dabei in Tätigkeit seien. Bestimmter sprechen sich STEINMANN und BRESSLAU in ihrer Strudelwürmermonographie aus. Sie nehmen an, daß die Auricularorgane die Würmer auf Beute aufmerksam machen und daß sich die Tiere mit Hilfe ihrer paarig angeordneten Sinne chemotaktisch pendelnd darauf einzustellen vermögen . . . INGEBORG DOFLEIN . . . kommt auf Grund verschiedener Überlegungen zum Schluß, daß Rheo- und Chemorezeptoren am Kopf der Planarien liegen müssen . . . Die gegenwärtige Sachlage ist also dadurch charakterisiert, daß von physiologischer Seite paarige Sinnesorgane am Kopf auf Grund von theoretischen Überlegungen gefordert werden, daß die Morphologen aber bis jetzt nur bei einigen Arten Gebilde gefunden hatten, deren Bau und Lage auf chemorezeptorische Leistungen hindeuten“ (STEINMANN, S. 160—161).

Auf Grund von Elektivfärbungen, bei welchen natürlich alle Farbstoffe ausgeschaltet sind, die an anders gebauten Chemorezeptoren Membranfärbungen bewirken, konnte nun STEINMANN bei allen von ihm geprüften Arten die Auricularsinnesorgane nach Lage, Größe, Form und ebenso in Einzelheiten des feineren Baues nachweisen. Es wurden untersucht: *Doendrocoelum lacteum* OERST., *D. Mrazeki* VEJD., *Polycladodes alba* STEINM., *Planaria torva* M. SCH., *P. polychroa* O. SCH., *Polycelis tenuis* JIJ., *Planaria gonocephala* DUG. Außerdem wurde eine nachträgliche Untersuchung an Mikrotomschnitten vorgenommen, die jene Befunde bestätigte, welche sich auf Grund vitaler Elektivfärbungen ergeben hatten.

STEINMANN hat aber auch zeigen können, daß die Anordnung und Schlagrichtung der Wimpern an den Auricularsinnesorganen derart ist, daß längs einer flachen Rinne ein Strom von Wasser in ununterbrochener

Folge vorbegetrieben wird und es verständlich machen kann, daß chemotaktisch reizbar wirkende Stoffe an dieser Stelle perzipiert werden können. Einzelheiten dieser Analyse sind hier belanglos, da aus den Befunden von STEINMANN'S Untersuchungen in erster Linie der Versuch eines Nachweises der Funktion als *Chemorezeptor* interessiert.

Für die Färbungen der Auricularorgane fand STEINMANN besonders Methylviolett¹ geeignet, das nur in großer Verdünnung und entsprechend kurzer Zeitdauer zu vitalen Färbungen führt. Bei Anwendung stärkerer Konzentrationen oder längerer Versuchsdauer sind Schädigungen unvermeidlich, die aber gerade in diesem Fall zu folgendem Experiment ausgenutzt wurden:

„In eine rechteckige Schale . . . wurde ein zur Hälfte mit Eidotter, zur anderen Hälfte mit Luft gefüllte Glaskapillare gebracht, das Ganze mit einer etwa 2 cm hohen Wasserschicht bedeckt und hierauf Planarien (*Planaria polychroa*) eingesetzt (in einem speziellen Versuch 17 Stück). Die Tiere krochen zunächst ziemlich regellos im Gefäß umher, begannen dann die charakteristischen Suchbewegungen auszuführen, und bald krochen mehrere in unzweifelhafter chemotaktischer Einstellung auf das Kapillarende zu, an welchem der Dotter mit dem Wasser vorher längere Zeit in Kontakt war. Die meisten näherten sich bis auf einige Millimeter und bogen dann teils wieder ab, teils verblieben sie kürzere oder längere Zeit im nächsten Gebiet der Kapillaröffnung. Einzelne begannen den Rüssel auszustülpen und waren im Begriff, den austretenden Dotter aufzusaugen. Im Verlauf der ersten 10 Minuten nach Versuchsbeginn erreichten von 17 Tieren 9 die Kapillare.

Hierauf wurde der Versuch abgebrochen, und die gleichen Planarien kamen dann für 5 Minuten in eine schwache Methylviolettlösung zwecks Elektivfärbung der Auricularsinnesorgane. Dann wurde das Experiment unter sonst gleichen Umständen mit einer frischgefüllten Kapillare wiederholt. Von den gleichen Würmern, die sich kurz zuvor mehrheitlich chemotaktisch eingestellt hatten, vermochte nunmehr während der Dauer der Versuchszeit (auch hier 10 Minuten) . . . keine einzige den Dotter zu finden. Sie krochen zwar lebhaft umher, änderten aber ihre Bewegungsrichtung wahllos. Die Methylviolettfärbung hat somit den Chemorezeptor mindestens für einige Zeit funktionsuntüchtig gemacht“ (STEINMANN, S. 170).

Ergänzend sei noch vermerkt, daß bei Übertreibung der Färbung die Auricularorgane zerstört werden, daß aber nach mehreren Tagen bis Wochen eine Regeneration eingetreten ist. Bezeichnenderweise bleibt während der Zeit bis zur Neubildung dieses Organs jedwede chemotaktische Anlockung aus.

Obwohl diese Versuche bis heute nur im Stadium der ersten Orientierung geblieben sind, dürfte doch ersichtlich sein, daß alle Umstände dafür sprechen, in den Auricularsinnesorganen Chemorezeptoren zu sehen².

¹ Methylviolett ist ein relativ stark giftig wirkender Farbstoff, sobald er plasmatische Teile trifft!

² Vgl. demgegenüber KOEHLERS Beobachtungen an *Planaria alpina*, der die Chemorezeptoren am Vorderrand zwischen Tentakeln und Rüsselspitze lokalisiert findet. Eine Überprüfung dieser Form mit vitaler Färbung ist noch ausständig, um damit vielleicht die Differenzen gegenüber STEINMANN aufklären zu können.

Mit den Beobachtungen von STEINMANN wird nun eine Möglichkeit der Auswertung vitaler Elektivfärbungen ersichtlich, die bei konsequenter Variation und Auswertung für verschiedene Fragen der Physiologie Aufschluß bringen dürfte. Nach dem Prinzip der „Ausfallverfahren“ kann man vielleicht dadurch auch in Fällen, die einer experimentellen Untersuchung derzeit nicht oder nur mit Schwierigkeiten zugänglich sind, Aufklärungen über die Funktion bestimmter Organe erlangen. Ein anscheinender Nachteil vitaler Elektivfärbungen mit früher oder später giftig wirkenden Farbstoffen kann so zu einem entschiedenen Vorteil werden, den wir insofern für die Methode der Vitalfärbung reklamieren können, als sie zum Ausgangspunkt genommen wird. Für viele Probleme in der Morphologie und Physiologie ist ja die sonst unerläßliche Forderung unverändert erhaltener Vitalität bei Elektivfärbungen keine unbedingte Voraussetzung zur Auswertung der Beobachtungen. Wenn wir bei Elektivfärbungen mit giftigen Farbstoffen eine Schädigung, bzw. ein Abtöten der gefärbten Elemente beobachten und diese Wirkung sicher zell-, organ- oder gewebespezifisch ist, so sind doch offensichtlich mit dem weiteren Studium dieselben prinzipiellen Fragen verknüpft, welche vitale Färbungen betreffen. Es wurde an anderer Stelle eingehender diskutiert (vgl. GICKLHORN [1], S. 400—402), daß die Meinung, jede vitale Färbung muß in irgendeiner Weise eine Schädigung bedingen, nicht zutreffend ist und meist nur gegen die Vitalfärbung sich richtet, während man bei anderen Methoden mikroskopischer oder makroskopischer Beobachtung inkonsequenterweise weniger rigoros ist. Wir müssen in dieser Frage auch bedenken, daß „die Wechselwirkungen zwischen Farbstoff und lebendem Substrat, ob jene nun in chemischen Umsetzungen oder strukturellen Veränderungen bestehen, sich zunächst in submikroskopischen Dimensionen abspielen. Es hängt aber dann ganz von dem Ausmaß dieser sicherlich verschiedenen Wirkungen und ihrer Folgen ab, ob sie sich in ihrer Gesamtheit überhaupt bemerkbar machen oder nicht, ob sie schließlich zu mikroskopisch sichtbaren oder sogar makroskopisch auffallenden Veränderungen führen oder nicht“ (GICKLHORN [1], S. 401).

Die hier angegebenen Methoden und Gesichtspunkte können wohl früher oder später auch beim Studium der verschiedenen als Chemorezeptoren gedeuteten Haare, Kolben, Gruben, Platten usw. herangezogen werden, die wir besonders bei Tracheaten in so außerordentlicher Mannigfaltigkeit auch bezüglich der Lage vorfinden und die wohl noch zum größten Teil erst aus Studien bekannt sind, welche histologische Präparate zur Grundlage haben. Oft wird in diesen Fällen die Deutung als „Chemorezeptor“ recht willkürlich gehandhabt, indem man einfach auf eine mehr oder minder reiche Innervierung, die exponierte Lage, den ganzen Bauplan des Tieres und seine Lebensweise hinweist und Experimente anderen Beobachtern oder Zeiten überläßt. Da diese

verschiedenen Sinnesorgane oft eng nebeneinanderstehen, ist vielfach auch ein Experiment sehr schwierig, und es ist leicht einzusehen, daß ein Hervorheben der Chemorezeptoren allein die Sicherheit der Interpretation wesentlich fördern könnte. Physiologische Untersuchungen über den chemischen Sinn insbesondere bei niederen Tierformen, wie sie namentlich von v. FRISCH (1, 2) und seinen Schülern, dann von KOEHLER ausgeführt wurden, sind im Hinblick auf die außerordentlich große Zahl von speziellen Objekten, Anpassungen und Fragen der Sinnesphysiologie Musterbeispiele für ähnlich gerichtete Untersuchungen. Eine Anwendung der Methode vitaler Elektivfärbungen und auch eine Überprüfung der Reaktionsfähigkeit bereits gefärbter Sinnesorgane wäre sicher schon heute möglich und lohnend. Allerdings erfordern solche Untersuchungen, daß für *Landformen* erst entsprechende Methoden ausgearbeitet werden, während normalerweise im Wasser lebende Insektenlarven, Würmer, Crustaceen usw. leichter einer experimentellen Beobachtung zugänglich sind.

VIII. Weitere Beispiele organspezifischer Differenzierung mit Elektivfärbungen an *Daphnia magna*.

Nachdem die Respirationsepithelien, Exkretionsorgane und Chemorezeptoren im vorangehenden ausführlich besprochen wurden, soll nun für den typischen Fall (*Daphnia magna*) die Elektivfärbung anderer Organe behandelt werden. Wir müssen hier vermeiden, die vielfältigen Beziehungen, die sich für jedes einzelne Organ in Bezug auf morphologische oder physiologische Probleme ergeben haben, detailliert anzuführen. Es muß hier genügen, fallweise eine oder die andere besonders auffallende Beobachtung hervorzuheben, die alle zusammen aber wieder die Leistungsfähigkeit der Methode einerseits und die zahlreichen Möglichkeiten der Auswertung andererseits beweisen.

1. Die Speicheldrüse.

Ihre Elektivfärbung ist deshalb bemerkenswert, weil sie besonders ein-drucksvoll aus Farbstoffgemischen gelingt, und zwar am besten aus Methylenblau + Neutralrot. Gleichkonzentrierte Ausgangslösungen etwa im Verhältnis von 1—2 Teilen Neutralrot und 9 bzw. 8 Teilen Methylenblau führen zu einer überaus kräftigen Farbstoffspeicherung in der Speicheldrüse, und zwar meist bloß von Neutralrot. Je nach dem Funktionszustand färben sich entweder Sekretgranula oder es kommt zu Neubildungen in Form von granulären Ablagerungen. In bestimmten Phasen des Sekretionsprozesses kann sich die Farbstoffaufnahme auch auf Methylenblau erstrecken und damit zur Bildung von Granula in der Mischfarbe (violett) führen. Es fällt weiters auf, daß die Farbstoffablagerung

oft *regionär in gleichen Organen verschieden* ist, was möglicherweise auf ähnliche Beziehungen deutet, wie sie HIRSCH und seine Mitarbeiter (KRIJGSMANN) bei der Analyse der Rhythmik des Sekretions- bzw. Resorptionsprozesses aufgedeckt haben. In diesen Untersuchungen wurde gezeigt, daß die Tätigkeit der einzelnen Zellen, also Phasen der Aktion und Erholung, mit bestimmten Strukturveränderungen verknüpft ist, daß weiters *nicht alle Zellen gleichzeitig* arbeiten, sondern alternierend, und daß nur dadurch nach außen hin ein kontinuierlicher Prozeß sich abzuspielen scheint (vgl. HIRSCH).

Eine genaue Analyse speziell für *Daphnia* wurde aber bisher nicht durchgeführt.

2. Das Ovarium.

An elektiv gefärbten Ovarien fällt eine Erscheinung auf, die ebenfalls weiterer Prüfung bedarf. Trotzdem die Färbung des ganzen Organs als streng elektive ausgeführt werden kann, zeigt eine genaue Kontrolle, daß *die Eizellen selber nicht gefärbt* sind, sondern ausschließlich die aus gemeinsamen Urzellen hervorgegangenen Nährzellen. Außerdem kann man gerade an diesem Organ sehr deutlich die Abhängigkeit der Intensität der Färbung vom Entwicklungsstadium der Zelle verfolgen. Je jünger die Zelle ist, desto schwieriger erfolgt anscheinend die Farbstoffspeicherung, die in einer bestimmten Phase der Entwicklung aber rasch und ausgiebig vor sich geht, während alte, bereits zur Resorption bestimmte Nährzellen sich nur mehr in einzelnen, schollig aussehenden Partien färben. Auch Eier im Brutraum, welche bereits in der Entwicklung begriffen sind, färben sich viel langsamer, aber trotzdem deutlich.

Eine Erklärung für die Nichtfärbbarkeit der Eizellen, wenigstens solange diese sich noch im Ovarium befinden, kann derzeit nicht gegeben werden, und für die weitere Überprüfung wird man zunächst zwei Möglichkeiten ins Auge fassen: entweder ist die *Permeabilität* in diesem Stadium der Reife relativ gering, oder die *Möglichkeit der Farbstoffspeicherung* ist an solche Bedingungen geknüpft, die bisher nicht klar erkannt werden konnten.

3. Der Fettkörper.

Jene Bindegewebszellen, die bei bestimmter Ausbildung in ihren Zellen große Fetttropfen einlagern, werden meist als „*Fettkörper*“ zusammengefaßt, womit ausgedrückt ist, daß diese Zellform sich von anderen Bindegewebszellen auch funktionell unterscheidet. Auffallenderweise kann je nach den Ernährungszuständen der Fettkörper so weit zurückgebildet sein, daß er am ungefärbten lebenden Objekt überhaupt nicht kenntlich ist, während im gegenteiligen Fall die Mächtigkeit seiner Ausbildung derart ist, daß jeder Einblick ins Körperinnere dadurch behindert wird. An erwachsenen Tieren ist es vornehmlich der Darm, der ringförmig vom Fettkörper umschlossen wird, aber auch längs der

Muskeln zu den fünf Rumpfgliedmaßenpaaren kann der Fettkörper bis hinein in die Kiemenbläschen kräftig ausgebildet sein. Eine Elektivfärbung, die sowohl mit sauren als auch mit basischen Farbstoffen, z. B. Fuchsin S und Neutralrot, gelingt, bietet insofern ein überraschendes Bild, als *auch versprengte Zellen* damit eindeutig in ihrer Zugehörigkeit zum Fettkörper erkannt werden können. Solche versprengte Zellen können bis in die Kopfgregion vorgedrungen sein oder sich um das Herz gruppiert haben oder bis in die Endkrallen des Fußes verlagert sein. Die Färbung selbst ist entweder schwach diffus, meist aber — und zwar sowohl bei den basischen als auch bei sauren Farbstoffen — granulär, bei ungefärbt bleibendem Zellkern und den Fetttropfen.

4. Die Muskeln.

Bezüglich der Topographie und feineren Anatomie sei auf die jüngste Untersuchung von BINDER verwiesen; diese Arbeit enthält auch eingehende Literaturnachweise.

Bei den Versuchen, eine Elektivfärbung der Muskeln zu erreichen, fällt vor allem die *rasche Färbbarkeit der Herzmuskeln* auf. Die Muskelfärbung kann derart abgestimmt werden, daß bei nur wenig geändertem Schlagrhythmus eine ausschließliche Färbung des Herzens möglich ist. Die Färbung geht aber bald in eine mortale über, d. h. das Herz steht in der Regel in Diastolestellung stille. Bei dieser Färbung treten auch einige bisher nirgends beachtete Einzelheiten im Bau und der Art der Befestigung des Herzens in der Leibeshöhle sehr deutlich hervor. Am auffallendsten ist aber die Erscheinung, daß sich bei vorsichtiger Färbung *zunächst die Ostienklappen* färben und, solange nur diese gefärbt sind, das Herz stundenlang in unveränderter Schlagfolge fortarbeitet. Solche Bilder lassen die Annahme plausibel erscheinen, daß die Ostienklappen anders geartet sind als die übrigen, das sackförmige Herz zusammensetzenden Muskeln.

Weitere Muskeln, welche ebenso leicht einer Elektivfärbung zugänglich sind, sind die *Augenmuskeln*, welche die Drehbewegungen des unpaaren Komplexauges besorgen. Bei diesen Versuchen kann die Färbung so geleitet werden, daß sich die am lebenden, nicht gefärbten Objekt auch deutlich sichtbaren feinen Nerven nicht färben.

Eine der überraschendsten Färbungen besteht aber in der Differenzierung der *Darmmuskulatur*. Bekanntlich kommt die peristaltische Bewegung des röhrenförmigen Mitteldarms und ebenso der Leberhörnchen als seiner einzigen Anhänge durch die abwechselnde Kontraktion von Längs- und Ringmuskulatur zustande. Irgendein cytologischer Unterschied zwischen Ring- und Längsmuskulatur ist weder am gefärbten Präparat noch am lebenden Objekt zu sehen. Mit Hilfe vitaler Elektivfärbungen gelingt es nun, *entweder ausschließlich die Ringmuskulatur oder ausschließlich die Längsmuskulatur* darzustellen. Da

bald nach einer vollständigen Ausfärbung entweder der Ring- oder der Längsmuskeln die Darmbewegung zum Stillstand kommt, so dürfte auch diese Färbung mit irreparablen Schädigungen verknüpft sein, die aber auch vermieden werden können, wenn man diese Färbungen — die ja zu den subtilsten der Vitalfärbung gehören — mit entsprechender Vorsicht ausführt. Diese Versuche gelingen auch nicht an beliebigem Material, sondern ausschließlich an lebenskräftigen Individuen. Sind die Versuchsobjekte bei der Färbung schon moribund, so bleibt die Muskelfärbung in der Regel aus oder ist schwankend und unsicher.

Aus allen einschlägigen Beobachtungen geht aber hervor, daß zwischen sonst gleichartig gebauten Muskeln ebenfalls funktionelle Unterschiede mit vitalen Färbungen zu erfassen sind, die in diesem Falle wohl kaum durch verschiedene chemische Zusammensetzung gedeutet werden können.

An allen übrigen quergestreiften Muskeln des Daphnienkörpers lassen sich Elektivfärbungen bis heute nicht erzielen, wenn man von jenen Fällen absieht, in denen — anscheinend durch Entmischung entstanden (vgl. HERWERDEN, PISCHINGER) — Sarkosomen intensiv gefärbt hervortreten. Dadurch kann die gesamte quergestreifte Muskulatur in ihrer Anordnung zwar recht gut verfolgt werden, doch sind keine anderen Einzelheiten zu sehen, die am lebenden Objekt bei genauer Beobachtung nicht ebenfalls sichtbar wären. — Es wurde bisher nicht weiter geprüft, wodurch dieses refraktäre Verhalten der quergestreiften Muskeln bei Vitalfärbung bedingt sein könnte. Jene Farbstoffe, die leicht reduzierbar sind oder in Carbinole übergeführt werden können, dürften schon aus diesem Grunde bei voll erhaltener Vitalität und während der Aktion des Muskels kaum zu *bleibenden*, sichtbaren Färbungen führen können. Es sind aber auch noch andere Möglichkeiten, die für die Erklärung der Nichtfärbbarkeit der quergestreiften Muskeln herangezogen werden könnten.

5. Der Darm.

Für eine Elektivfärbung kommt nur der *Mitteldarm* in Betracht, der von einem durchaus gleichartigen Epithel ausgekleidet ist, dem die peritrophische Membran aufliegt, bzw. in späteren Stadien als ein dünnes Häutchen frei im Darmlumen liegt. Am lebenden Tier sind keine weiteren Differenzierungen in verschiedene Abschnitte zu erkennen, trotzdem die Annahme naheliegt, daß für den Verdauungsprozeß die oberen Darmpartien eine andere Rolle spielen als die analwärts gelegenen Partien. Diese Vermutung läßt sich leicht durch Färbungen mit Indikatoren stützen, bei welchen sich zeigt, daß der *Vorderdarm* von *Daphnia* einen p_H -Wert von 5,4—5,6, der *Mitteldarm* dagegen von 6,0—6,2 aufweist. Im Vergleich zum Wirbeltier, bei welchem wir in aufeinanderfolgenden Partien des Verdauungstraktus sprunghafte Unterschiede finden (im Magen p_H 2, im Darm p_H 8), sind diese Unterschiede relativ

sehr gering, doch sind sie so konstant, daß ihnen doch irgendeine Bedeutung zukommen wird.

Elektivfärbungen am Darm haben von vornherein mit der Möglichkeit zu rechnen, daß der jeweilige Funktionszustand der resorbierenden und sezernierenden Epithelzellen ein schwankendes Bild bedingen kann, was durch das Ergebnis der Färbung auch tatsächlich bestätigt wird. Am leichtesten lassen sich noch Elektivfärbungen im weiteren Sinn des Wortes mit Neutralrotlösungen erzielen, welche zu einer intensiven, granulären Farbstoffspeicherung führen, so daß die sonst nicht sichtbaren Grenzen zwischen den Epithelzellen sehr scharf hervortreten. Die bemerkenswertesten Unterschiede ergeben sich nach LEBER aber dann, wenn aus Methylenblau-Neutralrotlösungen im bestimmten Mischungsverhältnis Färbungen vorgenommen werden, wobei das letzte Drittel des Endabschnittes vom Mitteldarm besonders intensiv Methylenblau speichert, während die kopfwärts gelegene Region reine Neutralrotfärbung ergibt und dazwischen liegend eine Zone mit Granula in der Mischfarbe auffällt. Eine eingehende Analyse dieser Verhältnisse ist noch ausständig. — Ergänzend sei noch bemerkt, daß sich der Verlauf des Darmes bei Cladoceren, der z. B. bei *Eurycercus* eine Schleife bildet, besonders scharf abheben läßt, wenn man relativ hochkolloide Farbstoffe anwendet, die einfach im Lumen liegenbleiben. Eine derartige rein passive Farbstoffanhäufung fällt natürlich nicht unter den Begriff „Vitalfärbung“.

6. Die Nerven.

a) **Aussehen vital gefärbter Nerven.** Eine vollkommen sichere, gleichmäßige Durchfärbung *bestimmter* nervöser Elemente einer *Daphnia* gehört wohl mit zu den schwierigsten Aufgaben der Elektivfärbung an diesem Objekt und erfordert spezielle Erfahrungen und Übung, solange *Methylenblau und verwandte Stoffe* benutzt werden. Man färbt am günstigsten aus der Leukoverbindung, die vorher mit Natriumhydro-sulfid oder Rongalit bereitet wurde, wobei nur so viel vom Reduktionsmittel zugesetzt werden soll, daß eben noch eine vollständige Reduktion erfolgt. Spezifische Färbungen mit *Alizarin* hat FISCHER entdeckt und beschrieben, doch erhielten alle Beobachter bisher aus Alizarinlösungen immer nur bestimmte Nerven und niemals das ganze Nervensystem bis zum Gehirn gefärbt¹.

Bei Elektivfärbungen fällt nun auf, daß nicht alle Teile des Nervensystems gleich leicht einer Färbung zugänglich sind. Am einfachsten gelingt sie an Sinnesnervenzellen der Chemorezeptoren, ebenso leicht sprechen jene Sinnesnervenzellen an, welche die langen Tastborsten des Abdominalfußes versorgen. Auch die Färbung der Nerven zu den

¹ Verf. ist neuerdings speziell mit dem Studium der Anthrachinone als Vitalfarbstoffe beschäftigt und bereits in der Lage, für diese Farbstoffgruppe überraschende Erfolge aufzeigen zu können, auch am Wirbeltier.

Augenmuskeln und ebenso die kräftigen Nervenstämme der Ruderantennen (2. Antenne) sind einer elektiven Färbung leicht zugänglich. Damit ist auch schon gezeigt, daß sowohl sensible als auch motorische Elemente elektiv gefärbt dargestellt werden können.

Viel schwieriger auszuführen und zu beobachten sind bei *Daphnia* die zentralen Nervengebiete, doch gelingt auch hier eine weitgehende Sonderung und ergibt topographische Beziehungen, die in der Hauptsache durch die gründlichen Untersuchungen von LEDER (1) bekannt sind (vgl. dazu auch HANSTRÖM).

Vitale Nervenfärbungen sind an Cladoceren immer wieder versucht worden und führten zu Ergebnissen, die für morphologische Studien recht befriedigend sind; es muß aber ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß fallweise gezeichnete Bilder fast stets Kombinationsbilder sind, d. h. also, daß für eine Figur Beobachtungen an vielen Präparaten und Individuen verwendet wurden, was in den meisten Arbeiten auch ausdrücklich betont wird.

Das Bild einer vitalen Nervenfärbung, sei es nun einzelner Fibrillen oder größerer Nervenfasern, ist bei gelungenen vitalen Elektivfärbungen überaus charakteristisch und durch zwei Merkmale ausgezeichnet.

1. Ist die Färbung selbst sehr vergänglich und kann innerhalb von wenigen Minuten verschwinden, wenn das Objekt unter Deckglas beobachtet wird. Bei erneutem, ausreichendem Sauerstoffzutritt erfolgt jedoch neuerlich die Regeneration zur gefärbten Verbindung (Verwendung von Methylenblau, Vitalblau, Toluidinblau usw.).

2. Die einzelnen Nervenfasern sind deutlich gefärbt und erscheinen überall gleichmäßig dick wie straff gespannte Fäden. Sobald es zur Bildung von Anschwellungen kommt, die schließlich zur sogenannten Varicositätenbildung führen und dann das Bild einer Perlenschnur bieten, ist die Fibrille längst irreparabel geschädigt. — Dieser Punkt sei deshalb hervorgehoben, weil sich in der Literatur eine sehr große Anzahl von Abbildungen und Spezialarbeiten findet, welche in getreuer Wiedergabe der Beobachtungen derart veränderte Nervenfasern und Fibrillen festhalten.

Wie fein differenzierend Nervenfärbungen ausgeführt werden können, ist noch relativ am leichtesten bei den proximalen Fasern der Sinnesnervenzellen zu demonstrieren, welche von den Tastborsten des Abdominalfußes abgehen: sie sind von der Peripherie des Abdominalfußes weg durch die ganze Ganglienreihe des Rumpfes hindurch bis zur Einmündung an der Basis des Gehirns zu verfolgen; erst hier treten sie mit anderen Nervenzellen und Fasern in Verbindung.

Während nun an *Daphnia* keinerlei bemerkenswerte Besonderheiten über das Nervensystem gefunden wurden, ließ sich dagegen an *Cyclops* und *Diaptomus* eine Beobachtung machen, die hier anschließend gleich vermerkt sei.

b) **Vital gefärbte Nerven und ihr Verhalten bei der Reizung.** Die erste einschlägige Beobachtung stammt von KOLMER, der als Versuchsobjekt die vollkommen hyalinen Larven von *Corethra (Sayomaeya) plumicornis* verwendete. Seine Befunde schildert KOLMER folgendermaßen:

„Während einer dieser Beobachtungen begannen *plötzlich*, als das Tier nach Maßgabe des engen Raumes unter dem Deckglas sich lebhaft bewegte, *einzelne Partien des Nervensystems sich zu färben*, und zwar traten *anscheinend zuerst die sensiblen Elemente von der Peripherie gegen das Zentrum zu hervor*“ (S. 222).

Diese Beobachtung, an welcher sowohl *die Richtung* der Anfärbung als auch die *Raschheit* hervorgehoben werden, wird aber durch einen anderen Befund noch übertroffen:

„Besonders erwähnenswert aber scheint . . . dabei die Beobachtung, daß im Verlauf von einer Stunde — während an dem unter dem Deckglas liegenden Objekt, das, allseitig vom Wasser eingeschlossen, nicht mit der Luft in Verbindung stand, keine Veränderungen vorgenommen wurden — mehrmals deutlich zu sehen war, wie langsam im Ganglion die Färbung völlig verschwand, um einige Minuten später wieder aufzutreten. Merkwürdigerweise ließ sich öfters an verschiedenen Ganglien beobachten, wie die eine Hälfte des Ganglions sich dunkel färbte, während die andere Hälfte vollkommen farblos blieb . . . Das Tier, nach der Beobachtung aus der feuchten Kammer genommen, schwamm noch viele Stunden im Wasser munter umher . . . Es darf nach dem Gesagten wohl mit einer gewissen Berechtigung die Vermutung ausgesprochen werden, daß es sich hier um eine wirklich vitale Färbung einer wahrscheinlich perifibrillären Substanz handle, und vielleicht ist uns auf diese Weise ein Mittel an die Hand gegeben, Veränderungen dieser zu den Nerven gehörigen Substanz *intra vitam* zu erkennen“ (KOLMER, S. 223).

Diese Angabe scheint wenig Glauben gefunden zu haben, und trotz des großen Interesses, das KOLMERS Beobachtungen beanspruchen können, sind die Versuche nicht wiederholt worden, bzw. bei Wiederholungen mißlungen. Nach den Erfahrungen von KELLER und GICKLHORN (I) läßt sich aber ein gleiches Verhalten an *Cyclops* und *Diaptomus* viel leichter und sicherer demonstrieren, besonders an den Sinnesnervenzellen der Antennen von Weibchen, die einer Vitalfärbung besonders zugänglich sind. Die topographischen Verhältnisse dieser Copepoden gestatten auch leicht eine Beobachtung, denn die zahlreichen proximalen Fasern der Antennensinnesnervenzellen legen sich erst in den basalen Gliedern zu einer Nervenfasel zusammen, die deutlich bis zur seitlichen Ansatzstelle am Gehirn verfolgt werden kann.

Wenn man nun an diesen Objekten mit vital gefärbten Nerven *in einem geeigneten Zustand der Färbung*, der erst nach Vorversuchen und vielen Beobachtungen ungefähr erkannt werden kann, am ruhig liegenden Objekt die Antennen reizt, *so kommt es vor den Augen des Beobachters zu einer momentanen Entfärbung*. Diese beginnt von der Peripherie und schreitet bis zum Gehirn vor. Nach kurzer Zeit — 10 bis 20 Sekunden — erfolgt jedoch beim gleichen Individuum, das natürlich ohne Deckglas beobachtet werden muß, eine neuerliche Färbung, die

vom Gehirn weg beginnt. Dieser Versuch kann mehrmals wiederholt werden, sofern es gelingt, kräftige Muskelbewegungen mit Intervallen der Ruhe zu erzielen. — Der unmittelbare Eindruck dieser Beobachtung muß wohl der sein, daß während des Erregungsvorganges Reduktionen und Oxydationen hier sichtbar werden, wenn z. B. Methylenblau als leicht reduzierbarer Farbstoff in einem noch reaktionsfähigen Nerven gespeichert ist. Die verschiedene Richtung des Entfärbens und der Wiederfärbung kann aber möglicherweise auch mit der „Gegenreaktion“ des Zentralnervensystems auf äußere, zugeleitete Reize hin zusammenhängen (PÖTZL). — Eine weitere Analyse dieser Beobachtungen ist bei dem derzeitigen Stand der Methoden vitaler Färbung wohl äußerst schwierig, denn die Sicherheit der Reproduktion solcher Färbungen und Versuche (an verschiedenem Material!) läßt noch zu wünschen übrig. (Etwa 10 vH geeigneter Objekte in einem Versuch mit 100 Tieren.)

Die elektive Vitalfärbung von Nerven mit Alizarin bedarf ebenfalls des weiteren Ausbaues. Vorversuche des Verf. in dieser Hinsicht rechtfertigen schon heute die Behauptung, daß dieser Farbstoff unterschiedene Vorteile gegenüber dem bisher verwendeten Methylenblau, Toluidinblau, Vitalblau usw. aufweist und daß seine Anwendbarkeit nicht etwa auf Crustaceen (vgl. FISCHEL [3]) oder Planarien (vgl. REISINGER) beschränkt ist, sondern ebenso am Wirbeltier gelingt. (Nicht veröffentlichte Versuche des Verf.)

7. Die Frontalorgane.

Diese namentlich vom Standpunkt vergleichend-morphologischer und phylogenetischer Befunde bemerkenswerten Organe sind bereits von LEYDIG (1) und CLAUS (6) auch am ungefärbten Tier erkannt und beschrieben worden. Über den derzeitigen Stand der Kenntnis der Frontalorgane orientieren die zusammenfassenden Arbeiten von LEDER (1, 2), HANSTRÖM, GICKLHORN (13). *Das Vorkommen von Frontalorganen* ist für alle Cladoceren festgestellt, und die Morphologie ist in großen Zügen durch die speziellen Untersuchungen von LEDER (1) und HANSTRÖM (2) aufgeklärt worden, wobei namentlich von LEDER auch *vitale* Färbungen benutzt wurden. Diese Organe sind es auch, welche schon FISCHEL mit Alizarinlösungen elektiv färben konnte. Einzelheiten im Bau der Frontalorgane, besonders der lateralen, müssen hier unter Hinweis auf die genannten Arbeiten übergangen werden.

In einer speziellen Arbeit hat nun GICKLHORN (13) folgendes zeigen können:

1. Aus Alizarinlösungen können die lateralen Frontalorgane streng elektiv gefärbt werden, so daß man ihre am lebenden Objekt sonst nur schwer sichtbare Lage, Form, Größe und ebenso den Verlauf der Nervenfasern bis zur seitlichen Ansatzstelle am Gehirn überaus klar erkennen kann.

2. Die Färbung bleibt dabei längere Zeit hindurch auf eine peribrilläre Schicht der Nervenfasern lokalisiert, ist zunächst homogen und wird erst später ebenso fein granulär wie in den Endzellen des lateralen Frontalorgans, die der Hypodermis anliegen.

3. Bei diesen Färbungen, bei welchen jede Mitfärbung anderer nervösen Teile ausgeschlossen werden kann, ist aber eine gleich intensive Farbstoffspeicherung in den Nerven des Medianauges charakteristisch.

4. Das mediane Frontalorgan wird bei solchen Färbungen nur ausnahmsweise mitgefärbt.

Unter Übergehung anderer Beobachtungen muß nun daran erinnert werden, daß die lateralen Frontalorgane als *Rudimente von Sinnesorganen, und zwar von Lichtsinnesorganen* aufgefaßt werden, wobei HANSTRÖM (1) der Meinung ist, daß es sich um „Rudimente von einfachen Augen bei den Vorfahren der Arthropoden“ handelt, während LEDER in ihnen „Reste ehemals komplexer Augen“ sieht. Andere Deutungen der Funktion und Entwicklungsgeschichte der lateralen Frontalorgane kommen wohl kaum weiter in Betracht.

GICKLHORN (13) hat nun auch den schon von den ersten Beobachtern immer wieder erwähnten „hellglänzenden Körper“ zwischen den Endzellen mikrochemisch näher untersucht, und zwar sowohl im Hinblick auf die Löslichkeitsverhältnisse als auch auf den Nachweis jener Stoffe, welche auf Grund bestimmter Überlegungen als Hauptmasse in Betracht kommen. Das Ergebnis bestand darin, daß diese „hellglänzenden“ Körper das identische Verhalten zeigen wie die Kristallkegel des Medianauges der Cladoceren.

Wenn man daher die Ergebnisse der vitalen Elektivfärbung zusammen mit den mikrochemischen Befunden überblickt, so fällt auf, daß auch diese Methoden zu Ergebnissen führen, die von der vergleichenden Morphologie seit langem bezüglich der lateralen Frontalorgane festgelegt sind.

Aus den gleichen schwach alkalischen Alizarinlösungen, welche Elektivfärbungen der lateralen Frontalorgane bewirken, läßt sich nun unter den gleichen Bedingungen der Färbung das homologe Organ bei Copepoden darstellen (vgl. GICKLHORN [9]).

8. Das Ehippium.

Die Ausbildung der Dauereier in den Ehippien läßt sich mit Hilfe vitaler Elektivfärbung gut verfolgen, und zwar tritt überraschenderweise die Abgrenzung jener Zone unter dem Panzer, welcher zum Ehippium umgebildet wird (vgl. WOLFF, ZWACK) schon zu einer Zeit hervor, wenn am ungefärbten Tier auch nicht einmal andeutungsweise diese späteren Grenzen kenntlich sind. Namentlich leicht speicherbare Farbstoffe, z. B. Neutralrot, führen zu einer ausgiebigen granulären Ablagerung in jenen Zellen, die das spätere Ehippium bilden. Eine Elek-

tivfärbung ist in diesem Falle aus Lösungen von Neutralrot in destilliertem Wasser dadurch leicht zu erreichen, daß man eben diesen Vorsprung in der Zeit und Intensität der Farbstoffspeicherung der Zellen im Vergleich zu benachbarten ausnutzt und den Versuch bei ständiger Kontrolle rechtzeitig abbricht. Dieses Beispiel soll hier als Illustration für eine *Elektivfärbung im weiteren Sinne* dienen (vgl. Begriffe Kap. I), da bei längerer Färbungsdauer eine granuläre Allgemeinfärbung nahezu aller Teile von *Daphnia magna* erfolgt.

IX. Organe, die nach Elektivfärbungen erst gefunden oder in ihrer Funktion erkannt wurden.

Die Leistungsfähigkeit der Methode, speziell im Dienste morphologischer Untersuchungen, tritt am besten dadurch hervor, daß durch vitale Elektivfärbungen selbst bei oft studierten Tierformen des Wassers bisher unbekannt gebliebene Organe erst gefunden wurden. Es sei in diesem Zusammenhange auch daran erinnert, daß ja die rudimentäre Antennendrüse der Cladoceren und ebenso die der Copepoden erstmalig durch Vitalfärbungen nachgewiesen wurde und wegen der bestimmten Lage daraufhin im Sinne vergleichend-morphologischer Prinzipien erkannt werden konnte. Diese zwei Fälle wurden im Verlaufe weiterer Studien mit zahlreichen Versuchsvariationen sowohl in Bezug auf die Objekte als auch der verwendeten Farbstofflösungen (bzw. Färbungsbedingungen) durch neue spezielle Beispiele ergänzt, für die derzeit mangels vergleichender Untersuchungen entweder eine Deutung noch nicht möglich ist oder im Widerspruch mit den üblichen Anschauungen steht. An einigen Beispielen sei das kurz erörtert:

A. Ein neues Sinnesorgan bei Phyllopoden.

Gelegentlich von Untersuchungen an *Leptodora* konnte DEJDAR (6) einen auffallend differenzierten Zellkomplex finden, der bei diesem Objekt am rückwärtigen Teil des Nackenschildes streng symmetrisch zur Körpermediane angeordnet liegt. Er besteht 1. aus zwei hintereinander in der Körpermitte gelegenen Zellen von etwa ovalem Umriß; 2. vier angrenzenden, von DEJDAR als „primäre Sinneszellen“ gedeuteten Zellen, von welchen die der doraslen Mittellinie des Kopfschildes abgewendete Seite abgerundet ist, während jede dieser vier Zellen gegen die zwei „Zentralzellen“ hin vielfach verzweigte Fortsätze aussendet; 3. diesen „primären Sinneszellen“ liegen ganz knapp vier andere, relativ große, spindelförmige und deutlich fibrillär gestreifte Nervenzellen an, welche mit ihrem längeren proximalen Fortsatz schließlich über die Muskelbänder der 2. Antenne hinweg ventralwärts umbiegen und bis zu ihrer Einmündung im unteren Schlundganglion verfolgt werden konnten.

Das bemerkenswerteste Ergebnis von DEJDARs Beobachtungen besteht nun darin, daß es durch fein abgestufte Elektivfärbungen gelingt, dieses Sinnesorgan — um ein solches handelt es sich wohl — sozusagen „fraktioniert“ zu färben. Es gelang DEJDAR (6), von diesen 10 Zellen entweder *nur* die 2 in der Körpermediane gelegenen Zentralzellen oder *nur* die 4 angrenzenden primären Sinneszellen oder *nur* die 4 bipolaren Nervenzellen mit aller nur wünschenswerten Schärfe inmitten aller übrigen ungefärbt bleibenden Teile einer *Leptodora* intensiv gefärbt abzuheben.

DEJDAR hat weiter gefunden, daß dieses Organ auch bei anderen Formen in ganz gleicher Ausbildung und Lokalisation, d. h. also immer in Verbindung mit dem Nackenschild vorkommt und untersuchte daraufhin speziell *Polyphemus pediculus*, *Bunops serricaudata*, *Lathonura rectirostris* und *Eurycercus*. Dieses Organ ist weiters sowohl für junge als auch erwachsene Tiere in gleichem Bau nachgewiesen; selbst die Nauplien von *Leptodora* enthalten dieses Organ, wie durch die Färbung der beiden Zentralzellen festgestellt werden konnte.

Auf Grund bestimmter Überlegungen, die in der Originalarbeit eingesehen werden müssen, kommt DEJDAR zum Schluß, daß es sich unter Beachtung des Baues und der Lage dieser Zellgruppen um ein *statisches Sinnesorgan* handeln wird.

„Man kann sich vorstellen, daß Lageveränderungen, sei es des Organismus selbst oder Ortsveränderungen des Tieres im Raum durch verschiedenen Druck auf die beiden zentralen Zellen zu asymmetrischen Reizungen führen, die das Tier so beantwortet, daß es wieder in die normale Lage zurückkehrt. Nach dieser Meinung wäre das Organ so nach nicht nur *ein statisches Sinnesorgan in Bezug auf die Körperlage des Tieres selbst*, sondern würde *auch zur Orientierung im Raume* dienen. Bemerkenswert scheint in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, daß es sich bei *allen* jenen Formen, bei denen ich diesen Zellkomplex *hochentwickelt* nachweisen konnte, um *planktonisch* lebende, bilateral-symmetrisch gebaute Tiere handelt“ (DEJDAR [6], S 476).

Ein experimenteller Beweis, den man vielleicht durch Zerstörung (Strahlenstichmethode, mikrurgische Eingriffe) dieses Organs erbringen könnte, ist bisher nicht veröffentlicht worden. — Das genannte Beispiel soll hier auch nur als Ergebnis unerwartet fein differenzierender Vitalfärbung genommen werden.

B. Ein neues Sinnesorgan der Larven von *Porcellana platycheles* (Penn).

An Larven dieses *marinen* Decapoden hat DEJDAR (7) ebenfalls ein bisher unbekanntes Sinnesorgan gefunden, das genau median in der leicht gewölbten Rückenpartie der freien Schale am Körperende liegt.

„Um eine ‚Zentralzelle‘, deren morphologischer Charakter und Funktion nicht eindeutig bestimmt werden konnte, liegen im Epithel der Schale im Kreise angeordnet sechs elliptische ‚Endkölbchen‘ . . . Wir bemerken daran zunächst einen scharf begrenzten fast kugeligen Anteil, den kappenförmig noch eine hyaline Partie überdeckt. Ganz den gleichen Bau weisen zwei ebenfalls zur Körpermediane streng symmetrisch gelegene Elemente auf, die etwas weiter nach rückwärts gegen das in zwei lange Stacheln auslaufende Ende der freien Schale gerückt sind. Zu jedem dieser Endapparate führt je eine bipolare Sinnesnervenzelle mit großem Kern und spindelförmigem Zellkörper. Der distale Teil dieser Sinneszelle läßt sich als feine Faser bis in den Endapparat verfolgen. Die proximalen Fasern dagegen vereinigen sich sehr bald zu einem kräftigen Nerven, der nicht nur in der freien Schale, sondern auch noch zu beiden Seiten des Larvenkörpers auf weite Strecken hin verfolgt werden konnte. An einzelnen Präparaten hatte man den Eindruck, daß diese Nervenfasern rechts und links getrennt im unteren Schlundganglion einmünden. Der genaue Ort und ebenso die Art des Ursprungs dieser Nervenfasern läßt sich jedoch nur schwer verfolgen, was insofern verständlich ist, als hier ja eine Nervenfasern vom rückwärtigen Schalenstück an durch das ganze Tier hindurch verfolgt werden muß. Dazu kommt, daß die kräftige Muskulatur eine genauere Beobachtung besonders der vorderen Partien sehr erschwert“ (DEJDAR [7]).

Diese Verhältnisse fand DEJDAR konstant bei allen von ihm untersuchten Individuen. Im Laufe der Entwicklung dieser Decapodenlarve bis zur jungen Krabbe bleibt der beschriebene typische Bau erhalten. *Nach der Metamorphose* der Larve ist das Organ *nicht mehr nachweisbar* gewesen. Die morphologische und entwicklungsgeschichtliche Deutung dieses Organs muß vorläufig offen bleiben, da etwas Ähnliches bei Larven mariner Decapoden bisher nicht beschrieben ist und das ebenfalls von DEJDAR nachgewiesene Sinnesorgan der Larven von *Penaeus* sp. schon wegen seiner Lage, d. h. der Verbindung mit dem Nackenschild¹ wohl dem früher genannten Beispiel entspricht. Aus dem ganzen Bau des Organes bei *Porcellana* ist aber so viel ersichtlich, daß es wohl als Sinnesorgan von vorläufig unbekannter Funktion aufgefaßt werden muß.

C. Elektivfärbung und Nachweis der Funktion bestimmter Tastborsten bei Hydracarinien.

Gelegentlich seiner Studien mit Vitalfärbungen an Hydracarinien hat HALÍK (1) für bestimmte haarförmige Anhänge dieser Versuchsobjekte zeigen können, daß sie mit einer relativ großen Sinnesnervenzelle innerviert sind, so daß die Deutung *dieser* Haare als Sinneshaare naheliegt. In einer kurzen Mitteilung der Befunde weist HALÍK auf einen Umstand

¹ Nach mündlicher Mitteilung von Herrn Dr. DEJDAR, der später darüber noch berichten wird.

hin, der für die Literatur über diese Gruppe bezeichnend ist und der sicherlich nicht bloß bei Hydracarinen vorliegt.

„Es ist begreiflich, daß schon die früheren Autoren verschiedene Borsten für eine Sinnesfunktion reklamieren wollten. Es gibt in der Literatur, namentlich der älteren, kaum eine Angabe über beobachtete haarförmige Anhänge des Körpers und der Extremitäten, denen man nicht irgendeine Sinnesfunktion zugeschrieben hätte. Selbst die großen, stumpfen ‚Schwertborsten‘, die nachweisbar der Nahrungsaufnahme und den Schwebebewegungen dienen, wurden als Geruchsorgan gedeutet. Aber abgesehen davon, daß in keinem einzigen Fall bisher auf Grund von Experimenten der Nachweis einer bestimmten Funktion geliefert wurde, hat überdies keiner der Autoren den histologischen Nachweis erbringen können, daß die fraglichen Gebilde mit Sinneszellen versehen sind“ (HALÍK [1], S. 165).

Es gelang nun HALÍK, für zwei Paare von Sinneshaaren, welche in der Nähe der Exkretionsöffnung von *Piona longicornis* M. und *Unionicola crassipes* M. inseriert sind, und zwar das eine Paar ganz selbständig in der Haut, das zweite auf einem mit der Hautdrüsenöffnung gemeinsamen, chitinierten Doppelring stehend, die geforderte Innervierung durch Elektivfärbung mit Sicherheit nachzuweisen. Indem wir in diesem Fall die morphologischen Befunde übergehen (vgl. HALÍK, S. 166), können wir gleich den für diesen Fall erbrachten experimentellen Beweis der Funktion als Tangorezeptoren hervorheben:

„Die erwachsenen Tiere von *Unionicola crassipes* (O. F. MÜLL.) weisen eine heftige Fluchtreaktion auf, die in einer ruckartigen Bewegung der gestreckten Gliedmaßen besteht. Man kann nun diese Tiere mit Kokain leicht betäuben, so daß sie mit gestreckten Gliedmaßen ruhig auf dem Rücken liegend unter dem Binokularmikroskop bequem beobachtet werden können. Wenn man aber vorsichtig mit einer zu einer feinen Borste geschliffenen Minutiennadel über die Körperoberfläche streicht, so kommt es in dem Moment, in dem eines der erwähnten Sinneshärchen berührt wird, zur ruckartigen Kontraktion der vorderen Extremitäten. Solange aber die Nadel bloß das Integument berührt, kann man keine Fluchtreaktion experimentell auslösen. Die erwähnten Sinnesborsten bei *Unionicola crassipes* M. reagieren also prompt auf einfache Tastreize . . .“ (HALÍK [1], S. 167).

D. Die lateralen Frontalorgane von *Cyclops strenuus* Fischer.

Im Verlaufe der Untersuchungen vitaler Nervenfärbungen an Copepoden, besonders *Cyclops*, hat GICKLHORN (9) die Lage, den Bau und die Art der Innervierung für die lateralen Frontalorgane dieses Copepoden klarstellen können, die bisher unbekannt waren und für welche bloß unvollständige Angaben von FISCHER (4) bezüglich *Diaptomus* vorlagen. Die Ergebnisse werden dahin zusammengefaßt:

„1. In der Höhe der 2. Antenne liegen bei *Cyclops strenuus* dorsal und symmetrisch zur Körpermediane angeordnet Zellgruppen, welche direkt vom Gehirn innerviert sind: die lateralen (= dorsalen = Frontalorgane).

2. Jedes dieser Frontalorgane besteht konstant aus nur zwei keulenförmigen Zellen, welche knapp unter der Cutis liegen. Das spitz ausgezogene Ende jeder Zelle wird von einer Nervenfasern gebildet, welche seitlich vom Gehirn entspringt.

3. Der Kern dieser Zellen liegt im spitz ausgezogenen Teil und ist relativ klein.

4. Die Nervenfasern jeder der zwei Zellen verläuft isoliert bis zum Gehirn, das in keinem Fall . . . der Färbung mitgefärbt ist (ebensowenig sind irgendwelche andere nervöse Elemente gefärbt).

5. Männchen und Weibchen von *Cyclops strenuus* verhalten sich bezüglich der Lage, Form, relativen Größe, Zahl und dem feineren Bau der Frontalorgane ganz gleichartig“ (GICKLHORN [9], S. 211—212).

Daß diese Zellen den lateralen Frontalorganen der Cladoceren homolog sind, hat GICKLHORN in eigens darauf gerichteten Studien ausreichend begründen können. Es zeigte sich nämlich:

a) Die rudimentären Cölomsäckchen des Antennennephridiums von *Cyclops strenuus* (vgl. Kap. VI, B 2) liegen seitlich und unmittelbar neben den Frontalorganen, gehören also dem gleichen Metamer an.

b) Die Form und bestimmte Lage, die Paarigkeit und das Verhalten der Frontalorgane bei vitalen Elektivfärbungen mit Alizarin bei gleichzeitiger Färbung von *Daphnia magna* und *Cyclops strenuus* sind für beide durchaus gleichartig.

c) In beiden Fällen haben die Frontalorgane den histologischen Charakter von unipolaren Sinnesnervenzellen mit direktem Anschluß zum Gehirn.

d) Die Stelle der Einmündung der lateralen Frontalorgane liegt nämlich am Gehirn und ist von der Innervierung des Naupliusauges, welches bei *Cyclops* dem Gehirn aufliegt, sicher verschieden.

Diese Befunde lassen wieder die Frage akut werden, ob die für Copepoden bisher beschriebenen Zellen, welche sowohl ihrer Lage als auch ihrer Zahl und dem feineren Bau nach von den hier als Frontalorgane erkannten Zellen beträchtlich verschieden sind, wirklich Homologa sind (vgl. z. B. Figuren und Angaben bezüglich *Cyclops oithonoides* Sars. bei HANSTRÖM [1]).

E. Das rudimentäre Cölomsäckchen der ersten Maxille von *Cyclops strenuus* Fischer.

In allen derzeit vorliegenden Spezialarbeiten und monographischen Zusammenfassungen über Crustaceen, besonders Copepoden (vgl. CLAUS [11], GROBBEN [2], RICHARD, PLENK, BURIAN und MUTH, GIESBRECHT, BREHM) wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß ein drittes, dem Antennen- und Maxillennephridium homonomes Organpaar von gleicher Funktion bei Copepoden nicht vorkommen soll. Diesen Angaben stehen aber Beobachtungen gegenüber, die GICKLHORN (5) gelegentlich der Elektivfärbung der Cölomsäckchen von *Cyclops* machen konnte und die folgendermaßen beschrieben wurden:

„Außer dem Cölomsäckchen des Maxillennephridiums (2. Maxille!) und dem Rudiment des Antennennephridiums weist die vitale Färbung als konstantes Ergebnis noch eine streng elektive Färbung einer 3. Zellgruppe auf, welche in unmittelbarer Nähe des Cölomsäckchens vom Maxillennephridium liegt. Es handelt sich um zwei symmetrisch gelegene und senkrecht zur Körpermediane orientierte Streifen, die bei einer gelungenen elektiven Färbung sich wieder mit der gleichen Intensität innerhalb der gleichen Zeit und durch die gleiche Art der Farbstoffspeicherung abheben, wie die Cölomsäckchen des Maxillennephridiums ... In der Seitenansicht hebt sich dieselbe Zellgruppe nur als ein intensiv gefärbter, kreisrund begrenzter Fleck ab. In der Ventralansicht erscheinen diese Zellen als Streifen, der bei scharfer Einstellung auf den Querschnitt des Cölomsäckchens vom Maxillennephridium ebenfalls in scharfer Kontur erscheint, also in der gleichen Höhe liegt. Das mediane, spitz ausgezogene Ende liegt fast ganz am Basalglied der ersten Maxille“ (GICKLHORN [5], S. 129—130).

Die Deutung dieser Zellen als Nephrocyten kann durch die Ergebnisse der vitalen Färbung leicht ausgeschaltet werden. Für die Anschauung, daß wir es mit dem Rudiment eines 3. Nephridiums zu tun haben, spricht folgendes:

1. Die konstante Ausbildung bei sämtlichen untersuchten Individuen, wobei am erwachsenen Tier nur geringe Größenschwankungen vorkommen.

2. Die konstante Lage dieser Zellen im *Segment der 1. Maxille*.

3. Die konstante Mitfärbung, sobald das mit Sicherheit erkannte Cölomsäckchen des Maxillennephridiums elektiv gefärbt ist.

4. Der Befund bei Ostracoden, für welche ein Drüsensäckchenpaar ohne Nephridialgang im Segment des Maxillarfußes beschrieben ist. Dieser Zellkomplex wird allgemein als ein drittes, rudimentäres Nephridialorgan angesprochen (vgl. GIESBRECHT und G. W. MÜLLER).

Natürlich müssen erst weitere vergleichende Studien unter Berücksichtigung möglichst verschiedener Copepodengattungen und besonders ihrer Entwicklungsstadien abgewartet werden, ehe man bindende Aussagen über diese Zellen machen kann, die ausschließlich nach vitaler Färbung sichtbar sind.

Weitere Beispiele können hier übergangen werden.

X. Der Nachweis der Vitalität von gefärbten, besonders elektiv gefärbten Zellen und Organen.

Ergänzend zu den Ausführungen in Kapitel I sollen hier noch einige Ergebnisse und Gesichtspunkte diskutiert werden, welche die oft ventilerte Frage nach der Schädlichkeit oder Unschädlichkeit vitaler Färbungen überhaupt betreffen. Es ist klar, daß die bloß mikroskopische Beobachtung nur teilweise geeignet ist, tiefer greifende Veränderungen,

besonders in ihren primären Phasen, erkennen zu lassen. Es darf aber trotzdem nicht übersehen werden, daß bei sorgfältigen Vergleichen von vital gefärbten Zellen mit nicht gefärbten, die mikroskopischen Kriterien nicht allzu gering eingeschätzt werden dürfen. Vielfach sind ja Veränderungen der Lichtbrechung, der Quellung, der Viskosität, Turgoränderungen, Verlagerungen und Formänderungen bestimmter Inhaltskörper bei veränderter Oberflächenspannung für das normale Aussehen ganz charakteristisch. Freilich haben alle diese Merkmale nur dann einige Bedeutung, wenn sie auf Grund sorgfältiger Beobachtung und Vergleiche zu einem Urteil über die Vitalität einer Zelle, eines Gewebes oder Organes ausgenutzt werden.

Zur Prüfung der Vitalität wurden daher fallweise sehr verschiedene Kriterien herangezogen, von denen man hoffte, daß sie besser geeignet sind. Selbstverständlich wird es von der Feinheit und Empfindlichkeit dieser sozusagen als „Lebensreaktion“ verwendeten Proben abhängen, ob man daraufhin in einem gegebenen Zeitpunkt die beobachtete *Färbung* als „noch vital“ oder „schon letal“ beurteilt.

A. Beispiele.

POLLITZER hat zeigen können, daß der Vitalfarbstoff par excellence, das Neutralrot, doch nicht so ungiftig ist, als bis zu diesen Untersuchungen immer angenommen wurde. Er hat gefunden, daß der *Ablauf der Kernteilungen* im Epithel von Salamanderlarven in ganz charakteristischer Weise gestört wird, wenn dieses Objekt der Vitalfärbung mit Neutralrot unterworfen wird. Das Kriterium, das hier zur Entscheidung der Frage über die Schädlichkeit herangezogen wird, ist sicher eines der empfindlichsten, und nach diesen Untersuchungen wurde eine mehr oder minder gleichartige Wirkung auch auf andere lebende Plasmamassen erwartet oder angenommen. Das ist aber durchaus nicht der Fall, wenigstens nicht an jenen Objekten und nach anderen Kriterien beurteilt, mit denen der Verf. eigene Erfahrungen hat. Die Schädlichkeit ist natürlich je nach der Konzentration, Temperatur, Entwicklungsstadien usw. auch von Objekt zu Objekt verschieden, und gerade für Neutralrot hat z. B. GUILLERMOND zeigen können, daß keine noch so starke Konzentration *das Wachstum von Oidium lactis* verhindert, sondern bloß von einer bestimmten Konzentration an die *Wachstumsgeschwindigkeit* herunternetzt. Dabei sind die Zellen selbst ausgiebig mit Farbstoff beladen. Außerdem ist die Permeabilität gegenüber normalen Zellen nicht nachweisbar verändert.

Ein anderes Beispiel ist die Wirkung des Vesuvins (Bismarckbraun) und Chrysoïdins, die zu einer diffusen Färbung des Protoplasmas führen (vgl. NIRENSTEIN). Die Vitalität z. B. gefärbter Paramäcien, beurteilt nach der Beweglichkeit, Teilungsfähigkeit, scheint auch dem ganzen Verhalten nach nicht sehr stark beeinträchtigt zu sein, wenigstens nicht

in den ersten Stunden der Beobachtung und bei Abbruch der Färbung zum geeigneten Zeitpunkt. In diesen Fällen kann man das durchaus charakteristische Aussehen und Verhalten der gefärbten Objekte ebenso gut als Maßstab der „Vitalität“ heranziehen.

Aus verschiedenen Untersuchungen an pflanzlichen Objekten ist ebenfalls bekannt, daß vital gefärbte Pflanzenzellen, besonders wenn ausschließlich die Vakuolen gefärbt sind, eine *lebhaft*e Protoplasmaströmung zeigen können, die viele Stunden bis Tage anhält, bei wirklicher Schädigung aber bald aufhört (vgl. GICKLHORN [4], WEBER [2]).

Im Spezialfall einer Vitalfärbung von Chromosomen an *Tradescantia* hat GICKLHORN (4, 6) feststellen können, daß bereits begonnene Mitosen mit sehr deutlich gefärbten Chromosomen bis zum Dispirem und der Bildung der Kernplatte fortschreiten, und zwar *in annähernd derselben Zeit wie nicht gefärbte Mitosen unter den gleichen äußeren Versuchsbedingungen* (Temperatur!). Trotzdem diese Versuche — was ja nicht überraschend ist — nur schwer zu reproduzieren sind, liegen doch so viele positive Befunde vor, daß man ebensowenig wie bei vitaler Protoplasmafärbung *immer* von einem „Vitalartefakt“ durch die Färbung sprechen müßte, wie BĚLAŘ meint. Es ist nur Sache der Übung, Erfahrung und Geduld, inmitten vieler Fehlversuche doch völlig einwandfreie „vitale“ Chromosomenfärbungen zu erreichen.

Bei funktionell besonders spezialisierten Zellen wird man eine ihrer charakteristischen Leistungen als Kriterium der Vitalität heranziehen können, wofür wir als Beispiel einzelner frei lebender Zellen die Leukocytenzelle nennen können (vgl. FLEISCHMANN). An ihnen sah CERTES nach Einwirkung von Cyanin eine schwache Färbung auftreten, während die Bewegungsfähigkeit unvermindert erhalten war. Eine ähnliche Beobachtung machte RUŽIČKA, der an einem noch bewegungsfähigen Leukocyten von Meerschweinchen auch eine schwache Kernfärbung fand, während sonst bei Vitalfärbungen dieser Zellen meist nur eine Granulafärbung gemeint ist. — Aber nicht nur die Beweglichkeit, sondern auch *die phagocytären Leistungen*, z. B. gegenüber fein verteilter Kohle, bleiben nach vitaler Färbung erhalten, und für einen bestimmten Fall (nämlich Neutralrot 1:20000 im Dunkeln) ist das phagocytäre Vermögen nach FLEISCHMANN sogar *quantitativ* dem der ungefärbten Zellen *gleich* gewesen (vgl. z. B. damit die Befunde von POLLITZER ad Kernteilung:). In diesem Zusammenhang sind weiters Befunde von DE HAAN (1, 2) bemerkenswert, der feststellte, daß unter bestimmten Versuchsbedingungen die Phagocytose ein sehr brauchbares Kriterium der Vitalität einer Zelle sein kann, vorausgesetzt, daß man immer in einem Standardmilieu mit immer demselben Objekt das phagocytäre Vermögen untersucht. Nach FLEISCHMANN gilt dann folgende Beziehung:

„Im allgemeinen gehen dann Phagocytose und amöboide Beweglichkeit parallel. Jedoch gibt es Ausnahmen, wo absterbende Zellen ihr

phagocytäres Vermögen nahezu unverändert behalten, wie z. B. bei der Chloroformvergiftung. FLEISCHMANN sieht in *dem gleichzeitigen Erlöschen von phagocytärem Vermögen, amöboider Beweglichkeit und vitaler Granulafärbung* bei der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht einen Beweis für die Auffassung der Phagocytose als Lebenserscheinung“ (FLEISCHMANN, S. 40).

Für das Beispiel der Leukocytenzelle ist auch ein Gesichtspunkt beachtenswert, den schon ROSSBACH zur Diskussion vorlegt und den er folgendermaßen formulierte:

„Es ist unter Voraussetzung einer funktionellen Differenzierung des Protoplasmas zu verstehen, wie man einzelne Funktionen (der *einzelligen* Organismen) brachlegen kann, bei Fortbestehen der anderen.“ Daher kann eine verminderte Teilleistung eine Zelle zwar *schwächen*, muß sie aber *nicht unbedingt vernichten*.

Die Vitalität von gefärbten Nervenzellen wird man wohl am einfachsten durch das Verhalten der Erfolgsorgane, z. B. Muskeln und Drüsen, beurteilen können, die für den ungestörten Ablauf ihrer Funktion von dauernden, geregelten Impulsen seitens der Nerven abhängig sind. Es fällt sicher schwer, in dem von KOLMER beschriebenen Fall unbedingt eine letale Wirkung der Färbung auf die Nerven anzunehmen, wenn die weitere Beobachtung zeigte, daß das gefärbte Individuum noch viele Stunden später im Wasser die bekannten und so typischen ruckartigen Bewegungen ausführte. Ebensowenig wird man ohne ausdrücklichen Gegenbeweis eine irreparable Schädigung bei vitaler Nervenfärbung annehmen müssen, wenn z. B. bei *Daphnia* mit offensichtlich zur Gänze gefärbten Antennennerven (Ruderantenne) die Bewegung noch nach 24 Stunden nicht den Eindruck irgendwelcher Schädigungen macht. — Trotzdem soll für alle die aufgezählten Beispiele hier keineswegs behauptet werden, daß die Vitalität gegenüber der Norm ganz unverändert wäre, denn *alle* diese Beweise bedürfen noch vielfacher weiterer Kontrollversuche, die bisher nicht vorliegen. Man wird aber trotzdem so viel behaupten dürfen, daß *das Ausmaß der Schädigung*, bzw. ihrer Nachwirkungen, bezogen auf die Zeit der Beobachtung, für welche diese Ausführungen gelten, keinesfalls derart ist, daß man die Anwendung des Begriffes „Vitalfärbung“ bedingungslos ablehnen müßte (siehe Kap. I und II). Es ist auch *ein Vorurteil* in vielen Arbeiten über Vitalfärbung, immer eine Färbung ad maximum anzustreben, die natürlich im Interesse *morphologischer* Beobachtungen erwünscht ist. Demgegenüber ist jedem erfahrenen Vitalfärber bekannt, daß man bei entsprechend schonender Vorbehandlung, Färbung, Beobachtung und Nachbehandlung des Versuchsobjektes *mögliche* Schädigungen praktisch weitgehend ausschalten kann.

Ein bemerkenswertes Beispiel zu den hier diskutierten Fragen, nämlich die Funktionsprüfung vital gefärbter Zellen, legte ELSNER

vor. — Dieser Autor hat das Verhalten der MALPIGHISCHEN Gefäße von *Corethra plumicornis* gegenüber Naphthylenblau und Vitalblau, Indigokarmin und Ammoniakkarmin eingehender geprüft und bei dieser Gelegenheit eine zuerst von GICKLHORN gemachte Beobachtung weiter ausgearbeitet, die das Verhalten der genannten Organe gegenüber Trypaflavin betrifft. GICKLHORN hatte bei orientierenden Versuchen der Vitalfärbung der MALPIGHISCHEN Gefäße an verschiedenen Insektenlarven zwecks Differenzierung in einzelne Abschnitte auch Trypaflavin verwendet, das überraschenderweise für dieses Objekt bei weitem nicht jene Giftigkeit hat, die es bekanntlich gegenüber Bakterien, Protozoen, Generationszellen usw. besitzt und deshalb diesen Farbstoff als spezifisches Antiseptikum und Heilmittel gegen die Schlafkrankheit bekannt gemacht hat. Trypaflavin ist ein 3-6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid und durch seine außerordentliche Fluoreszenz ausgezeichnet (im durchfallenden Licht gelb, im auffallenden, d. h. reflektiertem Licht intensiv grün). Wie kaum ein anderer Farbstoff wird es, abgesehen von Fluorescein und Uranin, daher bereits in außerordentlicher Verdünnung an dem Ort seiner Speicherung im Tierkörper sichtbar, besonders bei Dunkelfeldbeleuchtung. Diese Fluoreszenz ermöglicht es auch, *schon die ersten Phasen der Färbung* zu erkennen.

Wenn man nun Larven von *Corethra* und zwar solche im 3. oder 4. Häutungsstadium in etwa 0,1 vH Trypaflavinlösungen überträgt und zwecks Ausschaltung photodynamischer Wirkung dunkel stellt, so beobachtet man nach einigen Stunden eine intensive Färbung der Mitteldarmzellen und ebenso der vier MALPIGHISCHEN Gefäße. Wird ein solches Objekt nach Abschattung des Präparates bei Dunkelfeldbeleuchtung beobachtet, so tritt die intensiv grüne Fluoreszenz sehr scharf hervor. Nach Rückübertragung so gefärbter Individuen in Wasser zeigt sich keinerlei auffallende mikroskopisch kenntliche Schädigung. — Selbstverständlich kann man diese Färbung bei Dunkelfeldbeleuchtung schon in den frühesten Phasen erkennen, und zwar zu einer Zeit, in der bei Hellfeldbeleuchtung im gewöhnlichen Mikroskop noch keine Gelbfärbung zu sehen ist. Sowohl in den Anfangsstadien als auch bei sehr kräftiger Färbung der MALPIGHISCHEN Gefäße sind deren Zellen *diffus* im Protoplasma durchfärbt, mit Ausnahme einer kurzen Stelle vor der Einmündung der Organe in den Enddarm. Der Kern dieser Zellen bleibt ungefärbt, und auch bei stärksten Vergrößerungen gelingt es nicht, diese diffuse Durchfärbung des Protoplasmas weiter aufzulösen, die auch bei längerer Versuchsdauer und stärkeren Konzentrationen entweder überhaupt nicht oder nur sehr langsam in eine granuläre Farbstoffspeicherung übergeht (Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium!). An solchen Larven läßt sich nun eine Funktionsprüfung durchführen, die auf folgender Überlegung beruht:

Wird Indigokarmin oder Naphthylenblau unter Auswertung der

Manipulatorstechnik mit einer mikroskopisch feinen Kanüle in die Leibeshöhle einer *Corethra*-Larve injiziert, so erfolgt nach einigen Stunden schon eine kräftige Farbstoffabscheidung und zwar *im Lumen* der MALPIGHISCHEN Gefäße. Mit frisch gefangenen Larven beansprucht diese Farbstoffabscheidung bis zu einer bestimmten willkürlich geschätzten Intensität eine bestimmte Zeit, wenn gleiche Entwicklungsstadien und gleiche Farbstoffkonzentrationen in einem bestimmten Versuch verwendet werden. Das Gleiche gilt aber auch für die diffuse Durchfärbung der Zellen der MALPIGHISCHEN Gefäße bei Anwendung von Trypaflavinlösungen. Es liegt nun nahe, anzunehmen, daß bei *vorher mit Trypaflavin gefärbten Malpighischen Gefäßen* sowohl die Zeit als auch die Intensität einer *nachträglichen* Abscheidung von Indigokarmin oder Naphthylblau geändert sein muß, wenn der Versuch mit geschädigten MALPIGHISCHEN Gefäßen vorgenommen wird. Es wäre auch möglich, daß ein anderer Modus der Farbstoffspeicherung auftritt, verglichen mit Kontrollversuchen an Tieren, welche erstmalig der Färbung unterworfen werden.

Für diesen Versuch werden also vier Reihen benötigt, und zwar: 1. *Corethra*-Larven im 3. oder 4. Häutungsstadium, die *dauernd in Wasser vom Standort* bleiben; 2. Larven gleicher Stadien, die *mit Trypaflavin gefärbt* werden; 3. das gleiche Objekt bei *Färbung aus Indigokarmin oder Naphthylblaulösungen*; 4. *Übertragen der vorher mit Trypaflavin gefärbten Larven in Naphthylblaulösungen und umgekehrt*. Zu kontrollieren ist die Geschwindigkeit der Farbstoffablagerung und ebenso ihre Intensität an vorgefärbten und nicht vorgefärbten Individuen sowohl bei vorheriger Trypaflavin- als auch Naphthylblaufärbung, die *im Plasma* der Zellen der MALPIGHISCHEN Gefäße bzw. *im Lumen* der blind geschlossenen Schläuche lokalisiert ist. — Von vornherein war das Ergebnis dieser Versuchsreihen wohl kaum abzusehen und gerade deshalb ist der von ELSNER gelieferte Nachweis bemerkenswert, daß *sich in diesen Versuchen keinerlei bemerkenswerte, über individuelle Schwankungen hinausgehende Unterschiede weder bezüglich der Zeit noch der Intensität noch der Form der Ablagerung des zweiten Farbstoffes ergibt, wenn erstmalig gefärbte Individuen als Vergleich dienen*. Die Beobachtungen ergaben weiters, daß auftretende Unterschiede nur dann in Betracht kommen wenn *verschiedene Entwicklungsstadien* verwendet werden, die nachweisbar besonders gegenüber Trypaflavin auch auffallend *verschieden empfindlich* sind.

Wir können diese Befunde wohl als ein Experimentum crucis anführen, demgegenüber Einwände schwer möglich sind und das vor allem zeigt, daß *auch bei diffuser Protoplasmafärbung normale Funktionstüchtigkeit* bestehen kann.

In gleicher Weise wird man auch das früher angegebene Beispiel beurteilen müssen, wenn sich an den Nephridialschleifen von *Daphnia*

magna an einem Individuum bei dreimaliger Färbung aus Alizarinlösungen verschiedener Reaktion die sonst getrennt sich färbenden Schleifenteile hintereinander darstellen lassen.

B. Theoretische Gesichtspunkte zur Erklärung der Möglichkeit vitaler Färbungen.

Im Hinblick auf die schon früher betonte Wichtigkeit, vitale Färbungen von sicher nicht vitalen nicht bloß durch ihr Zustandekommen, sondern auch im *Ergebnis* trennen zu können, seien noch einige theoretische Gesichtspunkte näher behandelt.

Zunächst muß festgestellt werden, daß jede noch so bestimmt gehaltene Behauptung über eine eventuelle Schädigung oder unverminderte Vitalität sich nicht bloß auf morphologische Beobachtungen, namentlich in den ersten Phasen, stützen kann, sondern durch Funktionsprüfungen ergänzt werden muß. Die Wahl morphologischer, also sichtbarer und für ein bestimmtes Objekt typischer Merkmale erfolgt ja hauptsächlich wegen der Einfachheit und Bequemlichkeit der Beobachtung, während Funktionsprüfungen oft recht schwierige experimentelle Studien mit entsprechenden Kontrollversuchen verlangen. Weiters sei wieder daran erinnert, daß eine Gegenüberstellung oder scharfe Abgrenzung von Geschädigt—Nichtgeschädigt überhaupt nicht möglich ist. Für das praktische Arbeiten kommt es daher immer nur darauf an, Schädigungen in möglichst geringem Ausmaß zu halten, um an den gefärbten Objekten Beobachtungen und Experimente vornehmen zu können, die den lebenswahren Verhältnissen möglichst nahekommen. Dadurch ist die Vitalfärbung höher einzuschätzen als noch so fein differenzierende Färbungen am toten Objekt, denn schließlich strebt ja auch der Histologe und Anatom nach Kenntnis des Baues und Verhaltens lebender Versuchsobjekte. Die Gefahr, namentlich Feinheiten der Struktur *fixierter und gefärbter* Objekte auch in das lebende Objekt zu projizieren und ihren Nachweis zu verlangen, wobei das tote Objekt *Vorbild* oder *Maßstab* sein soll, ist ja immer sehr groß und naheliegend, wie die Entwicklung der Cytologie im Hinblick auf viele Probleme deutlich zeigt. (Vide „Elementarstrukturen“. — Kritisches vgl. bei SPEK [1, 2].)

Unabhängig von den *Beobachtungen und Experimenten*, die natürlich letzten Endes entscheidend sein müssen, kann man sich aber auch Vorstellungen über die möglichen Wirkungen aufgenommener Vitalfarbstoffe als schädliche oder unschädliche *Fremdkörper* in der Zelle oder im Gewebe zurechtlegen. Es sind besonders physikalisch-chemische und physikalische Gesichtspunkte, die dabei in Betracht kommen.

Sowenig die chemische Zusammensetzung und Struktur des Protoplasmas, des Kerns oder der autonomen Inhaltskörper einer Zelle auch bekannt sein mag, so ist doch soviel sicher, daß physikalische und chemische, außerordentlich fein abgestufte Beziehungen zwischen *allen*

einzelnen Masseteilchen als Strukturelemente existieren, gleichgültig ob man unter Strukturelement Moleküle, Molekülkomplexe, Micellen oder sichtbare Teile versteht. — Wir sehen weiters, daß bei diffuser Durchfärbung, namentlich des Protoplasmas, die Intensität der Farbstoffspeicherung immer mehr zunimmt und daß bei granulärer Färbung die Zahl der Granula oder ihre Größe sich im Laufe längerer Einwirkung von Vitalfarbstoffen ebenfalls ändert. Man kann sich nun ganz gut vorstellen, daß die Farbstoffspeicherung¹ identisch ist mit einer entweder chemischen oder adsorptiven Bindung solcher Stoffe, die im Strukturgefüge der Zelle oder des Protoplasmas lebenswichtig sind. Von solchen Stoffen kämen in erster Linie in Betracht: Eiweißkörper, Lipoide und Komplexverbindungen zwischen ihnen, die als Lipoproteide bezeichnet werden. Es ist dann leicht verständlich, daß ohne Schädigung der Struktur und damit auch der Funktion der Zelle von solchen Stoffen nur ein bestimmter, bei verschiedenen Zellen oder Geweben verschieden großer Anteil aus dem normalen Strukturgefüge ausgeschaltet werden kann und daß mit jeder Überschreitung dieser sicher labilen Grenze schließlich sichtbare Schädigungen auftreten müssen. Wird aber diese Grenze nicht erreicht, dann kann trotz vorhandener Wirkung (d. i. die Farbstoffspeicherung oder „Färbung“) dieser Eingriff rückgängig gemacht werden, entweder durch Neubildung der Stoffe, oder durch chemische Umsetzungen, durch Oxydationen, Reduktionen, Wirkung von Säure oder Alkali auf den Farbstoff oder in irgendeiner noch unbekanntem Weise. — Zu dieser Überlegung kann man weiters geltend machen, daß ja bei Färbung mit vielen Vitalfarbstoffen, und zwar sowohl sauren als auch basischen, es zu einer mikroskopisch sichtbaren Granulabildung, Flockung, Fällung kommt, für die heute jedenfalls soviel feststeht, daß diese sichtbaren Bildungen keinesfalls reiner Farbstoff sind, der auf Grund anderer Löslichkeit in den Kolloiden der Zellen auffällt, sondern sehr variable Verbindungen mit Stoffen, die aus dem Protoplasma stammen. In diesem Fall, den man ganz allgemein als „Entmischung“ auffassen kann (vgl. GICKLHORN [2]), ist die Entfernung von Stoffen aus dem Strukturgefüge des Protoplasmas also sogar in einem sichtbaren Ausmaß erfolgt. In beiden Fällen, also sowohl bei diffuser als auch granulärer Farbstoffspeicherung, unter Umständen auch echter Kristallbildung (vgl. FISCHER [2], PROWAZEK, EVANS und SCOTT, GICKLHORN [3]) im Protoplasma, ist auch durch die direkte Beobachtung bekannt, daß die Färbung nur bis zu einem gewissen Ausmaß getrieben werden kann, ohne die Zellen sicher zu schädigen. Weiters ist durch die Beobachtung bekannt, daß granulär in vivo gefärbte Zellen bei rechtzeitigem Abbruch der Versuche nicht degenerieren müssen, sondern bereits gebildete Gra-

¹ Wir schalten hier natürlich jene Fälle aus, in denen vorgebildete Reservestoffe (Öl, Fett usw.) „gefärbt“ werden und beachten bloß die Neubildungen, die bei der Vitalfärbung entstehen.

nula weitgehend verändert werden und schließlich verschwinden können. Derartige „Artefakte“ im Sinne des Histologen scheinen unter Umständen ähnlichen Engriffen und Einwirkungen der Zelle ausgesetzt zu sein wie abgelagerte Reservestoffe.

Einen anderen Gesichtspunkt zur Beurteilung und für das Verständnis der labilen Grenze zwischen vitaler und nicht mehr vitaler Färbung bietet die Elektrophysiologie, bzw. *die Bioelektrostatik* (im Sinne von KELLER [1]). — Wir können heute wohl als sichergestellt betrachten, daß *das lebende Protoplasma in seiner Hauptmasse negativ geladen ist*, falls nicht bestimmte Inhaltskörper derart dominieren, daß eine direkte Potentialmessung ausnahmsweise Positivität ergibt (vgl. für den letzten Fall GICKLHORN und DEJDAR). Eine andere anerkannte Feststellung der Elektrophysiologie besteht im Nachweis, daß die Größe der Negativität mit dem Ausmaß der Funktion (Stoffumsatz, Reaktion auf Reize usw.) zusammenhängt, und zwar so, daß das intensiver funktionierende Organ oder die Zelle bei direkter Messung — sei es statischer oder Strommessung — einen höheren Wert in Millivolt ergibt als benachbarte „*ruhende*“ Teile oder am Stoffumsatz weniger intensiv tätige Stellen. *Positivität*, und zwar bezogen auf Erde als Nullpunkt oder neutrales Wasser, finden wir ja durchgehends nur *bei toten Elementen*, darunter auch Derivaten von Zellen nach verschiedenen chemischen Änderungen (Chitinisierung, Verkalkung, Verhornung, Cuticulabildung von unbekannter chemischer Zusammensetzung; an Pflanzen Verholzung, Verkorkung usw.).

Man kann sich nun leicht vorstellen, daß die zunehmende *Farbstoffspeicherung*, vor allem bei positiver Eigenladung der Farbstoffkorpuskel, *eine zunehmende Entladung der negativen Plasmakolloide* bewirkt, was unter Schwächung der Vitalität einer Zelle oder eines Zellbestandteiles wieder nur bis zu einem gewissen fallweise bestimmten, wenig variablen Ausmaß ertragen werden kann, wenn die Farbstoffwirkung in einer Zelle trotz anfänglich bestehender Schockwirkung nur vorübergehende Schädigungen nach sich ziehen soll. Jede weitere Farbstoffzufuhr wird das *typische* Potential einer Zelle, bzw. die Potentialdifferenzen zwischen verschiedenen Zellbestandteilen derart ändern, daß primär auf ultramikroskopische Dimensionen beschränkte Änderungen der elektrischen Strukturen wegen dieser zunehmenden Entladung schließlich bis zu mikroskopisch sichtbaren Veränderungen und Schädigungen führen. Bei dieser Interpretation ist über die *Ursachen* und *die Entstehung* der Potentialdifferenzen im Organismus *nichts* ausgesagt, und *diese* Fragen interessieren hier auch nicht. Es bereitet keine Schwierigkeiten, diesen gleichen Gedankengang in der Sprache des Chemikers auszudrücken und mit den voranstehend genannten Überlegungen zu vereinigen.

Mit diesen Diskussionen sollen nur die wichtigsten Fragen aufgezeigt werden, die heute zwar noch in den vorgebrachten Antworten lebhaft

diskutiert oder kritisiert werden, deren befriedigende Durcharbeitung jedoch viel Mühe erfordert. Nach Meinung des Verf. sind aber die wichtigsten Gesichtspunkte für experimentelle Arbeiten in dieser Richtung sowohl auf Grund bisher bekannter Beispiele als auch ausreichend fundierter theoretischer Überlegungen schon derzeit gegeben.

XI. Elektivfärbungen vom Standpunkt der Organ- und Zellspezifität.

A. Das Problem.

Wenn man die in den vorstehenden Kapiteln aufgezählten oder eingehender behandelten Beispiele nicht bloß als mikroskopisch-technische Leistung der Vitalfärbung betrachtet, sondern in ihrem *Gesamteindruck* beurteilt, so tritt als allgemeines Ergebnis folgendes hervor:

Die vitale Elektivfärbung zeigt, daß nicht nur Zellen, Gewebe und Organe eines Organismus sich verschieden verhalten, sondern auch daß funktionell gleiche Zellen, Organe oder Gewebe unbekümmert um ihre speziellen morphologischen Merkmale, d. h. Lage, Größe, Form und dem feineren Bau bei verschiedenen Tierformen gleiche elektive Färbungen dann ergeben, wenn das gefärbte Substrat funktionell genügend weit spezialisiert ist. Vergleicht man bei Serienversuchen jeweils beobachtete Schwankungen in der Intensität oder Geschwindigkeit der sichtbaren Färbung, so hat man — falls vor und während der Versuche keine experimentellen Eingriffe gemacht werden — immer den Eindruck, daß Schwankungen entweder durch die verschiedene Intensität der Funktion bedingt oder vom Alter des Versuchsobjektes abhängig sind. Trotz der Schwankungen ist bei gelungenen *Elektivfärbungen* ein typisches Bild ausgesprochener *Zell-, Gewebs- oder Organspezifität* niemals bis zur Unkenntlichkeit verwischt, während dies bei Allgemeinfärbungen, besonders wenn sie granulär sind, sehr oft vorkommt. Diese *Spezifität* der gefärbten Organe ist nun nach zwei Richtungen verschieden:

1. Es werden *Unterschiede* zwischen den Organen, Geweben und Zellen eines *einzelnen* Organismus sinnfällig (*Organspezifität*).
2. Es tritt *das Gemeinsame* zwischen verschiedenen Organen oder Zellen bei *verschiedenen* Tierformen hervor (*Organspezifität*).

Diese Unterschiede, welche durch vitale Elektivfärbungen im selben Organismus aufgedeckt werden können, müssen wir dahin beurteilen, daß oft trotz morphologischer *Gleichheit* der Zellen eine physiologische *Ungleichheit* besteht (vgl. WEBER [1]), also funktionelle Verschiedenheiten in der Leistung, oft nur einer *Teilleistung* in einem Gesamtprozeß vorliegen.

Ergänzend zu den Beispielen in früheren Kapiteln (vgl. Kap. VIII a und Kap. IX) sei hier noch als besonders eindrucksvoll die Elektivfärbung an irgendwelchen bilateral-symmetrisch gebauten Versuchsobjekten erwähnt.

Man kann z. B. Nervenfärbungen erreichen, bei welchen nur die Sinnesnervenzellen von Tastborsten oder nur von Chemorezeptoren oder nur von Lichtsinnesorganen mit ihren oft langen distalen Fasern *durch das ganze Tier hindurch bis zu ihrer Einmündung* im nicht gefärbten Gehirn verfolgt werden können. Die gefärbte Faser verläuft dann neben oder inmitten von vielen anderen ungefärbt bleibenden nervösen Elementen von anderer Funktion der Erfolgs- oder Perzeptionsorgane. Trotz ausdrücklichem Suchen wurde bei diesen Beobachtungen nicht ein einziges Mal eine *asymmetrische* Färbung gefunden, d. h. also: funktionell gleichartige Elemente sprechen auch wirklich auf die Färbung gleichmäßig und gleichzeitig an. Die gefärbten Teile müssen aber in keiner Weise von benachbarten mikroskopisch sichtbar verschieden sein. Ähnliches tritt bei Drüsen und Muskeln usw. auf. Eine Erklärung dieser überraschend feinen Differenzierung *symmetrischer* Teile *eines* Organismus ist derzeit nicht zu geben, denn der Hinweis auf die „bestimmten Organisationsverhältnisse eben von *bilateral-symmetrisch* gebauten Tierformen“ ist ja nur eine andere Bezeichnung für die Tatsache, *daß* sich solche Unterschiede zeigen, bzw. bei anderen Organen, Zellen usw. bei dieser bestimmten Färbung *nicht* zeigen. Es ist zwar das Verhalten *symmetrischer*, funktionell und morphologisch gleichartiger Teile des Organismus von vornherein zu erwarten und scheint vielen vielleicht nicht bemerkenswert, aber gerade der Nachweis des *stets gleichsinnigen* Verhaltens bei der vitalen Elektivfärbung zeigt, *daß die Zusammengehörigkeit funktionell gleicher Elemente* in einem Organismus *mit Vitalfärbungen* sich ebenso sicher wie ihre morphologische Zusammengehörigkeit mit anderen Methoden wirklich erkennen läßt.

Weitaus problematischer und in den Konsequenzen wichtiger ist die zweite Seite vitaler Elektivfärbungen, nämlich *das gleichartige Verhalten bestimmter Organe bei recht verschiedenen Tierformen*. Dabei ist oft der Name des Organs oder es sind die bisherigen Deutungen über eine vermutete morphologische Wertigkeit oder Funktion derart, daß man in vielen Fällen ein gleichsinniges Verhalten nicht erwarten würde. Als typisches Beispiel sei wieder an die Korrelation zwischen Kiemen und Nackenschild bei Phyllopoden erinnert. Trotzdem die Beobachtungen von GICKLHORN und KELLER schon in den ersten Versuchen (1924) eine nur im *Ausmaß* verschiedene, sonst aber unbeeinflussbare Sicherheit der Mitfärbung des Nackenschildes bei Kiemenfärbungen ergaben — die Voraussetzungen wurden früher näher besprochen —, waren die beiden Autoren lange Zeit der Meinung, daß die Deutung des Nackenschildes als *Drüse* doch zutreffen müsse und eine Ablehnung der bis dahin anerkannten Ansichten führender Zoologen nicht am Platze wäre. GICKLHORN und KELLER (5) nahmen gerade dieses Beispiel als ein Fehlresultat und als einen offenkundigen Widerspruch zu den sonst bewährten Leitideen zur Ausarbeitung elektiver organ- und zellspezifischer Färbungen.

Die Klärung (vgl. Kap. VB) brachten erst eigene, ad hoc ausgeführte experimentelle Arbeiten, deren Ergebnisse einen vorher vermeintlichen Widerspruch zu einer Stütze *für* die Leitidee machten.

B. Die Konsequenzen

aus der in Rede stehenden Seite vitaler Elektivfärbungen führen schließlich zu einer Frage, die man folgendermaßen formulieren kann:

Darf man für Organe, Gewebe und Zellen mit gleichsinniger, eindeutiger Elektivfärbung bei verschiedenen Tierformen auf eine gleichsinnige Funktion schließen oder nicht, wenn man die gleiche Färbung für ein bestimmtes Organ eines bestimmten Organismus ausführen kann und in diesem Fall eine bestimmte Funktion entweder schon erwiesen oder sehr wahrscheinlich ist?

Unter bestimmten, unbedingt notwendigen Einschränkungen wird man diese Frage bejahen dürfen. Auf einer positiven Antwort sind ja alle früheren Ausführungen aufgebaut, und als Leitidee hat sich die bejahende Antwort auf die erwähnte Frage *bisher* auch sehr gut bewährt. Man muß dabei nur folgendes beachten:

Eine Deutung der Ergebnisse verschiedener Versuche bei verschiedenen Objekten darf natürlich nicht allein aus dem optischen Bilde der Färbung erfolgen, wenn man diese im Sinne einer Homologisierung oder Analogisierung auswerten will. Man wird vielmehr diesen Weg nur dann gehen dürfen, wenn man möglichst viele Kriterien beachtet und dabei Gesichtspunkte ausnutzt, deren Begründung weitgehend voneinander unabhängig sind. Als solche Kriterien kommen z. B. in Betracht:

1. Zunächst die Lage eines bestimmten Organs in einer bestimmten Körperregion, deren entwicklungsgeschichtliche Bedeutung aus anderen Untersuchungen schon bekannt ist. Daraufhin erst kann man Vergleiche zwischen verschiedenen homologen (homodynamen) und analogen Organen ziehen.

2. Eine bestimmte Innervierung und der Vergleich des zu prüfenden Organs mit bekannten Verhältnissen eines zum Ausgangspunkt und Vergleich genommenen Versuchsobjektes.

3. Beachtung des histologischen Charakters von Zellen oder Geweben, der ja für eine typische Epithelzelle oder eine Nervenzelle oder eine Bindegewebszelle oder eine Drüsenzelle usw. fallweise so ausgesprochen ist, daß Verwechslungen in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der für Vitalfärbungen in Betracht kommenden Fälle kaum möglich sind. Das gleiche gilt für den Bau bestimmter Gewebe oder Organe, die als Ganzes von anderen, in ihrer Lage und ihrem Aussehen von benachbarten ebenfalls mit ausreichender Sicherheit zu unterscheiden sind.

4. Die Größe, Form und das Ausmaß der Ausbildung jeweils elektiv gefärbter Organe oder Zellen in verschiedenen Entwicklungsstadien, an-

gefangen von jenen, in welchen sichtbare Differenzierungen überhaupt nachgewiesen werden können.

Dazu wird man auch die charakteristischen Änderungen der Vitalfärbung vergleichsweise zu beachten haben, und zwar je nach: a) dem Entwicklungsstadium, b) den nachgewiesenen oder vermuteten Funktionsansprüchen, c) den gleichsinnigen Änderungen in Bezug auf die Zeit eben beginnender oder maximaler Farbstoffspeicherung, d) der Intensität einer vitalen Elektivfärbung der zu prüfenden Organe, e) allen Einflüssen, welche bei einer vitalen Färbung an einem genau bekannten Objekt im Vergleich mit dem zu prüfenden gleichartig wirksam sind.

Diese allgemeinen Gesichtspunkte, die man bei *keiner* vergleichenden Untersuchung über elektive Vitalfärbungen wird außer acht lassen dürfen, müssen außerdem durch spezielle von Objekt zu Objekt verschiedene Kriterien ergänzt werden, um gesicherte Behauptungen aufstellen zu können. Wird das aber beachtet, dann ergibt sich — wenigstens bei allen bisher geprüften Fällen —, daß morphologische, physiologische, entwicklungsgeschichtliche, chemische, ökologische, physikalische Betrachtungsweisen sich gegenseitig sinngemäß ergänzen oder als *Mindestforderung* bestehen bleibt, daß sich die jeweiligen Befunde nicht von vornherein widersprechen.

Irrtümlich wäre natürlich folgende Formulierung der in Rede stehenden Leitidee: Wenn funktionell gleichsinnige Organe sich gleichsinnig färben, dann muß auch *alles*, was sich aus der Lösung eines bestimmten Farbstoffes färbt, *gleich* sein, also analog. Wie absurd diese Formulierung wäre, ergibt sich aus folgenden Beispielen¹. Mit Alizarinlösungen lassen sich bei verschiedenen Objekten (sogar bei strenger Elektivität) darstellen:

Teile der *Nephridialschleifen* bei Cladoceren.

Die *Stützlamelle* der Tentakelkrone bei Bryozoen und ebenso jene zwischen Ectoderm und Entoderm bei *Hydra*.

Frontalorgane, also Sinnesorgane bei *Daphnia*.

Wachsende Knochen beim Wirbeltier.

Hautnerven bei Turbellarien.

Das *Lumen* der Genitalnäpfe bei Hydracarinern.

Der *Kauapparat* von Rotatorien (geprüft wurde speziell *Apsilus vorax*).

Das Ergebnis wäre also im Sinne der früheren Argumentation, d. h. einer Homologisierung oder Analogisierung völlig unsinnig. Die genaue Beachtung der Färbungsbedingungen bei Verwendung einer bestimmten Lösung zeigt aber auch hier, daß sich für die fallweise Färbung der genannten Beispiele doch Unterschiede ergeben und daß unter

¹ Untersuchungen des Verf.

Beachtung der früher aufgezählten Gesichtspunkte in den erwähnten Beispielen in keinem einzigen Fall die Gesamtheit der erwähnten Forderungen erfüllt wäre. Die Argumentation wäre ganz ähnlich der eines Chemikers, der im Verlauf eines Analysenganges behaupten würde, daß mehrere gegebene weiße Pulver deshalb Bariumsulfat sein müssen, weil sie sich im Wasser nicht lösen und außerdem weiß sind. Bei einem Analysengang müssen immer mehrere Kriterien zusammentreffen, andere in Betracht kommende in systematischem Vorgehen der Analyse auszuschließen sein, weiters Gruppenreaktionen und spezifische Proben für einen vorliegenden Stoff ebenso charakteristisch sein wie eine bestimmte Löslichkeit, ein bestimmtes Spektrum, bestimmte Dichte, Leitfähigkeit, Oberflächenspannung usw. — kurz, alle Prüfungen müssen *einengend* schließlich diesen einen Stoff *eindeutig* bestimmen lassen.

Die Tatsache, daß es unter den Vitalfarbstoffen besonders einige gibt, die durch ihre Sicherheit und oft auch Schnelligkeit der Färbung von allen anderen sich abheben, darf nicht den Gedanken aufkommen lassen, daß es ausschließlich *die chemische Konstitution* ist, welche für eine bestimmte „spezifische“ Färbung entscheidend ist. Namentlich von Seite der Histologen wird oft die Bezeichnung „Nervenfarbstoff“, Farbstoff „für elastische Fasern“, Kern- oder Plasmafärbstoff leichthin gebraucht, weil eine bestimmte Farbstofflösung sich auf Grund empirisch erprobter Rezepte zur histologischen oder cytologischen Differenzierung besonders eignet. Wir finden aber auch sehr oft die Meinung, als ob manche Unsicherheit der vitalen Färbung schließlich dadurch behoben werden könnte, wenn es gelänge, solche Farbstoffe synthetisch herzustellen, welche entweder *nur* Nerven, *nur* Muskelfasern, *nur* elastisches Bindegewebe oder *nur* Drüsenzellen usw. auf Grund chemischer Reaktionen „spezifisch“ färben. Eine solche Hoffnung ist illusorisch und durch die Erfahrung längst widerlegt, da man durch Änderung der Färbebedingungen und des Lösungszustandes sonst sehr geeignete Farbstoffe an der Färbung hindern kann oder üblicherweise nicht färbende Stoffe doch zu brauchbaren und sogar sehr scharf differenzierenden Färbungen bringen kann. Das zeigen z. B. bereits Arbeiten, welche zwecks histologischer Färbung den gleichen Farbstoff in Pufferlösungen gelöst anwendeten (vgl. NAYLOR, PISCHINGER). Noch wichtiger sind die grundlegenden Studien von SCHULEMANN, der für einige hundert Farbstoffe bewiesen hat, daß konstitutionschemisch außerordentlich verschiedene Farbstoffe bei vitaler Färbung am gleichen Objekt bezüglich der Form, des Ausmaßes und der Lokalisation der Farbstoffablagerung sich durchaus gleich verhalten können, während konstitutionschemisch sehr nahe verwandte Farbstoffe unter denselben Bedingungen außerordentlich verschiedene Bilder der Färbung liefern (SCHULEMANN [5, 6]). Dieser für die Theorie der Vitalfärbung *prinzipiell* wichtige Befund ist immer wieder bestätigt worden und zeigt wohl eindringlich genug, daß

die Hoffnung auf eine rein chemisch begründete Lösung schwieriger Fragen der Vitalfärbung heute aussichtslos ist.

Wie sich z. B. die Entwicklung und Beweisführung im speziellen Fall gestaltet, wenn man auf Grund gleichsinniger Färbungen bestimmte Schlüsse zieht, sei in aller Kürze an einem Beispiel behandelt:

An den Exuvien von *Cyclops strenuus* bemerkt man am Rostrum zwei kreisrunde Bezirke, die am lebenden Objekt nach Angaben von CLAUS und RICHARD direkt über dem Auge liegen und die deshalb bloß auf Grund dieser Lage und ihrer Form als „Corneafacetten“ bzw. „Linsen“ im Dienste der Funktion des Auges gedeutet wurden. Am lebenden Objekt sind diese Cornealinsen nur schwer zu sehen.

Gelegentlich von Vitalfärbungen mit *Cyclops strenuus* und *C. fuscus* hat sich ergeben, daß ausschließlich diese „Cornealinsen“, nicht aber irgendwelche andere Cuticulapartien elektiv ebenso Farbstoff speichern wie die Endstäbe der Chemorezeptoren von *Daphnia magna* oder *Asellus aquaticus* oder die LEYDIGSchen Kolben von *Cyclops* an den Antennen, wenn alle diese Formen unter gleichen Bedingungen in der gleichen Lösung gefärbt wurden. Daraufhin könnte man also die Folgerung ziehen, daß diese „Corneafacetten“ etwas Ähnliches sind wie die Endstäbe der Riechkolben. Würde sich sonst kein anderer Beweis erbringen lassen, dann wäre eine solche Meinung sicher nicht mehr als eine Vermutung. Anders muß aber die Sachlage beurteilt werden, wenn sich folgendes zeigen läßt (vgl. GICKLHORN [14]):

1. Bei genauer Beobachtung am lebenden vital gefärbten Objekt erkennt man auf Grund der nun ungleich besseren Sichtbarkeit der Lage Form und Größe dieser Corneafacetten, daß sie gar nicht unmittelbar über dem Naupliusauge liegen, wie CLAUS und RICHARD angeben.

2. Ist von einer Facettenstruktur oder einer im Dienst der Lichtbrechung geforderten Form als „Linse“ nichts zu bemerken, sondern gerade diese Stelle ist die *dünnste* Cuticulapartie der ganzen Stirnregion.

3. Gelingt es, *Sinnesnervenzellen* nachzuweisen, welche bis knapp an diese so leicht färbbare Membranpartie herantreten. Es handelt sich dabei um kleine *unipolare* Sinnesnervenzellen, die seitlich vom Gehirn entspringen und deren *Zahl* in der ersten Mitteilung von GICKLHORN (14) nicht genau ermittelt werden konnte.

4. Solange die Tiere vollkommen intakt sind, greift diese Färbung niemals auf andere Cuticulateile des Cephalothorax über, ebensowenig färben sich Tastborsten. Die Versuchsdauer kann bis über 1 Woche ausgedehnt werden.

5. Alle Einflüsse, welche die Färbung der Endstäbe von *Daphnia magna* verändern, wirken in völlig gleicher Weise auf die Farbstoffspeicherung in den „Corneafacetten“, die sich in annähernd der gleichen Zeit und Intensität wie Chemorezeptoren von Crustaceen färben.

6. Vergleicht man die „Linsen“ mit dem Bau anderer als Chemorezeptoren geltender Organe bei Hydracarinern, Insekten u. a., dann kann man diese dünne Cuticulapartie als eine ganz in die Ebene des Integumentes gerückte Endplatte auffassen, deren Innervierung ähnlich ist wie die anderer Endstäbe bei Cladoceren, mit der einzigen Modifikation, daß wegen der speziellen Form der Endplatte statt bipolare, unipolare Sinnesnervenzellen vorliegen.

Diese Beobachtungen lassen also Analogieschlüsse im Sinne der in Rede stehenden Leitidee nicht mehr so unbegründet erscheinen, um so mehr, als nach diesen Studien von GICKLHORN neuerdings auch DEJDAR an anderen Formen die gleichen Verhältnisse wiederfand (unveröffentlichte Versuche).

Mit den voranstehenden Ausführungen soll aber keineswegs behauptet werden, daß auf Grund solcher Überlegungen eine möglichst vielseitige Prüfung und das Suchen nach weiteren Kriterien, die für oder gegen diese Meinung sprechen können, überflüssig wäre. Ebenso muß auch da unbedingt eine experimentelle Prüfung verlangt werden, deren Ergebnis natürlich im Einklang mit den Schlüssen nach vitalen Elektivfärbungen stehen müßte. Den Wert der Methode vitaler Elektivfärbung müssen wir noch immer in erster Linie darin sehen, daß außerordentlich auffällig solche Verhältnisse im Bau und der Funktion des Tierkörpers aufgedeckt werden, die man sonst übersieht, und daß man *daraufhin* erst zu neuen vielseitigen Untersuchungen angeregt wird.

C. Diskussion einer Arbeitshypothese.

Es ist derzeit nicht möglich, alle bereits vorliegenden Beispiele organ- und zellspezifischer Färbung mit einer Theorie eindeutig und einwandfrei begründet zu erklären. Beim gegenwärtigen Stand der Sachlage kann nur eine Arbeitshypothese vorgebracht werden, die einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit besitzt, deren Reichweite aber erst mit vielen Beobachtungen und Versuchsreihen erkannt werden könnte. Diese Arbeitshypothese stützt sich auf folgende Überlegungen:

Bei einer elektiven Vitalfärbung haben wir zunächst ein zu färbendes Objekt, dessen feinerer Bau bis in die Größen micellarer Dimensionen ebenso unbekannt ist, wie die genaue chemische Zusammensetzung und der Zustand der verschiedenen, bereits nachgewiesenen Stoffe. Das lebende Substrat ist niemals in Ruhe; ununterbrochen gehen chemische Umsetzungen vor sich, die trotz mikroskopisch kleiner Räume lokal sicher außerordentlich verschieden sind, zu verschiedenen Zwischen- und Endprodukten führen, mit verschiedenen Geschwindigkeiten ablaufen und die schließlich alle Nachbaranteile in verschiedener, so gut wie unbekannter Weise beeinflussen. Ebenso wenig bekannt, doch sicher ebenso „spezifisch“ wie die *chemischen* Merkmale, ist für eine bestimmte Zelle, ein bestimmtes Gewebe oder Organ eine bestimmte Konstellation sehr verschiedener *physikalischer* Eigenschaften und Kräfte. Je nachdem, ob man die chemische oder die physikalische Analyse fallweise in den Vordergrund stellt, also entweder Biochemie oder Biophysik treibt, werden die Methoden und Gesichtspunkte der Analyse verschieden sein, doch letzten Endes unbedingt in ihren Ergebnissen vereinigt werden müssen.

Weiters haben wir bei Vitalfärbungen Farbstofflösungen mit bestimmten chemischen und physikalischen Eigenschaften. Diese Farbstofflösungen können wir für die gegenwärtigen Ansprüche der Forschung ausreichend eindeutig durch eine Anzahl schon früher aufgezählter Faktoren definieren. Für eine bestimmte, gegebene Lösung von bestimmtem Lösungszustand sind ihre Eigenschaften und die Werte gegen-

über einer anderen Lösung mit anderen Eigenschaften ebenso „spezifisch“ verschieden wie eine Zelle von der anderen.

Wenn nun die Beobachtung ergibt, daß eine bestimmte Lösung mit bestimmten Eigenschaften innerhalb enger, vom Standpunkt des Biologen durchaus begreiflicher Schwankungen, zu einer *elektiven* Färbung führt, dann liegt der Gedanke nahe, daß das gefärbte Substrat durch solche Eigenschaften und Kräfte ausgezeichnet ist, daß *nur diese bestimmte Färbung* zustande kommen kann. Jede fallweise verschieden große Änderung der Eigenschaften eines Organismus, Organs oder einer Zelle muß dann das Ergebnis der Färbung ebenso ändern wie Änderungen im Lösungszustand des Farbstoffes oder der Färbbedingungen. Man kann nun annehmen, daß die physikalischen, chemischen und physiologischen Faktoren im lebenden Organismus derart sind, daß sie in ihrer *Gesamtheit* in einem eben vorliegenden Fall einen enge umschriebenen Komplex bilden, der die „Spezifität“ definieren läßt und der auch eine „spezifische Disposition“ schafft, die über die Wirkung der Farbstofflösung entscheidet. *Die „Spezifität“ der jeweiligen Wirkung, in unseren Beispielen der Elektivfärbungen, wäre sonach der Ausdruck einer bestimmten, vor allem bestimmbaren Konstellation aller jener Faktoren, mit welchen wir sowohl das lebende Substrat als auch die Farbstofflösung charakterisieren können.* Das Plus des „Vitalen“ gegenüber der chemischen oder physikalischen Analyse an toten Objekten können wir in erster Linie in dem koordinierten, *gerichteten* Geschehen erblicken, das nach Gradienten abgestuft ist (vgl. KELLER [I], GICKLHORN). Die Brauchbarkeit einer Farbstofflösung bei auffälliger Lokalisation der Färbung im Organismus und das unerklärlich scheinende „Wahlvermögen“ muß sonach auf einen engen Bezirk und eine ganz bestimmte *einmalige* Konstellation *aller* Faktoren beschränkt sein.

Die Prüfung dieser Überlegungen wäre dann möglich, wenn man das zu färbende Substrat genau sowohl in seiner chemischen Zusammensetzung als auch in seinen physikalischen Eigenschaften und Kräften kennen würde und mit *denselben* chemischen und physikalischen Eigenschaften einer nachweisbar elektiv färbenden Farbstofflösung vergleichen könnte.

Ähnliche Überlegungen, die bisher immer nur auf *einzelne* Eigenschaften von Farbstofflösungen oder des lebenden Objektes angewendet wurden, spielen ja längst in den Theorien der Vitalfärbung eine große Rolle. Aber weniger die Unvollständigkeit unserer heutigen Kenntnisse als vielmehr die sachlich unberechtigte, einseitige Bevorzugung nur einzelner chemischer *oder* physikalischer Eigenschaften hinderte bisher, die Konsequenzen aus der Behauptung zu ziehen, daß ausschließlich die *gleichmäßige* Berücksichtigung *möglichst vieler Eigenschaften* zum Ziele führen kann, und daß nur dann eine Theorie der Vitalfärbung auch im Hinblick auf das Spezifitätsproblem begründet werden kann.

Die Bedeutung der chemischen Zusammensetzung für das Ergebnis einer Elektivfärbung ist natürlich dann leicht einzusehen, wenn bestimmte Zellen so viel von bestimmten Stoffen enthalten, daß ähnliche Reaktionen wie in der Eprouvette ablaufen können. (Typisches Beispiel: Vitale Methylenblaufärbungen gerbstoffhaltiger Pflanzenzellen unter Bildung eines Niederschlages, den man mit anderen Gerbstoffreagentien ebenso erhält.) Ebenfalls leicht ist die Bedeutung des Dispersitätsgrades einer Lösung verständlich, wenn man annimmt, daß das Protoplasma und seine peripheren Grenzschichten einen stabilen Bau mit bestimmter Strukturdichte aufweisen, so daß nur Korpuskel solcher gelöster Farbstoffe eintreten können, die eine passende Teilchengröße aufweisen. Wenn bestimmte Zellen weiters verschieden große Mengen von Lipoiden führen und verschiedene Farbstoffe verschieden leicht lipoidlöslich sind, so ist verständlich, daß lipoidlösliche Farbstoffe in diese Zellen rascher eintreten und auffallend stärker gespeichert werden als in anderen Zellen, während nicht lipoidlösliche für die Elektivfärbung schlechthin ungeeignet sein müssen. Die Schwierigkeiten solcher Theorien, welche diese Faktoren als ausschlaggebend hinstellen, beginnen aber dann, wenn entgegen der Erwartung doch Farbstoffe permeieren und gespeichert werden, die nachweisbar in den zu Modellversuchen gewählten Lipoiden nicht löslich sind, oder deren Teilchengröße nachweisbar viel zu groß ist. In solchen Fällen wird zwar zugegeben, daß auch noch andere Faktoren in Betracht kommen dürften, meist aber werden Hypothesen ad hoc aufgestellt oder im Extremfall die Meinung vertreten, daß dann eventuell „andere Gesetze“ entscheidend gewesen sind. Diese abwegige Argumentation ist hinfällig, auch gar nicht erforderlich, wenn man *möglichst viele Eigenschaften gleichmäßig beachtet und in ihrer Gesamtwirkung übersehen kann*. Entscheidend werden also heute *neue Methoden und Beobachtungen* und nicht der Wunsch, schon derzeit im Stadium von Vorarbeiten mehr als Arbeitshypothesen geben zu wollen.

XII. Aktuelle Probleme im Ausbau und der Anwendung der Methode.

So groß die Zahl spezieller Probleme der Anwendung elektiver Vitalfärbungen in den verschiedensten Spezialgebieten auch sein mag, so gering ist demgegenüber die Zahl jener Fragen, welche *gegenwärtig* für den zielsicheren Ausbau der Methode in Betracht kommen.

I. ad Versuchsobjekte.

Eine Frage, die heute von einiger Dringlichkeit ist, besteht darin, welche Versuchsobjekte für eine vollständige „farbenanalytische“ Differenzierung noch in Betracht kommen. Mit den bisherigen Ergebnissen ist bereits gezeigt, daß sich auch an anderen Organismen als *Daphnia*

Erfolge erzielen lassen. Am weitesten ist bis heute die organ- und zell-spezifische Differenzierung an Hydracarinien (besonders *Piona*) von HALÍK durchgeführt. Andere Organismen, an welchen eine Elektivfärbung im Interesse allgemein morphologischer oder physiologischer Fragen wichtiger wäre, können mit Erfolg wohl erst dann studiert werden, wenn man in eigenen Vorarbeiten die entsprechenden Beobachtungsmethoden erst ausgearbeitet hat.

2. ad Beobachtungsmethoden.

Es wurde an anderer Stelle schon darauf hingewiesen, daß eine bloß makroskopische Beobachtung oder die ausschließliche Untersuchung im gewöhnlichen Hellfeldmikroskop bei weitem nicht für alle Fälle ausreicht, besonders dann nicht, wenn die primären Phasen der Färbung genauer studiert werden sollen. Durch ausgiebige Anwendung der Mikroskopie in auffallendem Lichte (Opakilluminator nach VONWILLER [3]), oder mit Hilfe der Mikromanipulator-technik nach CHAMBERS oder PÉTERFI, der Polarisationsmikroskopie (SCHMIDT [1, 2]), der Methoden bei Beachtung in ultraviolettem Lichte (ELLINGER und HIRTH [1, 2]), der Ultraviolettphotographie (LEHMANN), der Photographie in infrarotem Licht GIGON, PLOTNIKOW) dürften auch Vitalfärbungen sich viel aufschlußreicher gestalten lassen und mit neuen Ergebnissen zweifellos auch manche Einseitigkeit von heute beseitigen (vgl. für weitere Punkte GICKLHORN [1, 6]).

3. ad Studium der Farbstoffspeicherung.

Eine der auffälligsten Tatsachen, die erst bei einigem Vertiefen in die außerordentlich umfangreiche Literatur über Vitalfärbungen in den verschiedensten Gebieten der Biologie und Medizin eindringlich genug hervortritt, besteht darin, daß man dem Studium und der experimentellen Bearbeitung von Problemen der vitalen Farbstoffspeicherung bisher so wenig Aufmerksamkeit gewidmet hat. Das ist um so überraschender, als ja die besondere Form und die Lokalisierung gerade der Farbstoffspeicherung jenes Kriterium ist, nach dem man vitale Färbungen beurteilt. Die Zahl der Arbeiten, die sich speziell mit diesem Problem beschäftigen, ist noch so gering und die Ergebnisse sind bis heute so wenig befriedigend, daß man behaupten kann, es sind derzeit nicht einmal die einfachsten und ersten Vorfagen beantwortet. Jene Arbeiten, die sich speziell mit dem Studium der Farbstoffspeicherung beschäftigen, gehen in der Regel entweder von vorgefaßten Meinungen aus, oder münden in ganz unzulängliche Theorien und Spekulationen über Strukturprobleme oder die Chemie des Protoplasmas, Zellkerns, der Granula usw.

Trotzdem die Literatur, welche bloße Befunde auf Grund vitaler Farbstoffspeicherung auswertet, schätzungsweise 80 vH aller Arbeiten ausmacht, ist bisher ein Problem viel zu wenig beachtet worden, dessen

Beantwortung die unbedingt notwendige Zusammenfassung der Ergebnisse vitaler Färbungen an tierischen und pflanzlichen Zellen bringen müßte. — Bisher werden Arbeiten über Vitalfärbung tierischer Zellen einerseits und pflanzlicher Zellen andererseits praktisch völlig unabhängig voneinander durchgeführt, was im Interesse einer Theorie der Vitalfärbung eine unhaltbare Situation bedeutet. Auf den ersten Blick scheint diese Trennung zwar berechtigt und damit nur ein auffallender Unterschied im Verhalten tierischer und pflanzlicher Zellen gegenüber Farbstoffen gekennzeichnet. Er besteht darin, daß wir im *Protoplasma* erwachsener Pflanzenzellen die Farbstoffspeicherung mit wenigen Ausnahmen auf Vakuolen oder größere Safräume lokalisiert sehen. Da man nun nach einer auch heute noch dominierenden Ansicht Safräume im Protoplasma höchstens als eine im Dienste der Regelung osmotischer Zustandsproben wichtige Organelle ansieht, oder als Depot für Stoffwechselprodukte, so scheint die Färbung von „toten“ Safräumen recht belanglos zu sein, und man vernachlässigte sie bis in die jüngste Zeit gegenüber den Leistungen und dem Bau des Protoplasmas (vgl. dagegen WEBER [2] und GICKLHORN [10]). Nach den früher ausgeführten Ansichten und ebenso nach jeder eingehenden Beobachtung dürfte aber doch ersichtlich sein, daß Vitalfärbungen an Pflanzenzellen schließlich genau so *Leistungen des Protoplasmas und der lebenden Zelle* sind, trotzdem die Farbstoffspeicherung in vorgebildeten, sehr wasserreichen Safräumen erfolgt. Die Zahl der Beispiele pflanzlicher Zellen, in welchen die Farbstoffablagerung *im Protoplasma* erfolgt, ist nur außerordentlich gering und wird als Ausnahmefall angesehen. Eine der tierischen Zelle auffallend ähnliche Form der Farbstoffspeicherung finden wir in pflanzlichen Zellen zwar ebenfalls, doch bezeichnenderweise nur in sehr plasma-reichen Zellen (embryonale Zellen, wachsende Pilzhyphen usw.). In tierischen Zellen dagegen ist die Farbstoffspeicherung im Protoplasma die Regel, schon deshalb, weil tierische Zellen mit größeren Safräumen — abgesehen von Protisten mit vorgebildeten, eventuell pulsierenden Vakuolen — ihrerseits die Ausnahme sind. Wir sehen daher, daß eines der führenden Probleme der Vitalfärbung, das Granulaprobem, nahezu ausschließlich tierische Zellen betrifft, von Beobachtungen der Anatomen, Histologen und Cytologen ausging und die oft heftig geführten Debatten und Polemiken über die Genese der Granula, ihrer Bedeutung für die Zelle, der Bedingungen der Färbung vorgebildeter Granula usw. in der Botanik ohne irgendeine Nachwirkung waren. Erst in letzter Zeit wurde darauf hingewiesen (vgl. GICKLHORN [2]), daß die *prima vista* scheinbar bestehenden *Unterschiede nicht grundsätzlich* sind, sondern nur graduell, daß die Bedingungen und Gesichtspunkte zum Studium der Farbstoffspeicherung in tierischen und pflanzlichen Zellen vereinigt werden können und daß daraufhin heute anerkannte Hypothesen revidiert werden müssen. Wir stehen heute vor einer ähnlichen Situation wie da-

mals, als SCHULEMANN (5) seine weittragenden Studien über die Genese der so viel diskutierten „sauren Vitalgranula“ veröffentlichte, womit der Spekulation über die „Natur“ dieser Gebilde ein Ende bereitet wurde. Ohne näher auf das Granulaproblem einzugehen, sei hier nur daran erinnert, daß noch viele Fragen strittig sind, daß noch keine befriedigende Erklärung vorliegt, warum nur bestimmte Zellen oder Gewebe so leicht und so ausgiebig granuläre Farbstoffspeicherung aufweisen und daß eine ganze Anzahl untereinander konkurrierender Hypothesen vorliegt, um die Entstehung und die lokalisierte Farbstoffspeicherung zu erklären. Solange man aber bei diesen Studien entweder nur chemische oder nur physikalische Gesichtspunkte gelten läßt, und solange man über die chemische Natur jener Stoffe nichts Näheres weiß, die man in erster Linie für die Farbstoffspeicherung verantwortlich macht, solange muß man auch fehlgehen, wenn man aus einem bestimmten Bilde der Färbung i. e. Farbstoffspeicherung als Leistung der ganzen Zelle oder eines ganzen Organismus in Betracht zu ziehen. (Einzelheiten müssen unter Hinweis auf die früher genannten Sammelreferate und die letzten Arbeiten von SCARTH, GICKLHORN [2] bzw. die ersten Untersuchungen von ARNOLD, v. MÖLLENDORFF [1, 7], SCHULEMANN [1—6] u. a. übergegangen werden.)

4. ad Elektivfärbung und Spezifitätsproblem.

Nach den Ausführungen in Kap. XI ist wohl ersichtlich, daß die aktuelle Forderung darin besteht, möglichst viele und möglichst vielseitig durchgearbeitete Beispiele zu erlangen, um die ebenfalls bereits diskutierte Arbeitshypothese in ihrer Tragweite, bzw. allen ihren Schwächen zutreffend einschätzen zu können. Es wäre verfrüht, darüber heute ein bindendes Urteil abzugeben, sei es im Sinne einer bedingungslosen Zustimmung oder bedingungslosen Ablehnung. Letzten Endes sind die Tatsachen entscheidend, um entweder in der heute als aussichtsreich scheinenden Richtung weiter zu arbeiten oder nach neuen, anderen Gesichtspunkten zu suchen, welche ebenso einfach, dabei möglichst umfassend mit einem Minimum von willkürlichen Annahmen alle Beobachtungen befriedigend erklären lassen.

XIII. Programmatisches zu den Forderungen und Methoden der chemischen und physikalischen Charakteristik von Farbstofflösungen.

Das aktuellste Problem der elektiven Vitalfärbung besteht darin, die verwendeten Farbstofflösungen einwandfrei definieren zu können. Bisher wird ja bei Vitalfärbungen meist nur der Name des Farbstoffes, die verwendete Konzentration, eine bestimmte Temperatur oder ein be-

stimmtes Lösungsmittel, eine bestimmte Art der Applikation usw. angegeben, während man sich um den Lösungszustand und vor allem über dessen *Änderungen* überhaupt nicht kümmert. Man begnügt sich damit, die Farbstoffe nach chemischen Klassen oder auf Grund besonders auffallender physikalischer Merkmale in *Reihen* anzuordnen und die *Extremglieder* als typische Beweise für oder gegen eine bestimmte Theorie zu nehmen. So kommen vermeintlich scharfe Unterschiede der Wirkung saurer oder basischer, molekulardispenser oder hochkolloider, lipoidlöslicher oder lipoidunlöslicher, oberflächenaktiver oder oberflächeninaktiver usw. Farbstoffe zustande. Außerdem spielt bei Anwendung der Methode immer der Hinweis eine große Rolle, daß Vitalfärbungen im Gegensatz zu histologischen viel zu unsicher, zu „launisch“ sind, so daß der eine Autor das Ergebnis der Färbung an einem bestimmten Objekt mit einem bestimmten Farbstoff mit reichlich viel Superlativen beschreibt, während ein anderer unter den gleichen Bedingungen fast nur über Versager berichtet. Man hat diesen Umstand bisher immer auf das individuelle Verhalten des lebenden *Versuchsobjekts* zurückgeführt, während man bezüglich der Farbstoffe der Meinung war, daß eine eventuelle Unwirksamkeit oder ein schwankendes Ergebnis¹ durch ein unreines Präparat mit unbekanntem Beimischungen bedingt sei.

Diese Sachlage hat sich aber durch Erfahrungen der letzten Jahre wesentlich geändert, und zwar dadurch, daß Änderungen von Farbstofflösungen des *gleichen* Präparates aufgedeckt wurden, die in ihrem Ausmaß derart bedeutend sind, daß sie spezielle Studien erforderten. Das Ergebnis dieser Erfahrungen und Beobachtungen kann man dahin zusammenfassen, daß man ohne ausdrückliche Beachtung dieser Labilität vieler Farbstoffe (auch ohne bewußte Änderungen) *bei Wiederholungen von Färbungen kaum jemals dieselbe Lösung vor sich hatte und daß sich dadurch am einfachsten Differenzen in den Befunden verschiedener Autoren erklären*. Es ist heute ausreichend bewiesen, daß man zu viel auf hypothetische Allgemeingesetzlichkeiten und Analogieschlüsse vertraut hat und daß man mit Farbstoffgruppen oder -reihen im bisher üblichen Sinn keine Theorie der Vitalfärbung einwandfrei begründen kann. Nur durch eigene Bestimmung der Eigenschaften einer eben verwendeten Farbstofflösung kann man mit Sicherheit etwas über den Lösungszustand und das Ausmaß seiner Veränderung aussagen, das nicht vorherzusehen ist.

„Die dringendste Aufgabe zum Aufbau der Vitalfärbung, soweit sie die Kenntnis der verwendeten Farbstofflösungen betrifft, besteht sonach darin, mit geeigneten Methoden möglichst viele physikalisch-chemische Merkmale bestimmen zu können. Nur dadurch kann man

¹ Einiges davon mag zutreffen, denn z. B. die Vitalfärbung von Chondriosomen gelingt anscheinend leicht nur mit bestimmten Janusgrün-Präparaten und nicht jedes der als „Janusgrün“ bezeichneten, käuflichen Produkte ist zur Färbung geeignet.

über den Zustand der angewendeten Farbstofflösungen unmittelbar vor ihrer Wirkung auf ein zu färbendes Substrat Klarheit schaffen, vergleichbare Versuchsbedingungen herstellen und kontrollieren . . ." (GICKLHORN [1], S. 405).

„. . . daraus folgt weiter, daß sich bei der gegenwärtigen Sachlage das Interesse der einzelnen Forscher viel mehr als es bisher der Fall ist, auf die Ausarbeitung und Verbesserung von Methoden zur Charakteristik der Farbstofflösungen, statt auf theoretische Überlegungen und problematische Ausdeutungen von Ergebnissen weniger Versuche konzentrieren muß“ (GICKLHORN [1], S. 406).

Da für eine Theorie der Vitalfärbung genaueste Kenntnis der Farbstofflösungen Voraussetzung ist, und bisher keine einzige, in jeder Hinsicht einwandfreie Arbeit vorliegt, so ist leicht einzusehen, daß alle bisherigen Theorien bei konsequenter Auswertung einfach durch den Mangel der Kenntnis von Farbstofflösungen früher oder später in Schwierigkeiten geraten müssen. Diese Vorarbeit darf nicht umgangen werden, wenn man sich nicht weiterhin mit rohen Schätzungen oder vagen Vermutungen oder nicht bewiesenen Behauptungen begnügen will und nach wie vor den Fortschritt im Ausbau der Methode zufälligen Ergebnissen und empirischen Erfahrungen überläßt.

Diese geforderten Bestimmungen sind natürlich für den Biologen eine unliebsame Komplikation, denn das Studium von Farbstofflösungen ist für ihn nicht wie für den Chemiker oder Physiker letztes Ziel, sondern nur Mittel zum Zweck. Deshalb werden für den Biologen¹ nur solche Methoden in Betracht kommen, welche möglichst rasch und dabei ausreichend genau, möglichst einfach und dabei doch theoretisch gut fundiert sind und auch Bestimmungen unter typisch biologischen Bedingungen gestatten (Blutplasma oder Serum, Kammerwasser, Liquor usw.). Da gerade diese Fälle von größter Wichtigkeit sind, kommen meist *nur Mikromethoden* in Betracht, die nach den Prinzipien der Zeit-, Substanz- und Raumökonomie ein so glattes Arbeiten ermöglichen, daß man innerhalb einer annehmbar kurzen Zeit die Bestimmungen ausführen und, wenn möglich, auch wiederholen kann.

Eine Darstellung geeigneter und erprobter Methoden, die speziell von der biologisch-physikalischen Arbeitsgemeinschaft (Prag) erst ausgearbeitet wurden oder weiter ausgebaut werden, kann an dieser Stelle nicht gegeben werden (zur ersten Orientierung vgl. die zusammenfassenden Darstellungen von KELLER und GICKLHORN [2], FÜRTH, Kolloidchemische Beihefte, Sonderheft im „Protoplasma“ 1931 und weitere dort zitierte Spezialarbeiten).

¹ Es wäre ein Irrtum, anzunehmen, daß diese Arbeit Sache der Kolloidchemiker und Physiker ist und daß sie dem Biologen die Ergebnisse als geforderte Vorarbeiten liefern sollen. Die Spezialisierung der Wissenschaft von heute bedingt es, daß allzu selten ein Chemiker oder Physiker für die spezifisch biologischen Forderungen, Schwierigkeiten, Ziele usw. Interesse und Verständnis hat.

Gegenüber diesen strengen Forderungen könnte man geltend machen, daß damit die Methode der Vitalfärbung in der Biologie und Medizin, die trotz vieler Schwächen gerade wegen ihrer Einfachheit und Bequemlichkeit verlockend für eine Auswertung war, überaus kompliziert wird. Das ist richtig, sofern speziell Probleme der Vitalfärbung behandelt werden. Nicht zutreffend dagegen wäre die Meinung, daß so strenge Forderungen *heute* gar nicht notwendig sind, weil mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen konzentrierten, verschieden alten Farbstofflösungen, in verschiedenen Lösungsmitteln gelöst usw., ein für den Biologen belangloses Ausmaß kaum überschreiten dürften. Das Gegenteil einer solchen Meinung ist längst bewiesen, und auch ohne diese Beweise sollte es einleuchtend sein, daß man z. B. im Wirbeltierversuch aus der Kenntnis einer *wäßrigen* Farbstofflösung nicht ohne weiteres annehmen darf, daß der Farbstoff in seinen Eigenschaften nahezu unverändert bleibt, wenn er in den Körpersäften gelöst, schließlich mit dem in seinen Eigenschaften unbekanntem kolloiden Milieu der Zelle in Wechselwirkung tritt. Es gibt bis heute keine Arbeit, aus der man für verschiedene Vitalfarbstoffe die Werte bestimmter, früher genannter Faktoren entnehmen könnte. Man wird auch bedenken müssen, daß bei jeder Vitalfärbung, wie schon einige Male erwähnt, ein *lebender* Organismus mit dem Farbstoff in Wechselwirkung tritt und daß es nicht angängig ist, eine Unbekannte (die Zelle) mit einer anderen Unbekannten (die Farbstofflösung) analysieren zu wollen. — Bezüglich der Farbstofflösungen sind heute alle Vorbedingungen schon gegeben, sie besser als bisher definieren zu können. Damit kann der Ausbau der Methode vitaler Färbung systematisch ausgeführt werden (vgl. Kap. II). Die Sicherheit und der Erfolg solcher programmatischer Untersuchungen, deren Durchführung zwar mühsam ist, aber auf keine Hindernisse mehr stößt, muß als Kompensation dafür genommen werden, daß speziell Untersuchungen über vitale Elektivfärbungen nicht einfach sind. — Es darf aber nicht übersehen werden, daß mit der Kenntnis von Farbstofflösungen *nur die eine Seite* der Vitalfärbung erfaßt ist und daß bezüglich des *Objektes* nicht physikalisch-chemische Gesichtspunkte, sondern biologische dominierend sein müssen. Damit ist auch schon gesagt, daß die genaue Kenntnis des Baues, des normalen oder pathologisch veränderten Aussehens und Verhaltens der Versuchsobjekte, ihre Aufzucht, die günstigste und schonendste Art der Beobachtung nach wie vor eine gleich wichtige Rolle spielt. In dieser Seite vitaler Elektivfärbungen werden vielmehr *persönliche* Erfahrungen mit bestimmten Objekten, die Kenntnis und Übung mit bestimmten Beobachtungsmethoden (oft nur kleiner Kunstgriffe) usw. entscheidend bleiben, deren Darstellung¹ schon

¹ Allgemein brauchbare Richtlinien und die Technik vitaler Färbungen sind dargestellt bei KÜSTER, RUHLAND, VONWILLER (1), v. MÖLLENDORFF (1, 4).

deshalb ausgeschlossen ist, weil selbst beim gleichen Objekt jeder einzelne Beobachter doch einer jeweils verschiedenen Schwierigkeit begegnet und *eigene* Arbeiten dann unvermeidlich sind. Aber auch für den Geübten wird jedes neue Objekt neue Probleme bringen und damit oft neue Schwierigkeiten, die das Streben nach einem bestimmten Ziel einige Zeit behindern können.

XIV. Rückblick und Ausblicke.

Wenn wir die in den vorangehenden Kapiteln niedergelegten Beobachtungen und ihre Auswertung überblicken, dann fällt vor allem die Vielseitigkeit der Beziehungen auf, welche die Methoden und Ergebnisse vitaler Elektivfärbungen von allgemein biologischem Interesse erscheinen lassen. Gleichzeitig ist ersichtlich, daß elektive Färbungen im Unterricht ein Demonstrationsmaterial von eindrucksvoller Anschaulichkeit bei der Einführung in die Morphologie einer Tierform abgeben und die Beobachtung am nicht gefärbten, lebenden Objekt dann wesentlich vereinfachen und schärfen können. Für wissenschaftliche Untersuchungen wird die Vitalfärbung, wie die ausgeführten Beispiele zeigen, als *Hilfsmethode* wertvolle Dienste leisten können und ihre völlige Ausschaltung zugunsten reiner Mikrotomtechnik oder Stück- und Schnittfärbung oder nur gelegentliche Anwendung ist in vielen Fällen sicher nicht am Platze. Man wird auch beim Studium mikroskopisch kleiner Tierformen bedenken müssen, daß vitale Elektivfärbungen in vielen Fällen die Methode der Wahl sind. Die Zahl der Spezialprobleme, die schon heute einer Bearbeitung mit Hilfe vitaler Elektivfärbungen zugänglich sind, ist sehr groß, und es ist sehr wahrscheinlich, daß wenigstens in der Mehrzahl der Fälle keine unüberwindlichen Schwierigkeiten bestehen, wenn der jeweilige Beobachter sich vorher mit den Methoden, ihren Gesichtspunkten, Fehlerquellen und Grenzen, der Chemie und Physik der erforderlichen Farbstofflösungen entsprechend vertraut gemacht hat und die ersten Schwierigkeiten überwindet. Es wäre leicht, Hoffnungen und Erwartungen aufzuzählen, die sich an eine konsequente Durcharbeitung allgemein biologisch wichtiger Probleme mit dieser Methode knüpfen. Eine solche Aufzählung wäre aber hier nicht am Platze, vielmehr sei an folgendes erinnert:

„Daß letzten Endes der Löwenanteil von Erfolgen der Spezifitätsforschung, der Zell- und Gewebephysiologie, Pharmakologie, Biochemie und Biophysik zufällt, ist sicher, und diese Disziplinen haben auch immer der Vitalfärbung das größte Interesse zugewendet. Es ist gewiß kein Zufall, daß sich EHRLICH in seinen überragenden Arbeiten gerade als Biochemiker und Pharmakologe die Methode vitaler Färbung erst schuf und vieles voraussah, was erst die Zukunft in schrittweisem Vorgehen und planmäßigem Fortschritt erreichen wird. — Wenn wir hier manche

Hoffnungen auch für den Wirbeltiersversuch, das letzte und erstrebenswerteste Ziel, durchblicken lassen, der ja Physiologen oder Mediziner vor allem, oft sogar ausschließlich interessiert, so sollte man dagegen nicht geltend machen, daß Versuche an *Daphnia magna* noch gar nichts sagen und den Optimismus nicht rechtfertigen. Ein solches Urteil schiene uns sehr kurzsichtig . . . Daß man von dieser Basis weg und mit den skizzierten Leitideen für die Methodik durch immer weiter greifendes Heranholen von Formen mit steigenden Schwierigkeiten bei Vitalfärbungen zum Ziele kommen wird, halten wir nach eigenen, orientierenden Vorversuchen zumindest für sehr wahrscheinlich und konsequenter Weiterarbeit wert“ (GICKLHORN und KELLER [1], S. 559—560).

Literatur.

- ALBACH, W. (1): Zellphysiologische Untersuchungen über vitale Protoplasmafärbung. *Protoplasma* 5 (1929).
 — (2): Mikrospirometrische Untersuchungen über den Einfluß der Vitalfärbung und der Plasmolyse auf die Atmung von Pflanzenzellen. *Ebenda* 7 (1929).
 Arbeiten der biologisch-physikalischen Arbeitsgemeinschaft im Zoologischen Institut der deutschen Universität Prag. Sonderheft 1931.
 ARNOLD, J.: Über Plasmastrukturen. Jena: Fischer 1914. (Hier weitere Literatur zu Arbeiten des Autors.)
 BABÁK, E.: Die Mechanik und Innervation der Atmung. WINTERSTEIN, *Handb. d. vergl. Physiol.* 1. Jena 1921.
 BEHNING, A.: Studien über die vergleichende Morphologie sowie über temporale und Lokalvariationen der Phyllopodenextremitäten. *Internat. Rev. d. Hydrobiol., Suppl.-Bd., IV. S.* (1912).
 BEIJERINCK, M. W.: Über Atmungsfiguren beweglicher Bakterien. *Zbl. Bakter.* 14 (1893).
 BĚLAŘ, K.: Über die reversible Entmischung des lebenden Protoplasmas. *1. Mitt. Protoplasma* 9 (1930).
 VAN BENEDEN, E.: Recherches sur l'embryogenie des Crustacés. 1. Observations sur le développement de l'*Asellus aquaticus*. *Bull. Acad. Sci. Belg.* II. S. 28 (1869).
 BERNECKER, A.: Zur Histologie der Respirationsorgane bei Crustaceen. *Zool. Jb., Abt. Morphol. u. Anat.* 27 (1909).
 BETHE, A.: Allgemeines und Vergleichendes. BETHE, *Handb. d. norm. u. path. Physiol.* 2. Atmung. Berlin 1925.
 BINDER, G.: (Erscheint in *Z. wiss. Zool.* 1931).
 BÖHMIG, L. (1): Zur Kenntnis der Sinnesorgane der Turbellarien. *Zool. Anz.* 10 (1887).
 — (2): Tricladenstudien. I. *Tricladia maricola*. *Ebenda* 81 (1906).
 BREHM, V.: Copepoda. KÜKENTHAL-KRUMBACH, *Handb. d. Zool.* 3, Lief. 4 (1927).
 BRUNTZ, L. (1): Contribution à l'étude de l'excrétion chez les Arthropodes. *Arch. de Biol.* 20 (1907).
 — (2): Contribution à l'étude de l'excrétion chez les Arthropodes. *Ebenda* (1903).
 v. BUDDENBROCK, W.: Grundriß der vergleichenden Physiologie. Berlin: Borntraeger 1928.

- BURIAN, R.: Die Exkretion. WINTERSTEIN, Handb. d. vergl. Physiol. **2**, T. 2 (1924).
- BURIAN, R. u. MUTH, A.: Crustaceen. WINTERSTEIN, Handb. d. vergl. Physiol. **2**, T. 2 (1924).
- BUYTENDIJK, K. J. J.: Sur une méthode d'examen du sens chimique chez les animaux inférieurs et sur quelques résultats obtenus chez les Daphnies. Arch. néerl. Physiol. **7** (1922).
- CANNON, H. G.: On the segmental excretory organs of certain fresh-water ostracods. Philos. Trans. roy. Soc. London, Ser. B **214** (1925).
- CERTES: Zool. Anz. **4** (1881).
- CHILD: Die physiologische Isolierung (in Roux' Vorträge z. Entw.mechan.).
- CLAPAREDE, E.: Studien an Acariden. Z. wiss. Zool. **18** (1868).
- CLAUS, C. (1): Über das Verhalten des nervösen Endapparates an den Sinneshaaren der Crustaceen. Zool. Anz. **14** (1891).
- (2): Untersuchungen zur Erforschung der genealogischen Grundlage des Crustaceensystems. Wien 1876.
- (3): Zur Kenntnis des Baues und der Organisation der Polyphemiden. Denkschr. ksl. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **37** (1877).
- (4): Die Schalendrüse der Copepoden. Ebenda **74**, Abt. I (1877).
- (5): Neue Beobachtungen über die Organisation und Entwicklung von *Cyclops*. Arb. zool. Inst. Wien **10** (1893).
- (6): Zur Kenntnis der Organisation und des feineren Baues der Daphniden und verwandter Cladoceren. Z. wiss. Zool. **27** (1876).
- (7): Über die blassen Kolben und Zylinder an den Antennen der Copepoden und Ostracoden. Würzburg. naturwiss. Z. **1** (1860).
- (8): Untersuchung über die Organisation und Entwicklung von *Branchipus* und *Artemia*. Arb. zool. Inst. Wien **6** (1886).
- (9): Zur Kenntnis des Baues und der Entwicklung von *Branchipus stagnalis* und *Apus cancrivormis*. Abh. Ges. Wiss. Göttingen **1873**.
- (10): Vortrag. Akad. Anz. Nr II, **1887**.
- CUNNINGTON, W. A.: Studien an einer Daphnide, *Simocephalus sima*. Jena. Z. Naturwiss. **37** (1909).
- CUSHNY, A. R.: Die Absonderung des Harns. 2. Aufl. Jena: Fischer 1926.
- DEJDAR, E. (1): Bau und Funktion des sog. „Haftorgans“ bei marinen Cladoceren. Z. Morph. u. Ökol. Tiere **21** (1931).
- (2): Die Korrelationen zwischen Kiemensäckchen und Nackenschild bei Phyllopoden. Z. Zool. **136** (1930).
- (3): Die Funktion der „blattförmigen Anhänge“ der Embryonen von *Asellus aquaticus* (L.). Z. Morph. u. Ökol. Tiere **19** (1930).
- (4): Potentialmessungen an den Kiemenepithelien des Axolotl (*Amblystoma tigrinum*). Protoplasma **1931**, Sonderheft.
- (5): Vitale Elektivfärbungen der rudimentären Antennendrüse von Cladoceren. Z. Morph. u. Ökol. Tiere **17** (1930).
- (6): Über ein neues Sinnesorgan bei Phyllopoden, dargestellt mit Hilfe elektiver Vitalfärbung. Ebenda **17** (1930).
- (7): Ein bisher unbekanntes Sinnesorgan der Larven von *Porcellana paltyscheles* PENN — eine neues Beispiel der Leistungsfähigkeit elektiver Vitalfärbung. Protoplasma **1931**, Sonderheft.
- (8): Neue Erfahrungen mit dem Röhrenpotentiometer nach FÜRTH. Ebenda.
- DOFLEIN, J.: Chemotaxis und Rheotaxis bei den Planarien. Z. vergl. Physiol. **3** (1925).
- DOFLEIN-REICHENOW, E.: Lehrbuch der Protozoenkunde. 5. Aufl. Jena: Fischer 1929.

- DOGIEL, A.: Anatomie und Physiologie des Herzens der Larve von *Corethra plumicornis*. Mém. Acad. St. Pétersbourg, VII. S. 24 (1877).
- DOHRN, A. (1): Untersuchungen über den Bau und Entwicklung der Arthropoden. III. Die Schalendrüse und die postembryonale Entwicklung der Daphnien. Jena. Z. Naturwiss. 5 (1870).
- (2): Die embryonale Entwicklung des *Asellus aquaticus*. Z. Zool. 17 (1867).
- EHRENBERG, R.: Tracheaten. In: WINTERSTEIN, Handb. d. vergl. Physiol. 2, H. 2. Jena: Fischer 1924.
- EHRlich, P.: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885.
- Elektrostatik in der Biochemie. Kolloidchem. Beih. 28 (1929). (Programmatisches zu den Methoden der Biophysik und Vitalfärbung.)
- ELLINGER, PH.: Theorien der Harnabsonderung. BETHES Handb. d. norm. u. path. Physiol. 4 (1929). (Hier weitere Literatur.)
- ELLINGER, PH. u. HIRT, A. (1): Mikroskopische Untersuchung an lebenden Organen. I. Mitt. Z. Anat. 90 (1929).
- — (2): Eine Methode zur Beobachtung lebender Organe mit stärksten Vergrößerungen im Luminiszenzlicht (Intravitalmikroskopie). In: ABDERHALDEN, Handb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. V, T. 2, H. 2 (1930).
- ELSNER, A.: Vitalfärbungen an *Corethra plumicornis*. (Im Manuskript abgeschlossen.)
- ENGELMANN, TH. W.: Neue Methode zur Untersuchung der Sauerstoffabscheidung pflanzlicher und tierischer Organismen. Bot. Zeitg 39 (1881); 41 (1883); 44 (1886).
- ESTERLY, C. O.: Some observations on the nervous system of *Copepoda*. Univ. California Publ. Zool. 3 (1906).
- ETTISCH, G.: Elektrometrie. In: PÉTERFI, Meth. d. wiss. Biol. 2. Berlin: Julius Springer 1928.
- ETTISCH, G. u. PÉTERFI, T.: Zur Methodik der Elektrometrie der Zelle. Pflügers Arch. 208 (1925).
- EVANS, M. H. u. SCOTT, K. J.: On the differ reaction to vital dyes exhibited by two great groups of connective tissue cells. Contrib. to Embryol. 1920, Nr 47.
- FIEDLER, P.: Mitteilungen über das Epithel der Kiemensäckchen von *Daphnia magna*. Zool. Anz. 33 (1908).
- FISCHEL, A.: Untersuchungen über vitale Färbungen an Süßwassertieren, insbesondere bei Cladoceren. Internat. Rev. d. Hydrobiol. 1 (1908). (Auch als Sonderdruck. Leipzig: W. Klinckhardt.)
- (2): Untersuchungen über vitale Färbung. Anat. Hefte 16 (1901).
- (3): Über eine vitale und spezifische Nervenfärbung. Z. Mikrosk. 25 (1908).
- (4): Zur Anatomie des Nervensystems der Entomotraken. Zool. Anz. 33 (1908).
- (5): Färbung, vitale. Enzykl. d. mikroskop. Technik. 2. Aufl. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1910.
- FLEISCHMANN, W.: Die physiologischen Lebenserscheinungen der Leucocytenzelle. Erg. Physiol. 27 (1928).
- FOX, M. (1): An investigation into the cause of the spontaneous aggregation of flagellates and into the reactions of flagellates to dissolved oxygen. J. gen. Physiol. 3 (1920/21).
- (2): Methods of the studying the respiratory exchange in small aquatic organismes with particular reference to the use of flagellates as an indicator for oxygen consumption. Ebenda 3 (1920/21).
- FRANKE, H.: Der Fangapparat von *Chydorus sphaericus*. Z. wiss. Zool. 125 (1925).

- V. FRANKENBERG, G.: Die Schwimmblasen von *Corethra*. Zool. Jb. **35** (1915).
- V. FRISCH, K. (1): Über den Geruchssinn der Biene. Ebenda, Abt. Zool. u. Physiol. **37** (1919).
- (2): Über den Sitz des Geruchssinnes bei Insekten. Ebenda **38** (1921).
- FÜRTH, R.: Methoden zur Bestimmung der elektrischen Struktur kolloider Stoffe, insbesondere der Biokolloide. ABDERHALDEN, Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. III, T. B. 1929. (Dasselbst weitere Literatur.)
- GEIGER, M. u. HUBER: Über die Beeinflussung der Hefeatmung durch Neutralrot. Koninkl. Akad. Wetensch. Amsterdam, Proceed. **33** (1930).
- GÉNEVOIS, L.: Coloration vitale et respiration. Protoplasma **4** (1928).
- GERSTAECKER, A. u. ORTMANN, A. E.: Crustaceen. BRONNS Ordn. u. Klassen d. Tiere **5**, Abt. 1—2 (1866—1901).
- GICKLHORN (1): Entwicklung und gegenwärtiger Stand einiger Probleme und Ziele der Vitalfärbung. Erg. Physiol. **31** (1931).
- (2): Beobachtungen über vitale Farbstoffspeicherung. Kolloidchem. Beih. **28** (1929).
- (3): Kristalline Farbstoffspeicherung im Protoplasma und Zellsaft pflanzlicher Zellen nach vitaler Färbung. Protoplasma **7** (1929).
- (4): Über vitale Kern- und Plasmafärbung an Pflanzenzellen. Ebenda **2** (1927).
- (5): Bau und Funktion der Exkretionsorgane von *Cyclops strenuus* F. Z. Zool. **137** (1930).
- (6): Mikrochemie und Mikrophysik. Protoplasma **2** (1927).
- (7): Zur Frage der Lebendbeobachtung und Vitalfärbung von Chromosomen pflanzlicher Zellen. Ebenda **9** (1930).
- (8): Beobachtungen über die Kalkinkrustation der Schale der Cladoceren. Lotos **73** (1925).
- (9): Zur Kenntnis der Frontalorgane von *Cyclops strenuus* FISCHER. Zool. Anz. **90** (1930).
- (10): Notizen über Formenwechsel, Zustandsänderungen und vitale Farbstoffspeicherung von Amöben. Protoplasma **10** (1930).
- (11): Elektive Vitalfärbungen im Dienste der Anatomie und der Physiologie der Exkretionsorgane von Wirbellosen. (Cladoceren als Beispiel.) Protoplasma, Sonderheft **1931**.
- (12): Über spezifische und lokale Reduktion von Silber- und anderen Metallsalzen in den Kiemensäckchen von *Daphnia* M. Lotos **73** (1925).
- (13): Beobachtungen an den lateralen Frontalorganen von *Daphnia magna* M. nach elektiver Vitalfärbung. Protoplasma, Sonderheft **1931**.
- (14): Notiz über die sogenannten „Cornealinsen“ von *Cyclops strenuus*. Zool. Anz. **90** (1930).
- GICKLHORN, J. u. DEJDAR, E.: Potentialmessungen an *Pelomyxa palustris*. Protoplasma, Sonderheft **1931**.
- GICKLHORN, J. u. KELLER, R. (1): Organspezifische Differenzierung des Tierkörpers durch elektive Vitalfärbungen. Biol. generalis (Wien) **2** (1926).
- (2): Über elektive Vitalfärbungen der Kiemensäckchen von *Daphnia magna* MÜLLER als Beispiel organ- und zellspezifischer Differenzierung. Z. Zellforschg **2** (1925).
- (3): Über elektive Vitalfärbungen zweier Drüsen von *Daphnia magna*. Biol. Zbl. **45** (1925).
- (4): Neue Methoden der elektiven Vitalfärbung zwecks organspezifischer Differenzierung bei Wirbellosen. (Über den Bau, die Innervierung und Funktion der Riechstäbe von *Daphnia magna*.) Z. Zool. **127** (1926).

- GICKLHORN, J. u. KELLER, R. (5): Bau und Funktion des „Haftorgans“ von *Daphnia*, bzw. des „Kopfschildes“ von *Leptodora* und *Polyphemus* auf Grund vitaler Elektivfärbung. Zool. Anz. 64 (1925).
- — (6): Die Vitalfärbung als histo-physiologische Methode bei Wirbellosen. Arch. exper. Zellforschg 1 (1925).
- — (7): Funktionelle Differenzierungen der Schalendrüse von *Daphnia magna* M. mit Hilfe elektiver Vitalfärbung. Zool. Anz. 62 (1925).
- GICKLHORN, J. u. SÜLLMANN, H.: Permeabilität der Kiemensäckchen von *Daphnia magna* M. Protoplasma, Sonderheft 1931.
- GICKLHORN, J. u. UMRATH, K.: Messung elektrischer Potentiale pflanzlicher Gewebe und einzelner Zellen. Ebenda 4 (1928).
- GIESBRECHT, W.: Crustacea. LANG: Handb. d. Morphol. d. wirbellosen Tiere 4 (1921).
- GIGON: Z. exp. Med. 1930.
- GOEDEL, A., BOERNER-PATZELT, D. u. STANDENATH, F.: Das Reticuloendothel. Leipzig 1925.
- GROBEN, C. (1): Die Embryonalentwicklung von *Moina rectirostris*. Arb. zool. Inst. Wien 2 (1879).
- (2): Die Antennendrüse der Crustaceen. Ebenda 3 (1881).
- GRUBER, K.: Beobachtungen an Lokalrassen der Cladoceren. Internat. Rev. d. Hydrobiol. 11 (1923).
- GUILLERMOND, A.: Sur la toxicité des colorants vitaux. C. r. Soc. Biol. Paris 104 (1930).
- GUTH, G.: Über den Kopfschild von *Leptodora* und *Polyphemus*. Zool. Anz. 50 (1919).
- DE HAAN (1): Arch. néerl. Physiol. 6 (1921).
- (2): Pflügers Arch. 194 (1922).
- HALÍK, L. (1): Beitrag zur Kenntnis der Sinnesborsten bei Hydracarinen. Zool. Anz. 83 (1929).
- (2): Vitalfärbungen an Wassermilben (Hydracarinen). Kolloidchem. Beih. 28 (1929).
- (3): Zur Morphologie, Homologie und Funktion der Genitalnäpfe bei Hydracarinen. Z. Zool. 136 (1930).
- HALLER, G.: Die Hydrachniden der Schweiz. Mitt. Bern. naturforsch. Ges. Bern 1882.
- HANSEN, F. C. C.: Über die Ursachen der metachromatischen Färbung bei gewissen basischen Farbstoffen. Z. Mikrosk. 25 (1908).
- HANSTRÖM, B. (1): Beitrag zur Kenntnis des zentralen Nervensystems der Ostracoden und Copepoden. Zool. Anz. 61 (1924).
- (2): Das Nervensystem und die Sinnesorgane von *Limulus polyphemus*. Lunds Univ. Arsskr., N. F. 37, Avd. 2 (1926).
- HARNISCH, O.: Daten zur Respirationphysiologie Hämoglobin führender Chironomidenlarven. Z. vergl. Physiol. 11 (1930).
- HAUROWITZ, F.: Über die Differenzierung lebenden und toten Protoplasmas durch Methylgrün. Virchows Arch. 242 (1923).
- HEIDENHAIN, M. (1): Plasma und Zelle. Jena: Fischer 1907—11.
- (2): Mikroskopische Beiträge zur Physiologie der Niere. Arch. mikrosk. Anat. 10 (1874).
- VAN HERWERDEN, M. A.: Umkehrbare Änderungen im Sarkoplasma von *Daphnia pulex*. Protoplasma 4 (1928).
- HIRSCH, G. CHR.: Der Arbeitsrhythmus der Verdauungsdrüsen. Biol. Zbl. 38 (1918).
- HÖBER, R.: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 6. Aufl. Leipzig: Engelmann 1926.

- IMHOF, W.: Über die blassen Kolben an der vorderen Antenne der Süßwasser-calaniden. Zool. Anz. 8 (1885).
- IJIMA, J.: Untersuchungen über den Bau und die Entwicklungsgeschichte der Süßwasserendrocoelen (Tricladen). Zool. Anz. 40 (1884).
- JORDAN, H. J.: Allgemeine vergleichende Physiologie der Tiere. WALTER DE GRUYTER 1929.
- JOURDAIN: Sur les cylindres sensoriels de l'antenne interne des crustacées. C. r. Soc. Biol. Paris 91 (1890).
- KELLER, R. (1): Die Elektrizität in der Zelle. 2. Aufl. Mährisch-Ostrau (ö. S. R.): Kittl's Nachf. 1925.
- (2): Der elektrische Faktor des Wassertransportes im Lichte der Vitalfärbung. Erg. Physiol. 30 (1930).
- KELLER, R. u. GICKLHORN, J. (1): Die „Querkomponente“ der Erregungsleitung im Nerven. J. Psychol. u. Neur. 32 (1925).
- — (2): Methoden der Bioelektrostatik. ABDERHALDEN, Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. V, T. 2 (1928).
- KENNEL, J. O.: Die in Deutschland gefundenen Landplanarien usw. Arb. zool. Inst. Würzburg 5 (1879).
- KOEHLER, O.: Beiträge zur Sinnesphysiologie von *Planaria alpina*. Verh. dtsh. zool. Ges. 1926.
- KOLMER, W.: Eine Beobachtung über vitale Färbung bei *Corethra plumicornis*. (Vorl. Mitt.) Biol. Zbl. 24 (1904).
- KOWALEWSKI, A.: Eine Beitrag zur Kenntnis der Exkretionsorgane. Ebenda 9 (1889).
- KRAEPELIN, K.: Über die Geruchsorgane der Gliedertiere. (Eine kritisch-historische Studie.) Osterprogr. d. Johanneums Hamburg 1883.
- KRAMER, P.: Beiträge zur Naturgeschichte der Hydrachniden. Arch. Naturgesch. Jg. 41, 1. Berlin 1875.
- KRAUSE, R.: Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. 3. Aufl. 3 Bde. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926/27. (Hier verschiedene Artikel.)
- KRIJGSMAN, B. J.: Arbeitsrhythmus der Verdauungsdrüse *Helix pomatia*. I. Z. vergl. Physiol. 2 (1925).
- KÜSTER, E. (1): Vitalfärbungen an Pflanzen. PÉTERFI, Meth. d. wiss. Biol. 1. Berlin: Julius Springer 1928.
- (2): Über vitale Protoplasmafärbung. Z. Mikrosk. 43 (1927).
- LANGHANS, V.: Eine rudimentäre Antennendrüse bei Cladoceren als Ergebnis der Vitalfärbungsmethode. Internat. Rev. d. Hydrobiol. 2 (1909).
- LEBER, W.: Studien zum Granulaprobem, besonders von Mischgranula basischer Vitalfarben. Dissertation (Basel). (In Druck.)
- LEDER, H. (1): Untersuchungen über den feineren Bau des Nervensystems der Cladoceren. Arb. zool. Inst. Wien 20 (1925).
- (2): Über das Auge der Pontelliden und die Frontalorgane der Copepoden. Zool. Anz. 44 (1914).
- LEHMANN, H.: Das Luminiscenzmikroskop, seine Grundlage und seine Bedeutung. Z. Mikrosk. 30 (1919).
- LEREBoullet, M.: Observations sur la génération et le développement de la Limnadié de HERMANN. Ann. des Sci. natur., Zool., V. s. 5 (1866).
- LEUCKART, R.: Über das Vorkommen eines saugnapfartigen Haftapparates bei den Daphniden und verwandten Krebsen. Arch. Naturgesch. 25 (1859).
- LEYDIG, FR. (1): Naturgeschichte der Daphniden. Tübingen: Laupp 1860.
- (2): Über *Artemia salina* und *Branchipus stagnalis*. Z. Zool. 3 (1851).
- (3): Bemerkungen über den Bau der Cyclopiden. Arch. Naturgesch. 1859.
- (4): Die Schalendrüse der Daphniden. Z. Zool. 25 (1875).

- LEYDIG, FR. (5): Über Amphipoden und Isopoden. Ebenda 30, Suppl. (1878).
- LILLJEBORG, W.: Cladocera sueciae. Nova Acta reg. Soc. Sci. Upsaliensis, III. S. 19 (1900).
- LITYNSKI, A.: Über den Bau der Extremitäten bei den Cladoceren und deren Bedeutung für das System. Bull. internat. Acad. Sci. Cracovie, Math.-nat. Cl. (B) 1—3 (1916).
- LOVÉN: *Evadne nordmanni*, ein bisher unbekanntes Entomotrakon. Arch. Naturgesch. 4, 1 (1838).
- LUNDBLAD, O.: Die Hydracarina Schwedens. I. Beitrag. Zool. Bidr. Uppsala 11. Uppsala 1927.
- METALNIKOFF: Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Mückenlarve. Bull. Acad. St. Pétersbourg 17, 5 (1902).
- MICHAEL, A.: A study of the internal anatomy of *Thyas petrophilus* MICH. an unrecorded Hydrachnid found in Cornwall. Proc. zool. Soc. 1895, Nr 12/13.
- MICHAELIS: Metachromasie. In: KRAUSE, Enzykl. d. mikrosk. Technik. 3. Aufl. 2. Urban & Schwarzenberg 1926.
- V. MÖLLENDORFF, W. (1): Vitale Färbungen an tierischen Zellen. Erg. Physiol. 18 (1920).
- (2): Vitale Färbungen der Tierzellen. ABDERHALDEN, Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. V, T. 2, H. 2 (1921).
- (3): Farbenanalytische Untersuchungen. OPPENHEIMER, Handb. d. Biochemie. 2. Aufl. 2. Jena: Fischer 1925.
- (4): Färbung, vitale. KRAUSE, Enzykl. d. mikrosk. Technik. 3. Aufl. 1. Urban & Schwarzenberg 1926. (Neubearbeitung von FISCHELS erstem Artikel.)
- (5): Vitalfärbungen mit sauren Farbstoffen und ihre Abhängigkeit vom Lösungszustand der Farbstoffe. Dtsch. med. Wschr. 1914.
- (6): Die Speicherung saurer Farben im Tierkörper, ein physikalischer Vorgang. Kolloid-Z. 18 (1916).
- (7): Zur Morphologie der Granulafärbung. Arch. mikrosk. Anat. 90 (1918).
- (8): Exkretionsorgane in: v. MÖLLENDORFF Handb. d. Hist. 1930.
- MOLISCH, H.: Über ein sehr empfindliches biologisches Reagens für Sauerstoff. Pflanzenbiol. in Japan. Jena: Fischer 1926.
- MÜLLER, G. W.: Ostracoda. Handb. d. Zool. 3, Lief. 4 (1927).
- NAGEL, A.: Über die Lebendbeobachtung und Beeinflussung von Vitalfärbungsvorgängen bei der Larve von *Corethra plumicornis*. Z. Zellforschg 5 (1929).
- NAGEL, W.: Vergleichend-physiologische und anatomische Untersuchungen über den Geruchs- und Geschmacksinn und ihre Organe. Bibl. zool. 18 (1894).
- NAUMANN, E.: Spezielle Untersuchungen über die Ernährungsbiologie des tierischen Limnoplanktons. 1. Mitt. Lunds Univ. Aarskr. N. F. 2, Afd. 17 (1921).
- NAYLOR, E.: The hydrogen-ion concentration and the staining of sections of plant tissue. Amer. J. Bot. 13 (1926).
- NIRENSTEIN, E.: Über das Wesen der Vitalfärbung. Pflügers Arch. 179 (1920).
- NISTLER, A. (1): Dispersoidanalyse mittels eines neuen Diffusionsapparates. Kolloidchem. Beih. 28 (1929).
- (2): Über die Bedeutung der Dispersoidanalyse und eine Neukonstruktion des Diffusionsmikroskopes. Protoplasma (Berl.), Sonderheft 1931.
- (3): Dispersitätsuntersuchungen an Farbstoffen. Kolloidchem. Beih. 28 (1929).

- NISTLER, A. u. PEKAREK: Neue Studien zur Methodik statischer Potentialmessungen. I. Mitt. Protoplasma (Berl.), Sonderheft 1931.
- NOLL, A.: Wirbeltiere. In: WINTERSTEIN, Handb. d. vergl. Physiol. 2, H. 2. Jena: Fischer 1924.
- NORDENSKIÖLD, E.: Beiträge zur Kenntnis der Morphologie und Systematik der Hydrachniden. Acta Soc. Sci. fenn. 24. Helsingforsiae 1898.
- NOWIKOFF, M.: Untersuchungen über den Bau der *Limnadia lenticularis* L. Z. Zool. 78 (1905).
- ORTMANN, A. E.: Arthropoden. BRONNS Klassen u. Ordnungen d. Tierreichs 5, Abt. I (1866—79).
- OVERTON, E.: Studien über die Aufnahme der Anilinfarben in die lebenden Zellen. Jb. Bot. 34 (1900).
- PÉTERFI, T.: Die Technik der Zelloperationen (Mikrurgie). PÉTERFI, Meth. d. wiss. Biol. 1. Berlin: Julius Springer 1928.
- PFEFFER, W.: Über die Aufnahme von Anilinfarben in die lebende Zelle. Unters. bot. Inst. Tübingen 2, H. 2 (1886—88).
- PISCHINGER, J.: Die Lage des isoelektrischen Punktes histologischer Elemente als Ursache ihrer verschiedenen Färbbarkeit. Z. Zellforschg 3 (1926).
- PLENK, J.: Zur Kenntnis der Anatomie und Histologie der Maxillardrüse bei Copepoden. Arb. zool. Inst. Wien 19, H. 1 (1911).
- PLOTNIKOW, IV.: Photochemische Arbeitsmethoden in der Biologie. In: ABDERHALDEN, Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. III, T. 2 (1930).
- POLLITZER, G.: Versuche über den Einfluß des Neutralrots auf die Zellteilung. (Mitose — Amitose — Pseudoamitose.) Z. Zellforschg 1 (1924).
- POLLOCK, H. M.: The anatomy of *Hydrachna inermis* PIERSIG. Inauguraldiss. Leipzig 1898.
- PÖTZL, O.: Über die Gegenreaktion der Zentren und ihre Analogien mit den Immunkörperreaktionen. Med. Klin. 1924, H. 21/22.
- PROWAZEK, S.: Zur Regeneration der Algen. Biol. Zbl. 27 (1907).
- PÜTTER, A.: Die Dreidrüsentheorie der Harnbereitung. Berlin 1926.
- VOM RATH, O.: Zur Kenntnis der Hautsinnesorgane und des sensiblen Nervensystems der Arthropoden. Z. wiss. Zool. 61 (1896).
- RATHKE, H.: Beiträge zur Geschichte der Tierwelt. I. Abt. II. Anatomie der *Idothea entomon.* oder des Schachtwurmes. Neueste Schr. naturforsch. Ges. Danzig 1 (1820).
- REISINGER, E.: Untersuchungen am Nervensystem der *Bothrioplana semperi* BR. Z. Morph. u. Ökol. Tiere 5 (1925).
- RETZIUS, F. (1): Zur Kenntnis des Nervensystems der Daphniden. Biol. Unters., N. F. 13 (1906).
- (2): Das sensible Nervensystem der Crustaceen. Ebenda, N. F. 7 (1906).
- RICHARD, S.: Recherches sur le système glandulaire et sur les système nerveux de copépodes libres d'eau douce. Ann. des Sci. natur. (Zool.), VII. s. 12 (1891).
- ROSSBACH: Verh. physik.-med. Ges. Würzburg 1872.
- RUHLAND, W.: Vitalfärbungen der Pflanzenzelle. ABDERHALDEN, Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. XI, T. 2, Lief. 50. Urban & Schwarzenberg 1921.
- RÜHE, F. S.: Notiz über die Antennendrüse der Cladoceren. Internat. Rev. d. Hydrobiol. 2 (1909).
- RUŽIČKA, WL.: Zur Frage der Färbbarkeit der lebenden Substanz. Z. allg. Physiol. 4 (1904).
- SARS, G. O.: Histoire naturelle des Crustacés d'eau douce de Norwege. I. livr. Les Malacostraces. Christiania 1867.

- SCARTH, G. W.: The mechanism of accumulation of dyes by living cells. *Plant Physiol.* **1**, Nr 3.
- v. SCHAUB, R.: Über die Anatomie von *Hydrodroma*. *Sitzgsber. ksl. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl.* **97**, Abt. I (1888).
- SCHMIDT, W. J. (1): Polarisationsmikroskopie. In: PÉTERFI, *Meth. d. wiss. Biol.* **1** (1928).
- (2): Die Bausteine des Tierkörpers im polarisierten Lichte. Bonn: Cohen 1924.
- SCHULEMANN, W. (1): Beiträge zur Vitalfärbung. *Arch. mikrosk. Anat.* **79** (1912).
- (2): Vitalfärbung und Chemotherapie. *Arch. Pharmaz.* **250** (1912).
- (3): Chemische Konstitution und Vitalfärbungsvermögen. *Z. exper. Path. u. Ther.* **11** (1912).
- (4): Über Metachromasie bei Vitalfarbstoffen. *Ebenda* **17** (1915).
- (5): Theoretische Grundlagen der Vitalfärbung mit sauren Farbstoffen. *Kolloid-Z.* **20** (1917).
- (6): Die vitale Färbung mit sauren Farbstoffen in ihrer Bedeutung für Anatomie, Physiologie, Pathologie und Pharmakologie. *Biochem. Z.* **80** (1917).
- SCHULEMANN, W. u. EVANS, H. M.: Über Natur und Genese der durch saure Vitalfarbstoffe entstehenden Granula. *Fol. haemat. (Lpz.)* **19** (1915).
- SCOURFIELD, J. D.: Die sogenannten „Riechstäbchen“ der Cladoceren. *Plöner Forschungsber.* **12** (1905).
- SEIFERT, R.: Sinnesphysiologische Untersuchungen am Kiemenfuß (*Triops cancriformis* Bosc.). *Z. vergl. Physiol.* **11** (1930).
- SPEK, J. (1): Über den heutigen Stand der Plasmastrukturen. *Naturwiss.* **13** (1925).
- (2): Vitale Protoplasmastruktur. *Protoplasma (Berl.)* **1** (1926).
- STEINMANN, P.: Vom Orientierungssinn der Tricladen. *Z. vergl. Physiol.* **11** (1930).
- STEINMANN, P. u. BRESSLAU, E.: Die Strudelwürmer. Leipzig: Klinckhardt 1913.
- STORCH, O. (1): Cladocera. P. SCHULZE, *Biologie der Tiere Deutschlands* **1925**, Lief. 15.
- (2): Morphologie und Physiologie des Fangapparates der Daphniden. *Erg. Zool.* **6** (1924).
- STROHL, J.: Mollusken. In: WINTERSTEIN, *Handb. d. vergl. Physiol.* **2**, H. 2. Jena: Fischer 1924.
- THON, C. (1): Über die Copulationsorgane der Hydrachnidengattung *Aerhenuurus* DUGES. *Verh. dtsh. zool. Ges. Leipzig* 1900.
- (2): Monografie českých vodůl. Díl 1. Limnocharidae KRAMER. *Arch. pro přír. prozkoum. Cech. Praha* **1903**.
- THOR, S. (1): Über die Phylogenie und Systematik der Acarina, mit Beiträgen zur ersten Entwicklungsgeschichte einzelner Gruppen. Teil 5—12. *Nyt Mag. Naturvidensk.* **63**. Oslo 1925.
- (2): Über die Phylogenie und Systematik der Acarina mit Beiträgen zur ersten Entwicklungsgeschichte einzelner Gruppen.. Teil 13—15. *Ebenda* **67** (1928).
- UNNA, P. G. (1): Chromolyse, Sauerstofforte und Reduktionsorte. *ABDERHALDEN, Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. V, T. 2, H. 1* (1921).
- (2): Die Reduktionsorte und Sauerstofforte des tierischen Gewebes. *Arch. mikrosk. Anat.* **78** (1911).
- (3): Biochemie der Haut. Jena: Fischer 1913.

- VONWILLER, P. (1): Intravitale Färbungen von Protozoen. ABDERHALDEN, Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. V, T. 2, H. 1. Wien-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1921.
- (2): Vitalfärbung. PÉTERFI, Meth. d. wiss. Biol. 1 (1928).
- (3): Lebenduntersuchungen im auffallenden Licht. In: PÉTERFI, Meth. d. wiss. Biol. 1 (1928).
- WAGLER, E. (1): Crustaceen (Entomostraca). KÜKENTHALS Handb. d. Zool. 3. Lief., 3 (1927).
- (2): Faunistische und biologische Studien an freischwimmenden Cladoceren Sachsens. Zoologica 67.
- WALTER, C.: Marine Hygrobatidae, Revision der Wassermilben, Genera *Pontarachna* PHILIPPI und *Nautarachna* MONIEZ. Internat. Rev. d. Hydrobiol. 14, H. 1/2 (1926).
- WARBURG, O.: Beiträge zur Physiologie der Zelle, insbesondere über Oxydationsgeschwindigkeiten in Zellen. Erg. Physiol. 14 (1914).
- WEBER, FR. (1): Physiologische Ungleichheit bei morphologischer Gleichheit. Österr. bot. Z. 70 (1925).
- (2): Vakuolenkontraktion vital gefärbter *Elodea*-Zellen. Protoplasma (Berl.) 9 (1930).
- WEISMANN, A. (1): Beiträge zur Kenntnis der Daphniden. (1.—7. Mitt.) Z. Zool. 27, 28, 30 (1876—80).
- (2): Über Bau und Lebensweise von *Leptodora hyalina*. Ebenda 24 (1874).
- WIELOVIEJSKI: Über den Fettkörper von *Corethra plumicornis* und seine Entwicklung. Zool. Anz. 6 (1883).
- WILHELMI, J. (1): Sinnesorgane in der Aurikulargegend bei Süßwassertricladien. Ebenda 33 (1908).
- (2): Tricladien. Fauna u. Flora des Golfes von Neapel. 32. Monogr. 1909.
- WINTERSTEIN, H.: Die physiologisch-chemischen Erscheinungen der Atmung. WIHTERSTEIN, Handb. d. vergl. Physiol. 1. Jena 1921.
- WOLFF, M.: Studien über Cuticulargenese und Struktur und ihre Beziehungen zur Physiologie der Matrix. 1. Das Ephippium von *Daphnia pulex*. Biol. Zbl. 24 (1904).
- ZENKER, W. (1): Physiologische Bemerkungen über die Daphnoiden. Müllers Arch. 1851.
- (2): Über die Cyclopiden des süßen Wassers. Arch. Naturgesch. 1 (1854).
- ZIMMER, C. (1): Allgemeine Einleitung in die Naturgeschichte der Crustacea. KÜKENTHAL-KRUMBACH, Handb. d. Zool. 3, Lief. 3 (1927).
- (2): *Crustacea malacostraca*. Ebenda 3, Lief. 6/7 (1927).
- ZWACK, A.: Der feinere Bau und die Bildung des Ephippiums von *Daphnia hyalina*. Z. Zool. 79 (1905).

Namenverzeichnis.

Kursiv gesetzte Zahlen geben die Seite der ausführlichen *Literaturangabe* wieder.

- Abderhalden 27, 43, 48,
410, 472, 515ff.
Ackerknecht 67, 68, 72,
101.
Adelmann, H. B. 205,
221, 222, 236, 238,
240ff., 259, 292, 293,
309, 310, 354, 364,
366, 388.
Adler, C. 88, 101.
Agassiz, A. 189.
Ahrens 406, 407, 517.
Akamatsu 473, 475, 517.
Albach, W. 574, 676.
Albers 517.
Albert 411, 517.
Alberti, W. 307, 315,
325, 388.
Alcock, A. 189.
de Alende-Navarro 65,
101.
Allwall 456, 517.
Alwin 78, 101.
Alzheimer 62, 111.
Anastasi, O. 238, 272,
388.
Andressen 302.
Angelucci 224.
Anitschkow 69, 102.
Anselmino 37, 48.
Antipa 136.
Ariess 85, 102.
Aristoteles 137.
Arloing 517.
Armstrong 424, 517.
Arndt 86, 87, 102.
Arnold, J. 560, 671, 676.
Arrhenius 16, 35, 48.
Ashby 48.
Ashford 501, 517.
Askanazy 97, 102.
Auger 62, 68, 102.
Augustin 71, 102.
Augustson 529.
Axel 81, 102.
Babák, E. 588, 592, 676.
Babes 80, 102.
Babic 96, 102.
Bäckström 522.
Bär 102.
Bärlund, H. 45, 48.
Baier 58, 102.
Bailey 95.
Baker 570.
Balinski, B. J. 261, 388.
Ball 62, 68, 96, 97, 102.
Ballenberger, E. 177,
189.
Balo 74, 102.
Bamann 547.
Barcroft 6, 11, 24, 48,
597.
Barendrecht 517.
Barfurt, D. 248, 283,
284, 311, 388.
Barrat 83.
Barrenscheen 435, 515,
517, 518.
Barrier 92, 116.
Barthel 423, 518, 525.
Batelli 493, 518.
Bauer 98, 102.
Baum 69, 104.
Baumann 518.
Baur 423, 518.
Baurmann, M. 291, 297,
298, 315, 388.
Bauzmann 220, 221,
225, 230, 232, 235.
Bauzmann, Else, geb.
Wessel 242, 399.
Bauzmann, H. 355, 388.
Bazin 109.
Beck 82, 83, 102.
Beckman 18.
Beckwith, C. J. 213, 237,
238, 310, 311, 312,
323, 325, 328, 345,
388.
Beers, D. N. 351, 388.
Behning, A. 569, 571.
Behrens 541.
Bejerinck, M. W. 596,
676.
Belar, K. 653, 676.
Bell, E. T. 224, 242,
264, 388, 389, 518.
van Beneden, E. 588,
676.
Benedikt 518.
Benjamin 80, 102.
Benoit 312, 314, 317,
325, 331, 352.
Berberich 67, 102, 114.
Berg 414, 417, 533.
Berge 76, 102.
Berger 83, 102.
Berggren 523.
von Bergstrand 69, 102.
Berlin 68, 102.
Bernecker, A. 571, 572,
676.
Beth 523.
Bethe, A. 518, 592, 593,
676.
Bielschowsky 90, 101,
112.
Biernacki 518.
Binder, G. 639, 676.
Bing 58, 102.
Blackfan 59, 103.
Blairot 518.
Blanco 543.
Blatherwick 536.
Bleyer 518.
Blohm 518.
Bloor 518.
Blumenbach 305, 315,
339, 389.
Boas 518.
Bodansky, M. 44, 48.
Bodechtel 69, 88, 92,
102.
Bodnar 477, 492, 518.
Böhnig 634, 676.

- Boellmann 68, 102.
 de Boer, S. 19, 48.
 Börner-Patzelt 566, 680.
 Boeve, W. J. 286, 389.
 Boez 518.
 Bohndorf 80, 102.
 Bokorny 518.
 Bollinger 93, 94, 102.
 Bonfiglio 103.
 Bonnet 97, 103, 196,
 305, 389.
 Bognet 519.
 Born, G. 219, 233, 238,
 289.
 Bossalut 84, 104.
 Bouchet 58, 112.
 Boveri, Th. 355, 357,
 358, 389.
 Boyd 544.
 Boyland 454, 460, 461,
 462, 518, 519.
 Boysen-Jensen 453, 462,
 505, 509, 516, 517.
 Brachet 312, 314, 317,
 325, 331, 352.
 Brandting 523.
 Braun 518, 520.
 Braun, O. 166, 169, 189.
 Braus 189.
 Brehm, V. 144, 167, 189,
 609, 650, 676.
 Breindl 76, 103.
 Bremer 61, 103.
 Bresslau, E. 634, 684.
 Breuch 59, 103.
 Briggs 519.
 Brinkmann, R. 22, 48.
 Brugsch 443, 458, 519.
 Brumley 81, 103.
 Brun 95, 103.
 Brunius 488, 494, 496,
 519, 525, 526, 527.
 Bruno 88, 103.
 Brunschwiler 72, 82,
 103.
 Bruntz, L. 604, 618, 676.
 Bubanovic, F. 19, 35,
 49.
 Buchley 87.
 Buchner, E. 406, 519.
 Buchner, H. 406, 408,
 409, 410, 411, 412,
 413, 414, 415, 416,
 417, 421, 428, 462,
 478, 479, 482, 488,
 519.
 von Buddenbrock, W.
 601, 602, 603, 621,
 676.
 Budgett 138.
 Bugarszky, St. 48.
 Bujard, E. 360, 389.
 Bumm 490, 492, 502,
 503, 505, 519, 533.
 Burckhardt, R. 389.
 Burian, R. 601, 602,
 603, 609, 613, 619,
 650, 677.
 Burkhardt, B. 299, 302,
 303, 340, 350, 389.
 Bürki 72, 82, 103.
 Burus, R. K. 334, 335,
 389.
 Buschkiel 131, 189.
 Buytemdijk, K. J. J.
 633, 676.
 Bytinski-Salz, H. 233,
 277, 389.
 Cabret 87, 103.
 Cadéac 64, 71, 103.
 Cahen 443, 458, 519.
 Calmette 519.
 Canat 96, 111.
 Cannizzaro 504.
 Cannon, H. G. 603, 677.
 Cappe de Baillant 93,
 103.
 Carougeau 71, 103.
 Carrigues 96, 111.
 Carstensen 521.
 Cassel 523.
 Chaumitsch 414, 533.
 Chauncy 113.
 Child 226, 368, 589, 677.
 Christiani 69, 103.
 Christiansen 69, 103.
 Chrometzka 545.
 Claparède, E. 629, 677.
 Clark, J. 88, 106.
 Claus, C. 568, 571, 572,
 576, 580, 582, 588,
 609, 613, 624, 628,
 644, 650, 665, 677.
 Cobb-Stanly 58.
 Cobb 103.
 Cohen 207, 533.
 Cohn, L. 189, 519, 527.
 Cole, W. H. 292, 294,
 295, 296, 297, 389.
 Collander, R. 48.
 Collet, R. 189.
 Colucci, V. 197, 305,
 306, 307, 308, 318,
 321, 339, 341, 389.
 Cone, M. 78, 111.
 Conighi 87, 103.
 Conseil 518.
 Coolhaas 545.
 Coquet 72, 95, 110.
 da Costa 80, 103.
 Costantino 48.
 Coste, M. 189.
 Cotronei, G. 224, 239,
 251, 350, 360, 389,
 390.
 Cowdry 77, 103.
 Craighead 74, 77, 117.
 Cremer 408, 519.
 Le Cron, W. L. 224, 251,
 252, 256, 268, 269,
 270, 271, 277, 279,
 390.
 Cuénot 618.
 Cull, Fr. 189.
 Cullen 19.
 Cunnington, W. A. 624,
 677.
 Cushing 95.
 Cushny, A. R. 601, 677.
 Dagiell, A. 618, 678.
 Dalmer 429, 540.
 van Dam, G. 22, 48.
 Danchakoff, Vera 246,
 248, 283, 284, 285,
 390.
 Dandy 59, 103.
 Dareste, C. 205, 360,
 362, 366, 390.
 Darling, F. 90, 103.
 Davenport 520, 544.
 Davidowsky 76, 103.
 Deau, W. 189.
 Degen 86, 107.
 Deich 94, 103.

- Dejdar, E. 573, 578ff.,
 582, 583, 585ff., 591,
 599, 600, 607ff.,
 646ff., 665, 677, 679.
 Della Monica 314, 315.
 Delonne 88, 104.
 Demoll 60, 104, 130,
 189.
 Demoulin 104.
 Demuth 474, 520.
 Denis 520.
 Dernby 523.
 Detwiler, S. R. 224, 239,
 272, 339, 354, 390.
 Dewey 78, 106.
 Dexler 59, 62, 64, 80, 81,
 85, 86, 87, 92, 94, 96,
 104, 107.
 Diemair 520.
 Dienert 520.
 Diemanncesco 79, 85,
 111.
 Dirscherl 513, 514, 520,
 528.
 Dixon 520.
 Djenab 520.
 Dobberstein 64, 78, 83,
 86, 89, 104.
 Döblin, A. 38, 54.
 Doflein 124, 136, 180,
 184, 190, 631, 647.
 Doflein, Ingeborg 634,
 677.
 Dohrn, A. 588, 589, 604,
 613, 678.
 Doisy, E. A. 18, 20, 48,
 518.
 Donatien 84, 104.
 Donker 532.
 Dorner 520.
 Dorniss 93, 104.
 Dörr 77, 104.
 Doyle 78, 82, 104.
 Dragendorff, O. 248,
 283ff., 305, 311, 388,
 390.
 Dragomirow, N. 224,
 273, 274, 275, 277,
 390.
 Dreguss 518.
 Dresel 520.
 Driesch, H. 226, 390.
 Dubourg 424, 528.
 Dubrunfaut 424, 520.
 Ducleaux 408, 520.
 Duchacek 519, 520.
 Dufourt 517.
 Duncker, G. 131, 179,
 182, 183, 189.
 Dunkin 80, 104.
 Dunn 78, 111.
 Durand 546.
 Dürken, B. 220, 291,
 292, 294, 295, 299,
 302, 340, 353, 355,
 390.
 Durlacher 298, 360, 367.
 Durréchoux 71, 104.
 Dybowski 580.
 van Dyke, H. B. 24, 50.
 Eaton, E. P. 20, 48, 99,
 108.
 Ebeling 248.
 Ecker-Gaupp 198, 199,
 200, 206, 211, 214,
 215, 217, 219, 390.
 Eckstein 88, 104.
 Ege, R. 15, 26, 30, 34,
 42, 49.
 Eggleton, P. 435, 449,
 520.
 Eggleton, P. G. 435,
 449, 520.
 Ehrenbaum 186, 190.
 Ehrenberg, R. 601, 618,
 678.
 Ehrlich, P. 71, 506, 509,
 535, 539, 558, 561,
 674, 678.
 Eigenmann, C. H. 352,
 390.
 Eisenman, A. J. 20, 55.
 Ekman, G. 238, 240,
 241, 259, 267, 269,
 272, 274, 311, 356,
 390.
 Elias 520.
 Ellenberger 69, 104.
 Ellinger, Ph. 565, 601,
 620, 669, 678.
 Elsner, A. 618, 654, 678.
 Embden, G. 449, 474,
 486, 488, 493, 499,
 521, 533.
 Emberg 523.
 Emden 435.
 Emery 390.
 Emoto 83, 84, 104.
 Emsländer 521.
 Engelhardt 522.
 Engelmann, Th. W. 595,
 678.
 Enghoff 69, 114.
 Engmann, P. 189.
 Erdmann 77, 105, 417,
 506.
 Erdtmann 473, 474, 522.
 Erikson 524, 525.
 Ernst 84, 87, 105.
 Esterly, C. O. 628, 678.
 Ettisch, G. 599, 678.
 Euler 410, 412, 413, 418,
 421, 423, 424, 427,
 429, 436, 441, 444,
 446, 447, 448, 449,
 450, 454, 455, 456,
 457, 458, 461, 462,
 465, 467, 468, 469,
 474, 477, 479, 481,
 482, 484, 485, 486,
 487, 488, 489, 490,
 491, 492, 493, 494,
 495, 496, 497, 498,
 499, 505, 511, 514,
 516, 517, 518, 522,
 523, 524, 526, 527,
 531, 538.
 Euler, Hans 534.
 von Euler, B. 474, 522,
 523, 524, 526.
 von Euler, H. 474, 522,
 523, 524, 526.
 Evans 658, 678, 684.
 Ewans 93, 105.
 Ewserowa 100, 105.
 Exleben 407.
 Eycleshymer 189, 200,
 390.
 Eyre 81, 105.
 Färber 539.
 Faermann 533.
 Fahr 101, 105.
 da Fano 75, 105.
 Fatio 131, 189.
 Fehrenbach 502, 503,
 519.
 Feinschmidt 527.
 Fell, H. B. 246, 400, 527.
 Ferdmann 436, 527, 543.
 Fernbach 527.

- Ferrari 101, 105.
 Fessler, F. 207, 240, 242, 254, 260, 261, 266, 321, 360, 391.
 Fick 340.
 Fiedler, P. 571, 572, 573, 678.
 Filatow, D. 221, 224, 257, 259, 260, 266, 267, 269, 271, 274, 277, 309, 311, 391.
 Filimonoff 59, 105.
 Fincher 71, 116.
 Fink 67, 77, 112, 114, 479, 525, 526, 527.
 Finkelstein 74, 116.
 Fischl 105.
 Fischel, A. 204, 205, 207, 208, 211, 213, 215, 219, 254, 260, 261, 264, 265, 269, 271, 272, 274, 279, 285, 289, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 307, 312, 314, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 324, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 352, 354, 355, 360, 363, 366, 391, 560, 566, 568, 572, 573, 590, 591, 604, 613, 614, 644, 649, 658, 678.
 Fischer, E. 85, 108, 408, 425, 430, 527, 531, 616, 627.
 Fischer, F. 248, 321, 391.
 Fische 435, 527.
 Fleischmann, W. 15, 16, 46, 49, 653, 654, 678.
 Flexner 59, 74, 105.
 Florence 74, 114.
 Focke 578.
 Fodor 410, 522, 527.
 Folin, O. 15, 49.
 Forrai 474, 527.
 Foster 528.
 Fox, M. 589, 596, 597, 678.
 Franceschetti, A. 368, 391.
 Franke, H. 585, 678.
 Fraenkel, F. 189.
 Fränkel 528.
 v. Frankenberg, G. 589, 679.
 Freudenberg 528.
 Freuler 531.
 Friedberger 76, 105.
 v. Frisch, K. 46, 105, 127, 360, 363, 394, 637, 679.
 Fritsch 73, 112.
 Frohböse 82, 83.
 Fröhner 69, 87, 89, 105.
 Froriep, A. 200, 201, 207, 208, 209, 217, 391.
 Fuchs, F. 65, 105, 207, 305, 306, 391, 406, 528.
 Fujita, A. 31, 47, 49.
 Fujita, H. 207, 213, 305, 307, 392.
 Funk 528.
 Funke 462, 474, 522.
 Fürth, R. 528, 599, 673, 679.
 Gabriel 58, 112.
 Gal 74, 102.
 Gallego 78, 80, 97, 105.
 Galloway 79, 83, 85, 110, 111.
 Gamper 105.
 Gard 487, 526, 528.
 Garman 184.
 Gaschott 190.
 Gates 542.
 Gayon 424, 528.
 Geiger, M. 574, 679.
 Geinitz, B. 230, 233, 267, 279, 287, 288, 392, 399.
 Gellhorn, E. 4, 49.
 Gemmill, J. F. 279, 280, 360, 367, 392.
 Génévois, L. 574, 679.
 Gerlach 77, 90, 105, 108.
 Gerstaecker, A. 624, 679.
 Gertz 19, 40.
 Gessner 138.
 Giaja 410, 528.
 Gibbons 71, 116.
 Gicklhorn, J. 554, 560, 561, 562, 564, 565, 567, 568, 570, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 585, 591, 594, 598, 599, 604, 607, 609, 611, 614, 615, 616, 618, 620, 624, 625, 626, 627, 632, 636, 643, 644, 645, 649, 650, 651, 653, 655, 658, 659, 661, 665, 667, 669, 670, 671, 673, 676, 679, 680.
 Gigon, Z. 669, 680.
 Giesbrecht, E. 215, 216, 217, 219, 392.
 Giesbrecht, W. 568, 576, 588, 603, 609, 613, 624, 650, 651, 680.
 Gilb 181.
 Glamser 84, 87, 105.
 Glaner 64.
 Glaubitz 448.
 Gmelin 59, 81, 95, 106.
 Goard 528.
 Godlewski, E. 190.
 Goedel, A. 566, 680.
 Goette, A. 196, 392.
 Goertler, K. 59, 106, 231, 392.
 Goldberg 82, 106.
 Goldstein 97, 106.
 Good 79.
 Good-Pastüre 75, 106.
 Goodwin 528.
 Gorter, E. 44, 49.
 Gottlieb 30, 34.
 Gottschalk 425, 441, 444, 467, 468, 483, 498, 528, 540.
 Gough, A. 22, 49.
 Grabe 527.
 Gräff 101, 106.
 Gray 81, 106.
 Green, B. B. 78, 106.
 Green, R. G. 78, 106.
 Greenberg 529.
 Greenwald 454, 529.
 Greudel, F. 44, 49.
 Griaznoff 534.
 Griebel 534.
 Griesbach 521, 533.
 Griffin 81, 106.
 Grigoriew 528.
 Grimpe 190.

- Grobben, C. 609, 619, 623, 624, 650, 680.
 Grochmalicki, J. 315, 316, 360, 392.
 Groll, O. 291, 292, 294, 295, 296, 297, 302, 392.
 Grollmann, A. 2, 49.
 Gromow 528.
 Groot 529.
 Grosser 529.
 Gruber, K. 49, 98, 105, 680.
 Grünstein 100, 106.
 Gryns, G. 3, 13, 22, 38, 49.
 Gudden 340.
 Gudger, E. W. 190.
 Günther-Hayek 190.
 Gürber 17, 21.
 Guillermond, A. 652, 680.
 Guitel, F. 131, 132, 133, 178, 190.
 Gunther 529.
 Guth, G. 578, 680.
 Guttmann 71.
 Guyénot, E. 306, 392.
 de Haan 653, 680.
 v. Hach 76, 106.
 Hackel 97, 160.
 Hackhausen 66, 106.
 Haedeke, Margarete 307, 309, 398.
 Hägglund 516, 529.
 Haehn 448, 519, 529, 530.
 Hämmer 104.
 Haempel 121, 177, 190.
 Haessler 536.
 Hagemann 474, 529.
 Hagmann 529.
 Hagnes 529.
 Hahn 84, 87, 105, 406, 410, 482, 519.
 Haldane 597.
 Haldin, Knut 523.
 Halik, L. 573, 628, 629, 630, 648, 649, 680.
 Hallberg 523.
 Haller, G. 629, 680.
 Halswick 104.
 Hamburger, H. J. 3, 7, 8, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 33, 42, 49, 50.
 Hammarsten 523.
 Hamoir 71, 106.
 Handovsky, H. 5, 50.
 Handuroy 546.
 Hans 523.
 Hansen, F. C. C. 575, 680.
 Hansman 536.
 Hanström, B. 642, 644, 645, 650, 680.
 Harden, A. 405, 406, 421, 422, 424, 428, 429, 430, 431, 433, 434, 437, 438, 439, 440, 446, 447, 448, 451, 453, 458, 460, 462, 467, 468, 470, 474, 475, 479, 480, 481, 482, 499, 505, 507, 509, 511, 515, 516, 529, 530.
 Harding 530.
 Harkins, H. N. 18, 50.
 Harms, W. 215, 216, 297, 392.
 Harnisch, O. 589, 597, 680.
 Harrison, R. G. 197, 207, 221, 231, 249, 250, 251, 252, 256, 264, 272, 275, 289, 296, 306, 333, 334, 336, 337, 338, 343, 344, 345, 346, 347, 349, 350, 351, 353, 392.
 Hartl 87, 117.
 Hartlin, H. K. 13, 52.
 Hartridge, H. 3, 5, 10, 11, 50.
 Hastings, A. B. 18, 24, 50, 55.
 Hatano 530.
 Haupt 78, 104.
 Haurowitz, F. 605, 680.
 Häusler, H. 37, 49.
 Hausmann 477.
 Hawartha 426, 530.
 Hawkins, J. A. 18, 55, 530.
 Hayduck 530.
 Haymann 511.
 Heckel 130.
 Heckscher 420.
 Hedelius 523.
 Hedin, S. G. 3, 7, 8, 13, 14, 22, 38, 50.
 Hefter 521.
 Heidenhain, M. 560, 601, 680.
 Hein, W. 130, 190.
 Heincke, F. 144, 190, 191.
 Heine 58.
 Heintze 523.
 Hellström 526.
 Henderson, L. J. 2, 12, 18, 42, 50, 54.
 Hendrickx 92, 109.
 Henley 429, 437, 451, 453, 460, 509, 511, 515, 530.
 Henriques, O. M. 18, 50.
 Henschen 95, 106.
 Hensel, R. 178, 190.
 Herbst, C. 196, 260, 261, 279, 298, 366, 392.
 Herrmann 79, 106.
 Herter, K. 353, 392.
 Hertel, E. 351, 392.
 Hertling, H. 392.
 van Herwerden, M. A. 640, 680.
 Herzfeld 423, 518.
 Herzog 86, 206, 214, 530.
 Hess 127, 196.
 v. Hess, C. 190, 286, 352, 392.
 Hesse 124, 190.
 Heubner 5.
 Henneberg 97, 106.
 Hewitt 530.
 Heydt 86.
 Hilding 96, 111.
 Hill, A. V. 11, 24, 50.
 Hilzheimer 177, 190.
 v. Hippel, E. 205, 298, 345, 351, 392, 393.
 Hirsch, G. Chr. 530, 680.
 Hirth, A. 565, 620, 669, 678.
 Hiruma, K. 15, 33, 50.
 Hoadley, B. 243, 245, 246, 247, 248, 282, 284, 393.

- Hobday 81, 106.
Hobmeier 94, 98, 106.
Höber, R. 4, 6, 7, 22,
23, 28, 33, 36, 40,
43, 44, 47, 50, 51,
56, 563, 601, 622,
680.
Höber, J. 51.
Hoenig, E. 37, 48.
Hofer 191, 408, 538.
Hoff 65, 74, 106.
Hoffmann, F. 15, 28,
47, 51, 52, 519.
Hoffner 491, 518.
Holmberg 531.
Holmes 501, 517.
Holterbach 96, 106.
Holtfreter, J. 220, 223,
257, 297, 355, 393.
Hommersberg 531.
Hopkings 531.
Hoppe-Seyler 408.
Horak 63, 106.
Horster 443, 458, 519.
Houck 59, 103, 106, 116.
Howard 88, 106.
Howland 533.
Huber 679.
Huebner, W. 50.
Hübner 515, 517.
Huguenin 82, 107.
Hulton 517.
Huntemüller 88, 109.
Huot, A. 180, 190.
Huschke, E. 196, 205,
236, 366, 393.
Hutyra 76, 107.
Ihering 178, 183, 190.
Ikeda, Y. 315, 360, 393.
Iiish 544.
Illert 76, 107.
Imhof, W. 624, 681.
Ingold 598.
Inouye 474, 531.
Irving 531.
Ispolatow 99, 107.
Ivekovich 531.
Iwanoff, B. 428, 495, 531.
Iwanoff, N. 531.
Iwanow 531.
Iwasaki 448, 495, 496,
531, 538.
Iwatsura 475, 531.
Jacob 533.
Jacobi 531.
Jacobs, M. H. 9, 10, 12,
23, 29, 31, 34, 35,
36, 38, 42, 44, 51.
Jacobssohn 475, 476, 531,
541.
Jacobsthal 107.
Jadassohn 74, 107.
Jahnel 73, 74, 76, 107.
Jamasaki 463, 547.
Jansson 424, 482, 493,
525, 526.
Jarisch, A. 29, 51.
Jegerowa 448, 456, 533.
Jendrassik 535.
Jenke 545.
Jensen 531.
Jijima, J. 634, 681.
Joachimoglu 531.
Joel, A. 33, 37, 51.
Joest 57, 58, 59, 60, 63,
64, 67, 68, 70, 72,
77, 79, 80, 83, 85,
86, 89, 92, 93, 94,
95, 96, 97, 103, 104,
107.
Johannes 84.
Johansson 427, 461, 462,
496, 498, 499, 505,
516, 522, 523, 526.
John 85, 107, 108.
Jokl, A. 200, 207, 321,
393.
Jones 99, 108, 531.
Jordan, H. J. 190, 592,
601, 681.
Jorpes 497, 531, 535.
Joseph 88.
Josephson 524, 526.
Jost 449, 521, 531.
Jougl 96, 108.
Joung 129.
Jourdain 624, 681.
Judd 531.
Kaestner, S. 360, 393.
Kallius, E. 213, 285,
356, 393.
Kallmann 113, 190.
Kammerer, P. 123, 190,
352, 353, 393.
Kantor 85, 108.
Kantorowicz 80, 108.
Karell 477, 518.
Karezag 456, 473, 539.
Kardo-Sywjewa 494,
533.
Karlsson 486, 523.
Karrer 531.
Karström 414, 418, 421,
496, 546.
Katsura 474, 531.
Katz, G. 37, 51.
Kauffmann 93, 96, 102,
106, 108, 110, 117.
v. d. Kay 71, 108, 454,
475, 532, 543.
Keibel, F. 205, 285, 352,
357, 393.
Keller, R. 557, 560, 563,
565, 567, 568, 570,
573, 575, 576, 577,
578, 585, 598, 599,
604, 607, 609, 614,
616, 621, 622, 624,
625, 626, 627, 632,
643, 659, 661, 667,
673, 676, 679, 680,
681.
Kellicot, W. E. 360, 362,
367, 393.
Kennel, J. O. 634, 681.
Kerb 435, 532.
Kerr, S. E. 21, 51.
Kessler, L. 211, 236, 393.
Kesselgák 382.
Kihn 101, 108.
Kikuchi 108.
Kilian 408, 532.
Kinnersley 494, 532.
King, H. D. 221, 236,
238, 250, 251, 305,
309, 393, 434, 532,
544.
Kinsley 84, 108.
Kirby, D. B. 248, 283,
284, 393.
Kirschbaum 65, 108.
Kitt 57, 108.
Kjeldberg 69, 108.
Klatte 488, 519.
Klarenbeck 81, 108.
Klarfeld 79, 93.
Kleine 108.
Kleinmann 532.
Kleinschmidt 65.
Klutscharew 87, 111.

- Kluyver 414, 415, 437,
 456, 460, 471, 480,
 482, 483, 484, 485,
 532.
 von Knaffl-Lenz, E. 36,
 37, 51.
 Knapp, P. 394, 542.
 Knerr 130.
 Kobayasjy, Sh. 259, 265,
 311, 314, 315, 331,
 394, 474, 532.
 Kobel 426, 433, 441,
 443, 446, 447, 448,
 449, 465, 497, 532,
 540, 541, 542.
 Koch, C. 108, 628, 629,
 630.
 Kocher 97, 108.
 Kochs, W. 305, 314, 315,
 394.
 Koehler, O. 635, 637,
 681.
 Koehler, W. 171, 172,
 173, 174, 190.
 Kölliker, A. 196, 236,
 394.
 Koenike 630.
 Koeppe, H. 17, 18, 19,
 22, 23, 51, 52.
 Koeppen 58, 98, 108.
 Kohl, C. 196, 352, 394,
 423, 532.
 Kohn 71, 108.
 Kollarits 58, 108.
 Kolmer, W. 321, 394,
 643, 654, 681.
 Kolodny 465.
 Kolombatovic 191.
 Kolster, R. 183, 190.
 Koritschoner 108.
 Korschelt, E. 360, 363,
 394.
 Koppanyi, Th. 214, 333,
 394.
 Kostytschew 409, 411,
 412, 413, 414, 415,
 416, 417, 418, 419,
 421, 422, 448, 456,
 491, 494, 511, 532,
 533, 543.
 Kowalewsky, A. 604,
 618, 681.
 Kozawa, S. 15, 38, 52.
 Kraepelin, K. 624, 681.
 Kramell 66, 108.
 Kramer, B. 21, 43, 52,
 533.
 Kramer, P. 629, 630,
 681.
 Krassilnikow 413, 533.
 Kraus 78, 85, 108.
 Krause 97, 109.
 Krause, P. 560, 681,
 682.
 Krauth 490, 492, 502,
 533.
 Krebs 417.
 Kretschmer 538.
 Krijgsman, B. J. 681.
 Krogh, A. 11, 52.
 Krüger, F. 271, 279,
 394.
 Krummacher 96, 109.
 Krupkina 495, 531.
 Kubesch 82.
 Kühn 127.
 Kuhn 420, 465, 533,
 547.
 Kullberg, S. 427, 429,
 462, 505, 516, 522,
 534.
 Künnemann 109.
 Kupfer 355, 356, 357,
 394.
 Kusche, W. 220, 355,
 394.
 Küster, E. 560, 563,
 674, 681.
 Kuttner 80, 109, 533.
 Kütznig 407.
 Kyle 186, 190.
 Laidlaw 104.
 Lafar, F. 406, 533.
 Landes, F. M. 13, 52.
 Langhans, V. 604, 681.
 Laquer 463, 533, 534.
 de Latour 407.
 Lauda 109.
 Laurin 424, 523.
 Lavoisier 406, 407.
 Lawens, H. 224, 394.
 Learner 530.
 Lawarczek 477, 521,
 533.
 Lebedew 410, 414, 416,
 422, 428, 429, 456,
 484, 498, 505, 516,
 534.
 Leber, W. 591, 681.
 Leder, H. 624, 641, 644,
 645, 681.
 Lehmann, F. E. 99, 109,
 225, 231, 366, 394.
 Lehmann, H. 669, 681.
 Lehnartz 449, 487, 521,
 534.
 Leibowitz 442, 443, 444,
 445, 451, 455, 465,
 471, 475, 534, 541.
 Leiner, M. 88, 109, 153,
 154, 155, 190.
 Lenhossek 285.
 Lentz 88, 109.
 Lepine 91, 109.
 Leplat, G. 205, 360, 361,
 366, 368, 394.
 Lerche 76, 115.
 Lereboullet, M. 580, 681.
 Lesbre 58, 108.
 Lesshaft 340.
 Leuckart, R. 582, 681.
 Levaditi 77, 78, 89, 91,
 109.
 Levene 430, 434, 446,
 487, 534, 535, 543.
 Levi, G. 394.
 Levite 539.
 Levy, O. 238, 242, 394.
 Lewis, H. W. 196, 205,
 224, 236, 238, 240,
 242, 250, 251, 252,
 256, 259, 261, 264,
 266, 269, 272, 274,
 277, 279, 282, 291,
 292, 293, 294, 295,
 296, 339, 356, 357,
 360, 361, 362, 363,
 364, 394, 395, 529,
 535.
 Lewy 75, 80, 81, 108,
 109.
 Leydich, Fr. 293, 568,
 571, 572, 576, 588,
 604, 609, 613, 624,
 644, 681, 682.
 Lichtenstein 533.
 Liebermann 540.
 Liebig 407.
 Liénoux 60, 92, 109.
 Lieben 535.

- van Lier 18, 50.
 Lillie, R. S. 36, 52.
 Lilljeborg, W. 568, 575, 582, 682.
 von Limbeck, R. 12, 17, 52.
 Lindberg 535.
 Lindemann 80, 109.
 Lindeman, V. F. 219, 302, 303, 395.
 Lindequist 522.
 Lindner, P. 408.
 Linné 130.
 Lipmann 414, 449, 452, 535, 538.
 Lipschütz 112.
 Lissauer 101, 109.
 Litynski, A. 682.
 Ljubimowa 522.
 Lockington 120.
 Loeb, J. 25, 52, 352, 360, 361, 362, 395.
 Loebel 535.
 Lohmann 429, 430, 434, 435, 437, 444, 445, 449, 450, 463, 464, 465, 486, 487, 489, 490, 497, 498, 505, 535, 536, 537, 538.
 Loidlow 80.
 Lombard 68, 102.
 Lórránt, A. 42, 54.
 Lopatynsky 72, 109.
 Lovén 582, 682.
 Lövgren 525, 526, 542.
 Löwenkamm 523.
 Löwenberg 79, 109.
 Lubarsch-Henke 99.
 Lucas 88, 111.
 Lucké, B. 13, 52, 88, 109.
 Ludtke 425, 536.
 Luger 109.
 Luksch 86, 109.
 Lundblad, O. 629, 630, 682.
 Lunsgaard 435, 436, 476, 536.
 Lvoff 536.
 Lyngner, R. 120, 190.
 MacCarthy 99, 109.
 MacCallum 87.
 Macfarlane 440, 499, 515, 516, 530, 536.
 Mc Lean, F. C. 24, 26, 42, 43, 55.
 Macleod 463, 536, 544.
 Mc Cutcheon, M. 13, 52.
 McClendon, F. J. 360, 361, 368, 396.
 Magnusson 58, 96, 109, 110.
 Mall, F. P. 205, 360, 367, 395.
 von Manassein, M. 408.
 Manchot, Elisabeth 201, 204, 208, 395.
 Mangold, Hilde 226, 230, 395, 399.
 Mangold, O. 197, 219, 220, 221, 222, 224, 228, 230, 232, 233, 234, 235, 236, 242, 249, 251, 252, 253, 257, 259, 261, 262, 266, 267, 276, 277, 278, 279, 291, 292, 293, 295, 298, 300, 301, 306, 333, 337, 347, 355, 356, 360, 362, 364, 365, 368, 395.
 Manouélian 86, 110.
 March 496, 544.
 Marchand 58, 72, 83, 86, 87, 89, 95, 110, 112.
 Marek 63, 78, 110.
 Margarido, R. 37, 49.
 Margulis 97, 110.
 Marian 528.
 Marinesco 79, 110.
 Marotel 97, 110.
 Marriot 536.
 Martland 473, 474, 477, 536.
 Marx 547.
 Masayama 436, 536.
 Mashar 84, 104.
 Masing, E. 30, 38, 52.
 Mason Brev 315.
 Mathewa 99, 108.
 Mathews 84, 110.
 Matsuoka 537.
 Mattern 72, 110.
 May, R. M. 224, 354, 396, 540.
 Mayer, A. 406, 408, 536, 539.
 Mayer, P. 515, 536, 539.
 Meckel, J. F. 202, 360, 366, 396.
 Medweden 494, 533.
 Meduna 69, 100, 110.
 Mehrsdorf, C. 190.
 Meier, Kl. 18, 54.
 Meigs 536.
 Meisenheimer, J. 122, 125, 176, 177, 178, 179, 180, 184, 190.
 Meisner, W. 345, 395.
 Méline 71, 110.
 Mellanby, J. 19, 52.
 Melnikow 97, 110.
 Memmesheimer, A. 33, 51.
 Menel, E. 196, 245, 279, 281, 360, 395.
 Messing, B. 15, 52.
 Messner 93, 110.
 Metschnikoff 61, 604.
 Metallnikoff 618, 682.
 Meyer, A. 84, 100, 110.
 Meyer, K. 452, 487, 492, 495, 534, 536, 537, 538.
 Meyerhof 409, 427, 429, 431, 434, 435, 439, 441, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 456, 457, 458, 459, 463, 464, 465, 468, 470, 481, 482, 484, 485, 486, 487, 489, 492, 493, 495, 497, 498, 502, 503, 505, 506, 507, 508, 511, 514, 515, 516, 517, 519, 536, 537, 538.
 Meysenburg 520.
 M'Fadyean 97, 105.
 Miamoto 15.
 Michael, A. 629, 682.
 Michaelis, L. 31, 38, 45, 46, 47, 52, 54, 575, 682.
 Michalka 77, 90, 105.
 Miessner 110.
 Middeldorf 68, 110.
 Miller 538.

- Mingazzini 68, 110.
 Miquel 408.
 Miyamoto, N. 52.
 Möbius, K. 143, 190, 191.
 von Moellendorff, W.
 560, 563, 564, 565, 602, 671, 674, 675, 682.
 Molisch, H. 596, 682.
 Monakoff 66.
 Mond, R. 19, 35, 40, 45, 46, 47, 52.
 Moniez 630.
 Montpellier 95, 110.
 Morgan 315, 429, 430, 434, 435, 455, 460, 476, 532, 538, 544.
 Mori 527.
 Mordkin 548.
 de Moulin 87, 92.
 Moussu 68, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 110.
 Mudd, E. B. H. 44, 53.
 Mudd, S. 53.
 Müll, O. F. 628, 629, 630.
 Müller 69, 101, 102, 111.
 Müller, E. 312, 314, 316, 395, 408.
 Müller, G. W. 651, 682.
 Münzer 58.
 Mulzer 74, 112.
 Mukai, G. 20, 53.
 Murray, C. D. 24, 53.
 Muth 601, 603, 609, 613, 619, 650, 677.
 Myrbäck 413, 418, 421, 441, 444, 446, 449, 457, 467, 468, 469, 479, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 493, 494, 495, 497, 498, 515, 518, 524, 525, 526, 527, 538, 542.
 Nachmansohn 449, 537, 538.
 Nagel, A. 618, 624, 633, 682.
 Nagel, W. 682.
 Nägeli 406, 408, 538.
 Nasse, H. 16, 17, 53.
 Nathansohn, A. 47, 53.
 Narayanan 538.
 Naumann, E. 571, 682.
 Naylor, E. 664, 682.
 Negre 519.
 Némec 473, 538.
 Netter, H. 24, 32, 33, 35, 53.
 Neuberg 413, 419, 420, 425, 426, 427, 428, 429, 433, 434, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 451, 453, 455, 456, 462, 465, 467, 471, 472, 473, 475, 476, 479, 481, 497, 498, 500, 504, 506, 507, 509, 510, 511, 512, 513, 520, 528, 536, 538, 539, 540, 541, 542, 543.
 Neubürger 69, 74, 101, 110, 112.
 Neumann 74, 110, 191.
 Neuscheller 453, 542.
 Newton 93, 105.
 Nicholson 77, 103.
 Nicolai 544.
 Nicholas, J. S. 396.
 Nicolau 79, 83, 85, 88, 110, 111.
 Nierenstein, E. 44, 53, 560, 563, 652, 682.
 Nilsson, H. 424, 429, 436, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 456, 457, 458, 465, 466, 468, 469, 477, 479, 482, 483, 488, 493, 514, 524, 525, 526, 527, 531, 538, 542.
 Nissl 62, 64, 101, 111.
 Nistler, A. 599, 632, 682, 683.
 Noel 99, 108.
 Noguchi 443, 475, 542.
 Noll, A. 128, 601, 683.
 Nord 539.
 Nordefelt 491, 525.
 Nordenskiöld, E. 629, 683.
 Nordlund 524.
 Norris 424, 530.
 Northrop, J. H. 12, 53.
 Notkina 492, 548.
 Novy 542.
 Nowikoff, M. 580, 683.
 Nußbaum 206, 217.
 Oberndorfer 83, 111.
 Ogawa, C. 314, 316, 317, 319, 321, 329, 330, 331, 396.
 Ohle 453, 540, 542.
 Ohlsén 427, 462, 498, 505, 516, 522, 523.
 Ohm, Z. 69, 111.
 Olaf 96, 111.
 Olitzky 542.
 Olt, A. 124, 125, 128, 191.
 Onslow 423, 466, 542.
 Opalski 92, 102.
 Oppel 542.
 Oppenheimer, C. 406, 423, 453, 542, 547.
 Oppenheimer, M. 506, 542, 547.
 Orbeli, L. 6, 48.
 Ortman, A. E. 568, 582, 588, 589, 624, 679, 683.
 Orzechowsky 7, 44, 53.
 Osato, S. 32, 53.
 Osgood 88, 111.
 Osterhout, W. J. V. 6, 53.
 v. Ostertag 60, 61, 62, 67, 69, 74, 75, 76, 77, 85, 101, 107, 111.
 Ottolenghi 77, 111.
 Overton, E. 14, 23, 44, 53, 560, 563.
 Palladin 436, 542, 543.
 Pallaske 97, 111.
 Pany 435, 517.
 Paolucci, L. 360, 396.
 Pappenheimer 78, 101, 111.
 Pardo, R. 314, 315, 316, 352, 396.
 Parnas 422.
 Parpart, A. K. 9, 10, 29, 36, 38, 42, 51.
 Parschin 522.
 Pasquini, P. 224, 238.

- 239, 241, 251, 252,
259, 272, 310, 314,
315, 339, 354, 396,
397.
- Pasteur 407, 408, 410.
- Pastüre 79.
- Patary 111.
- Patay 96.
- Paton 528.
- Patrizi 68, 111.
- Patzewitsch 87, 111.
- Paul 78, 79, 88, 111.
- Payne, F. 352, 397.
- Paine 419, 497, 542.
- Pecard 95, 110.
- Peiser 545.
- Pekarek 599, 683.
- Pellegrin 176, 177.
- Pentschew 79, 111.
- Perdrau 75, 80, 81, 91,
105, 112.
- Perkins 531.
- Perriot 97, 102.
- Peterfi, T. 565, 599, 631,
669, 678, 683.
- Peters, J. P. 20, 24, 53,
55, 494.
- Petersen, M. 191.
- Petersen, H. 204, 205,
207, 213, 216, 217,
219, 265, 289, 295,
298, 302, 306, 314,
321, 325, 327, 367,
397.
- Petit 58, 72, 95, 110,
112.
- Petri, E. 99, 112.
- Pette 74, 89, 112.
- Petterson 523, 524.
- Pfannenstiel 74, 112.
- Pfeffer, W. 558, 560,
561, 583.
- Pfenninger 77, 112.
- Philippeaux 305, 314,
396.
- Philipson 494, 495, 527,
543.
- Philippi 191.
- Photakis 100, 112.
- Piana 95, 112.
- Pick 77, 101, 104, 112.
- Pillers 99, 108.
- Pischinger, J. 640, 664,
683.
- Pissarjewsky 548.
- Place 98, 112.
- Plaut 74, 112.
- Plenk, J. 609, 650, 683.
- Plimmer 543.
- Plotnikow, J. 669, 683.
- Pötzl, O. 58, 644, 683.
- Pohle 543.
- Pollitzer, G. 321, 325,
360, 397, 652, 653,
683.
- Pollak 74, 106, 456, 538.
- Pollak, H. W. 629, 683.
- Ponder, E. 3, 8, 22, 42,
53.
- Ponfick 93, 112.
- Popowa 100.
- Possett 97, 112.
- Preuß 60, 112.
- Pringsheim 427, 465,
543.
- Procter, H. R. 25, 53.
- Proffe 494, 519, 526.
- Prouse 73, 112.
- v. Prowazek, S. 77, 112,
658, 683.
- Pryde 435, 530, 543.
- Pütter, A. 601, 683.
- Pugh 80, 112, 113.
- Pullgran 97, 113.
- Pupilli 7, 40, 44, 51.
- Quiroya 85, 108.
- Raab, E. 5, 21, 53.
- Rabaud, E. 360.
- Rabl, C. 196, 207, 209,
210, 211, 212, 213,
236, 252, 397.
- Rachow, A. 191.
- Raebiger 76.
- Rakestraw 30, 34.
- Randolph, R. L. 397.
- Ranke 63, 113.
- Ranson 520.
- Ranzi, S. 397.
- Rapp 411, 517.
- vom Rath, O. 628, 683.
- Rathke, H. 588, 683.
- Raumnor 609.
- Ravenel 99, 109.
- Raymond 430, 434, 446,
448, 455, 470, 471,
535, 543.
- Reckman, J. W. 48.
- Reichenow, E. 631, 677.
- Reid 545.
- Reinfurth 530, 540.
- Reinhard 547.
- Reinke, Fr. 314, 318,
319, 326, 331, 397.
- Reisinger, E. 644, 683.
- Remak 196, 236, 397.
- Renier 545.
- Retzius, F. 624, 683.
- Reverberi, G. 248, 283,
284, 285, 351, 354,
397.
- Rhoado 88, 115.
- Rhode, H. 33, 53.
- Rinaldo 88.
- Richard, S. 609, 619,
650, 665, 683.
- Rideal 528.
- Riebeling 521.
- Ries 99, 113.
- Riesser, O. 436, 536.
- Rigotti 69, 113.
- Rimington 543.
- Ringbom 529.
- Roaf, H. D. 24, 25, 53.
- Robison 429, 430, 434,
435, 446, 451, 454,
455, 460, 469, 470,
471, 473, 474, 475,
476, 477, 527, 528,
530, 532, 536, 543,
544.
- Roche, J. 15, 49.
- Rocke 547.
- Roe 544.
- Römer 76, 88.
- Röthig, P. 314, 315,
398.
- Rohonyi, H. 25, 42, 54.
- Roman 113.
- Romanowski 614.
- Rona, P. 38, 54, 544.
- Rose 76, 113.
- Rosenblatt 97, 113, 496,
544.
- Rosenheim 544.
- Rosenthal 77, 113, 504,
544.
- Rosenquist 516, 529.
- Roßbach 654, 683.
- Roth, W. 6, 54, 97, 113,

- 172, 174, 191, 532, 544.
 Rothmann 91, 113.
 Rothschild 544.
 Roughton, F. J. 5, 11, 50.
 Roux, W. 398, 407.
 Rubner 410, 498, 544.
 Rüber 544.
 Rüdinger 196, 398.
 Rühle, F. S. 604, 683.
 Rühle 101, 113.
 Ruhland, W. 462, 547, 560, 564, 674, 683.
 Runehljelm 492, 526.
 Ruud, Gudrun 230, 398.
 Ružička, Wl. 653, 683.
 Rydbon 525.
- Sabetay 456, 540, 544.
 Sacks 520, 544.
 Saint-Hilaire, Is. Geofroy 202, 366, 398.
 Saladin 530.
 Salinger 113.
 Saltykow 101, 113.
 Salz 233.
 Salzer, F. 306, 398.
 Sandberg 491, 538, 540.
 Sanders 544.
 Sanfelice 80, 113.
 Santesson 518.
 Sars, G. O. 568, 588, 604, 683.
 Saslow 8.
 Sato, T. 237, 277, 311, 313, 314, 316, 317, 318, 319, 320, 323, 327, 329, 330, 331, 332, 348, 398.
 Savary 66, 93, 113.
 Savre, Ch. 97, 102.
 Savre, G. 97, 102.
 Scarth, G. W. 671, 684.
 Schäfer 105.
 Schaper, A. 207, 299, 351, 355, 356, 398.
 Schaposchnikowa 251, 398.
 Scharf 528.
 von Schaub, R. 629, 683.
 Schaxel, J. 293, 305, 306, 307, 308, 309, 314, 318, 321, 393.
 Schenk 97, 113.
 Schensky 144.
 Scheurer 532.
 Scheuring, L. 113, 122, 191.
 Schiber 418, 544.
 Schiche, O. G. 191.
 Schiebel 80, 113.
 Schifferdecker 529.
 Schiffmann 77, 113.
 Schilder 91, 112.
 Schilling 101, 113.
 Schillinger 78, 106.
 Schimkewitsch, W. 264, 322, 323, 357, 398.
 Schlamp, K. W. 196, 296, 352, 398.
 Schlatter 423, 544.
 Schlegel 57, 92, 96, 97, 113.
 Schmey 96, 113.
 Schmidt, A. 16, 54, 72, 98, 113.
 Schmidt, G. 493, 518, 521, 544.
 Schmidt, W. J. 669, 684.
 Schmitz 97, 113, 521, 545.
 Schmutzler 545.
 Schnakenbeck 191.
 Schob 91, 109, 114.
 Schoebel 211.
 Schoeler 237.
 Schoen 91, 109, 406, 410, 421, 527, 545.
 Schönborn 114.
 Schotté, O. 306, 392.
 Schröder 59, 76, 91, 105, 114.
 Schükri 79, 114.
 Schulemann, W. 560, 562, 564, 664, 671, 684.
 Schulgin 97, 114.
 Schulgina 414, 533.
 Schultze, O. 254, 285, 367, 398.
 Schulz 545.
 Schumacher 521, 545.
 Schwamm 407.
 Schwartz 114.
 Schwarz 66, 67, 528.
- Schweinsburg 79, 105, 108.
 Schwenk 539.
 Schwind, J. L. 333, 334, 335, 337, 401.
 Scott 658, 678.
 Scourfield, J. D. 624, 684.
 Seddon 98, 102, 114.
 Seefeldler, R. 206, 211, 213, 215, 236, 248, 285, 298, 299, 345, 351, 354, 358, 360, 367, 398.
 Seidel, F. 225, 395.
 Seifert, R. 627, 684.
 Seifried, O. 69, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 89, 111, 114, 116, 117.
 Seifritz, W. 42, 54.
 Sellmann 92.
 Selter 521.
 Semon, R. 134, 191.
 Sendroy, J., jr. 53.
 Sevringhaus 545.
 Sewell 81.
 Siebert 520.
 Siebeck, R. 19, 36, 37, 54.
 Siebold 125, 126.
 v. Siebold, Th. 191.
 Silberstein 65, 106.
 Simms 535.
 Simola 421, 546.
 Simon 472, 476, 541, 544.
 Singaliwicz 101, 113.
 Singer 76, 103, 106.
 Skrjabin 58, 94, 114.
 Slator 424, 544.
 Slotwer 79, 114.
 v. Slyke, D. D. 2, 18, 19, 24, 26, 42, 43, 53, 54, 55, 530.
 Small 598.
 Smirnow 545.
 Smith 74, 114, 545, 547.
 Smythe 81, 114.
 Soames 543, 544.
 Sobotka 410, 424, 425, 515, 545, 547.

- Söderblom 529.
 Söhngen 545.
 Soljan, Tonko 138, 139,
 140, 141, 142, 143,
 191.
 Solleder 98, 114.
 Somogyi, M. 15, 54, 545.
 Spaar 64, 114.
 Spatz 62, 67, 79, 86, 89,
 99, 109, 114.
 Speer 366, 398.
 Speck 657, 684.
 Spemann, H. 196, 197,
 205, 206, 207, 209,
 220, 221, 222, 224,
 225, 226, 227, 228,
 230, 231, 233, 234,
 235, 236, 238, 240,
 242, 249, 250, 251,
 252, 253, 256, 257,
 258, 259, 260, 261,
 262, 263, 264, 265,
 266, 267, 269, 271,
 272, 274, 275, 277,
 279, 281, 287, 288,
 289, 290, 291, 309,
 311, 327, 331, 354,
 355, 356, 357, 358,
 360, 362, 363, 364,
 366, 367, 395, 398,
 399.
 Spiegel 69, 83, 114.
 Spielmeier 69, 73, 89,
 90, 115.
 Spirito, A. 224, 239, 400.
 Spiro, K. 54.
 Spoehr 545.
 Stadler 94, 115.
 v. Staehr 115.
 Staemmler 115.
 Standenath 566, 680.
 Standfuss 80, 115.
 Stanley 103.
 Steche 129.
 Steffenburg 485, 491,
 525, 526.
 Steibelt 425, 547.
 Steindachner 191.
 Steiner 91, 115, 360.
 Steinitz, E. 299, 302,
 303, 305, 340, 353,
 400.
 Steinmann, P. 633, 634,
 635, 636, 684.
 Steinmetz 76, 115.
 Stella 545.
 Stensberg 69, 115.
 Stenström 96, 115.
 Stenvall 542.
 Stern 493, 518.
 Steudel 545.
 Stewart, D. R. 6, 23, 24,
 31, 54, 83, 88, 115.
 Stietz 95, 115.
 Stiles, W. 4, 45.
 Stiven 545.
 Stockmann 83, 115.
 Stockard, C. R. 196, 205,
 207, 242, 243, 279,
 280, 281, 282, 283,
 311, 315, 352, 359,
 360, 362, 363, 364,
 367, 368, 400.
 Stoicesco 87, 116.
 Stone, L. S. 295, 303,
 304, 335, 338, 341,
 351, 400.
 Storch, O. 568, 571, 585,
 586, 595, 684.
 Strangeways, T. S. P.
 246, 400.
 Strassmann 101.
 Straub, H. 18, 54.
 Strohl, J. 601, 684.
 Struyk 414, 415, 437,
 451, 456, 460, 471,
 480, 482, 483, 484,
 485, 515, 532, 545.
 Studnička, F. K. 352,
 401.
 Subbarow 435, 527.
 Sujessarew 74, 116.
 Sullmann, H. 591, 594,
 595, 680.
 Sumwalt, M. 47, 54.
 Suranyi 448, 537.
 Surbeck 131, 191.
 Svanberg 523.
 Svedberg, A. 15, 49.
 Svend Aage Schou 541.
 Swartz 493, 496, 524.
 Szczepanski 98, 116.
 v. Szily, A. 201, 208,
 212, 213, 217, 237,
 285, 401.
 Takahashi 443, 474, 475,
 545.
 Tanaka, K. 33, 54.
 Tangl, F. 48.
 Tanko 477, 518.
 Tapadunchas 476, 531.
 Thannhauser 545.
 Theis 518.
 Thierfelder 527.
 Tholin 489, 523, 545.
 Thomas 59, 78, 116.
 Thomsen 88.
 Thon, C. 629, 684.
 Thor, S. 629, 684.
 Thun 68, 71, 116.
 Tiefenbach 47, 109.
 Tikka 455, 546.
 Tisdall, F. F. 21, 43, 52.
 Titschack, E. 149, 191.
 Tobler 89, 116.
 Törö 259.
 Tomitaff 443, 475, 476,
 545, 546.
 Trasbot 96, 116.
 Traube, J. 54, 408.
 Trautwein 424, 425,
 540.
 Trendelenburg 69, 116.
 v. Treschow, A. 169,
 172, 191.
 Tretjakoff, D. 196, 320,
 322, 324, 401.
 Triepel, H. 285, 298,
 401.
 Troberg 529.
 Truninger, F. 224, 239,
 272, 401.
 Tscherkess 100, 116.
 Tsuda, Sh. 360, 401.
 Tumbelaka 58, 117.
 Twithy, V. L. 333, 334,
 335, 337, 401.
 v. Ubisch, L. 208, 221,
 249, 250, 251, 253,
 256, 257, 259, 264,
 266, 269, 271, 274,
 275, 281, 288, 289,
 290, 355, 362, 401.
 Udall 71, 116.
 Ugglas 498, 522.
 Uhlenhuth, E. 214, 296,

- 303, 304, 307, 309,
314, 319, 325, 327,
352, 353, 401, 402.
Umeno 546.
Umrath, K. 599, 680.
Unna, P. G. 592, 684.
Ussher 303, 351.
Uweiss 84.
- Valenta** 95, 116.
Valkenburg 95, 116.
van der Valle 78, 116.
Valtis 519, 546.
Vandremer 546.
Vasarhelgi 518.
de Vasseur 50, 116.
Veber 546.
Vermeulen 72, 95, 116.
Versé 97, 116.
Viala 86, 110.
de Villarde 99, 116.
Virchow 97, 116.
Virtanen 414, 418, 421,
455, 496, 546.
Vogel, P. 191.
Vogt, C. 191, 201, 205,
208, 230, 231.
Vogt, W. 262, 402.
Vogt 541, 546.
Vonwiller, P. 560, 565,
569, 669, 674, 685.
Vosshage 68, 116.
Vrtelowna, Sydonja 304,
402.
Vucović 71, 116.
- Wachs, H.** 215, 221, 236,
251, 265, 266, 269,
292, 293, 294, 305,
307, 308, 310, 314,
315, 316, 317, 318,
319, 323, 324, 325,
326, 327, 328, 329,
331, 338, 339, 345,
347, 348, 402.
de Waele 211.
Wagler, E. 122, 190, 191,
568, 569, 603, 685.
Wagner 473, 475, 541.
Wakeman, A. M. 20, 55.
Walcott 183.
- Wall** 69, 116.
Walter, C. 630, 685.
Walthard 76, 90, 116.
Warburg, E. J. 5, 7, 18,
21, 24, 26, 42, 55.
Warburg, O. 55, 409,
504, 546, 592, 685.
Warden 423, 546.
Warington, R. 191.
Wassermann 424, 425,
546.
Wassermeyer 521.
Waterman 490, 546.
Waters 435, 543.
Weber, F. R. 92, 116,
178, 546, 653, 660,
670, 685.
Wehrbein 82, 116.
Wehnert 66, 116.
Weidenhagen 547.
Weinmann 69, 117,
541.
Weinberg 97.
Weinberger 117.
Weinburg 111.
Weismann, A. 568, 571,
575, 578, 619, 624,
685.
Weiss, P. 264, 402, 520.
Weissenberg 122, 192.
Welde 538.
Went 547.
Weber, E. I. 205, 243,
244, 245, 256, 261,
279, 280, 281, 282,
288, 289, 290, 298,
321, 330, 358, 360,
361, 363, 364, 366,
367, 368, 369, 402,
403.
Werrmann 93, 117.
Wessely, K. 286, 340,
341, 345, 350, 351,
403.
Westling 524.
Wetzel, K. 404, 453,
462, 547.
Widakowick, V. 192.
Widell 524.
Wiechmann, E. 19, 30,
55.
Wied 59, 117.
Wiedersheim, R. 192.
Wielowiejski 618, 685.
- Wiesel, R.** 5, 7, 55.
Wiesner, B. P. 88, 109,
212, 403.
Wilbur 545.
Wilder, H. H. 363, 367,
403.
Wilhelmi, J. 634, 685.
Willer, A. 130, 192.
Willey 176, 179.
Williams, J. W. 224,
394.
Willstätter 423, 424,
425, 463, 547.
Wilson, J. A. 25, 53.
Wind 547.
Windisch 406, 547.
Winkler-Junius 78, 116.
Winter 547.
Wintersberger 71, 117.
Winterstein, H. 35, 55,
592, 685.
Wirth 87, 117.
Wisbaum 99, 109.
Witte 83, 85, 88, 117.
Wöhler 407.
Woerdeman, M. W. 201,
204, 205, 271, 315,
345, 403.
Wohlgemuth 130.
Wolbach, J. 547.
Wolff 95, 117.
Wolff, G. 197, 236, 311,
314, 317, 318, 324,
325, 328, 403.
Wolff, M. 645, 685.
Wood, C. C. 19, 52.
Woodrow 528.
Wright 74, 77, 81, 117.
Wroblewski 547.
Wu, H. 24, 26, 42, 43,
55.
Wunder, W. 127, 145,
146, 150, 152, 153,
155, 161, 162, 163,
164, 165, 192.
Wyman 179.
Wyssmann 96, 117.
- Yabusoe** 546.
Yamagawa 534.
Yamasaki 463, 547.
Yorpes 525.
Young 428, 429, 430.

431, 438, 439, 440, 460, 467, 468, 474, 480, 482, 507, 529, 530, 547.	Zappert 88. Zdansky 77, 104, 117. Zeckendorf 532. Zeemann 55, 117. Zeller 548. Zenker, W. 97, 117, 609, 685.	Zimmermann 435, 492, 499, 521. Zinsser 88, 117. Zlataroff, A. 548. Zlataroff, K. 548. Zolotinsky, N. 192. Zunker 71, 117.
Zaleskaja, Schatalowá 492, 548.	Ziegler 78, 106.	Zuntz, N. 16, 17, 55.
Zaleski 491, 493, 547, 548.	Zimmer, C. 568, 588, 603, 685.	Zwack, A. 645, 685. Zwick 83, 85, 86, 88.

Sachverzeichnis.

Die *kursiv* gesetzten Zahlen beziehen sich auf die Seitenzahlen
von *Abbildungen*.

- | | | |
|--|---|--|
| <p>Aal 122.
Ablagerungen von Lipoidpigmenten in den Ganglienzellen 61.
Ablaichen 121.
Abszeß 70, 77.
— intravertebral, intrameningeal, metastatisch, epidural 71.
Abszeßbildungen 87.
Acanthias vulgaris 184.
Acantholebris curvirostris 627.
Acarina 628.
Acentromura 180.
Acipense sturio, s. Stör
Acrose 429.
Acusticusganglion 273.
Adenin 486, 488.
Adeninnucleotid 486, 488, 490.
Adenom 95.
Adenosarkom 95.
Adenylphosphorsäure 437, 463, 464, 466, 486, 489, 490, 492.
Adenylsäure 486, 487, 488, 490.
Adeokarzinom 95.
Adergeflechte 96.
Änderung der Permeabilität der roten Blutkörperchen s. Permeabilität.
Äsche 130.
Äthyl 473.
Ätiologie 69ff.
Affektion des Pallidums 100.
Akkommodationsmechanismus 290.
Akrozyanose 61.
Aktinomykose 93.</p> | <p>Akustikustumoren 95.
Alantoisplazente 185.
Aldehyd 413, 455, 456, 481, 482, 483, 504, 506, 509, 510, 513, 514, 516.
Aldehydkonzentration 415.
Aldofuranose 426.
Aldose 455.
Aldosenester 434.
Algenest 150, 160, 161, 162, 163, 164, 165.
Alizarin 572, 614, 641 657, 663.
Alizarinlösung 620, 644.
— Urotropie 617.
Alkali 464.
Alkaloidsalze 429.
Alkohol 420, 454, 478.
Alkoholäther 477.
Alkoholase 407.
Alkoholismus 101.
Alkohollösung 289.
Alkoholvergiftung 101.
Alteration der Glia 66.
Alterspigment 61.
Altersveränderungen, Ablagerung von Eisen 61.
— Kalkablagerungen 62.
Aluminium-Hydroxyd 463, 502.
Alytes 305, 315.
Amaurotische Idiotie 61.
Amblyopsis 352.
Amblystoma mexicanum 278.
— punctatum 205, 221, 224, 237, 240, 241, 249, 250, 251, 252, 256, 268, 269, 270,</p> | <p>272, 275, 277, 287, 292, 293, 294, 295, 303, 304, 310, 311, 333, 334, 336, 340, 346, 351, 353ff.
Amblystoma tigrinum 275, 295, 304, 333, 334, 336, 343, 346, 351, 353ff.
am-Fructose 430, 465.
Amia calva s. Kahlhecht.
Aminosäure 496.
Amiurus nebulosus s. Zwergwels.
Ammoniakkarmin 606, 657.
Amphibien 285, 290, 306, 325.
Amphibienauge 198.
Amphibienexperimente 289.
Amphioxus 357.
Amphipharyngealzellen 618.
Amphipoden 568, 617.
Amyl 408.
Amylase 463, 465, 467.
Amylose 468.
Anaerobier 98.
Analpapille 182.
Anencephalie 351.
Anfälle zerebellarer Natur 95.
Angiom 95.
Angstneurose 81.
Anilinfarben, Aufnahme in der lebenden Zelle 558.
Anilingrün 626.
Annulus fibrosus periorbitalis 218.
Anodontar 124, 128.</p> |
|--|---|--|

- anophthalene Mißbildung 291.
 Anophthalmia asymmetrica 359.
 — mediana 359.
 Anophthalmus 298.
 Anuren 302.
 — larven 216, 295.
 Antennennephridium 603, 604, 608, 611.
 Anthrachinon 572.
 Antiprotease 480, 482, 484, 485.
 Antitryptase 482.
 Apogon nigripennis 176.
 Apoplexia serosa 66.
 Apozymase 467, 479, 480ff.
 Apozymaselösung 439.
 Apsilus vorax 663.
 Apus 580.
 Aquaeductus Sylvii 60.
 Arachnoidea 96.
 Arbeitsmethoden zur Untersuchung der Permeabilität der roten Blutkörperchen 4.
 — sichtbare Veränderungen 4.
 — chemische Änderungen 7.
 — elektrische Änderungen 6.
 — osmotische Änderungen 7.
 — physiologische Änderungen 5.
 Argentaffine Einschlüsse 80.
 Arginin-Phosphorsäure 435, 436, 476.
 Arhinecephalie bei Fohlen 58.
 Arius australis 134.
 — falcarius s. Wels.
 Arsenat 417, 439, 440, 446, 473, 476, 497, 499, 500, 502, 504, 508, 515.
 Artemia 582.
 — salina 578, 579, 587.
 Arteria hyaloidea 212, 217.
 Arteria ophthalmica 217.
 Artunterschiede in der Permeabilität der roten Blutkörperchen 38.
 Asellus aquaticus 588, 591, 627, 628, 665.
 — cavaticus 628.
 Aspredo laevis 178.
 — Brutpflege 179.
 Ataxie 95.
 Ataxia epidemica 87.
 Athrocyten 602.
 Atmungsfiguren 595, 596.
 Atmungsorgan 578, 591ff.
 Atrophie 353.
 — der Nervenfibrillen 72.
 — der rechten Großhirnhemisphäre 62.
 Aturus asserculatus 630.
 — fontinalis 630.
 Auge, Anlage der Blastula bei Bombinator 206.
 — Anlage in der Mura der Urodelen 204.
 Augenbecher 197, 206, 248, 290, 291, 297, 298, 299.
 — Bildung bei Urodelen, Amuren 201.
 — s. a. Induktionsfaktoren 265.
 — Störung der Größenharmonie 283.
 Augenblase 200, 248, 300.
 Augenbulbus 198ff.
 Augen, Degeneration 208.
 — Determination 199.
 — — tabellarische Zusammenstellung der Experimente nach Tiergruppen geordnet 370—387.
 — Determinationsproblemen s. u. Determination.
 Auge, Einflüß auf das Zentralnervensystem 197, 353.
 — Entwicklungskorrelation 252, 258, 266.
 — Entwicklung des medullaren Teils 208.
 — Entwicklungsstadien von Siredon pisciformis 202, 203.
 Augenexstirpation 303.
 — Exzision der Augenanlage in der Medullarplatte, Tab. 254.
 — Größenregulation im chimären Auge 349.
 — Induzierbarkeit, anderer Organe im Stadium der Augenblase 264.
 Augenlider 198, 218ff.
 Augen s. a. Linse 208, 211.
 Augenmißbildung 197.
 Augenmuskeln 178.
 — Ontogonie 197.
 Augenpigment 214.
 Augenplatte, Anlage bei den Urodelen, Amuren, Bombinator 205.
 Augenpotenz, Verbreitung 230, 248, 305, 357.
 Augenproblem, phylogenetische Betrachtungen 355.
 Augen, Querschnitt, Froschlaven 216.
 — Regenerationsablauf 306.
 Augenregeneration, Einflüß auf die Entwicklung, Lichtreiz 350ff.
 Augen, Regeneration 305, 307, 340, 341, 342, 346.
 — Mittel der Beeinflussung 350.
 — Schnitt durch das Froschaug 199.

- Augen, Selbstdifferenzierungsfähigkeit der Augenbezirke 265.
 Augenspalte, fetale 236.
 — stiel 248.
 — Transplantation s. Transplantation.
 — Wachstum des medullaren Auges 207.
 Auricularsinnesorgan bei Planarien, Grostricladen 633 ff.
 Ausfallserscheinungen 83.
 Autointoxikation 66.
 Autolyse 484, 495, 504.
 Autophagie beim Hunde 58.
 Avitaminose 101.
 Axolotl 209, 215, 252, 305, 600.
 Azetaldehyd 413, 415, 416, 419, 420, 453, 456, 462, 480, 508, 509, 510, 511, 512, 516.
 — Gärbeschleunigung 513.
 Azetaldehydreduktion 494.
 Azetoin synthese 513.
 Azeton 464.
 — Äther 477.
 Azetonhefe 411, 413, 414, 467.
 Azoblau 624.
 Azur 606, 626, 627.
- Bacillus megatherium** 169.
 — parabolitismus 98.
 — pyogenes 71.
 — subtilis 179.
 Bachforelle 119, 121.
 Bachneunauge 122.
 Ba-Hexosediphosphat 430.
 Bakterienwirkung 417.
 Bakterienfilter 417.
 Barbe 122.
 Barbus s. Barbe.
 Bariumsulfat 664.
 Barsch 121, 122.
- Basalmeningitis, tuberkulose 92.
 Basilar meningitis 71.
 Bauchbrüter 179.
 Bdellostoma 120, 352.
 Beeinflussung des Zentralnervensystems durch Abkühlung oder Erwärmung 69.
 Befruchtung des Fisches 121.
 Beggiatoen 169.
 Benzidin-Azofarbstoffe 631.
 Benzoazurin 624.
 Benzobraun 606.
 Berlinerblau 576.
 Benzopurpurin 626.
 Betta 166, 174.
 Bewegungsautomatismen 58.
 Bewußtseinsstörungen 85.
 Bierwürze-Gelatine 411.
 Bismarckbraun 572.
 Bitterling 123, 124, 125.
 — Brutfürsorge, Laichzeit 128.
 Blasenwurm 97.
 Blastolyse 289, 369.
 Blastolytische Fragmentation 245, 289.
 Blastomykose 93.
 Blaufellchen 122.
 Bleivergiftung 99.
 Blenniiden 131.
 Blennius montagni 131.
 — sphynx 131.
 Bleu de Lyon 606.
 Bleu de Porier 606.
 Blindschleiche 212.
 Blutdrucksteigerung, intrakranielle 60.
 Blutergüsse, subdurale 68.
 Blutkörperchen, rote, ihre Permeabilität s. Permeabilität.
 Blutkrankheiten 67.
 Blutung, apoplektiforme 68.
 — diapedetische 68.
 — durch stumpfe Ge-
- walteinwirkungen 66.
 Blutung, im Gehirn 66, 68, 81.
 — intrazerebrale 68.
 — meningeale 66, 67.
 — bei Pferden in den Adergeflechtem 67.
 — zerebrale 68.
 Bodo sulcatus 596, 597.
 Bombinator 221.
 — igneus 224, 273, 305.
 — pachypus 206, 208, 224, 240, 249, 250, 251, 253, 258, 259, 263, 271, 273, 287, 288, 289, 311.
 Bornasche Krankheit 75, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89.
 Borneol 476.
 Bosmina longirostris 582, 627.
 Bosminiden 585.
 Botryomykose 93.
 Botulismus 99.
 Branchiopoda 580.
 Branchipus stagnalis 580.
 Brenztraubensäure 419, 420, 462.
 Brillantcresylblau 606, 626.
 Brillantrot 626.
 Brillantpurpur 626.
 Brutorgan bei Fischen 179, 180.
 Brutpflege bei Fischen, Tab. 118, 179, 188.
 Bruttasche 178, 183.
 Brutwaben 180.
 BUCHNERScher Hefepreßsaft 479.
 Buffokeime 251.
 Buffo variabilis 212.
 — vulgaris 224, 259, 263, 276, 287, 299, 300, 305, 312, 315.
 Bulbärlähmung 98.
 Bulbärparalyse 87, 98, 99.
 — bei Ratten 76.
 Bulbus 214 ff., 291, 297.

- Bunops serricaudata 608, 647.
 Butterfisch 121.
 Buttersäure 243.
 Butylenoxydring 430.
 butylenoxydische Struktur 426.
 Bythothrephes 585.
 Campanula Halleri 208, 217.
 Carbohydrasensystem 479.
 carboligatisches Ferment 513.
 carboligatische Kernsynthese 470.
 Carbonyl 430.
 Carboxylase 419, 420, 462, 481, 498.
 Carcharias 185.
 Cardium venus 132.
 Centrophorus 184.
 Cerebromalacie rubra 68.
 Ceriodaphnia 608.
 — reticulata 627.
 Chaetopterus 134.
 Cheilodipteriden 176.
 Chemorezeptoren 571, 623ff., 661, 665.
 — ökologisches, Funktionsprüfung 633ff.
 Chiasma optici 201, 207.
 Chilodon cucullus 169.
 Chinablau 606.
 Chinolinblau 605.
 Chirocephalus grubei 580, 587.
 Chironomus-Larven 595.
 Chitincuticula 571, 576.
 Chloroform 431, 443.
 — vergiftung 654.
 Cholesteaton 94, 96, 97.
 Cholesterinstoffwechsel 61.
 Chondriosomen 571.
 Chorionallantois 246, 284.
 Chorioidea 198, 213, 214, 215, 217, 290, 306.
 Chorioideapigment 214, 298.
 Chromatophoren 94.
 Chorionepithelium 96.
 Chrysochloris 58.
 Chrysoidin 652.
 Chydoriden 585.
 Chydorus sphaericus 608, 627.
 Cichliden 135, 176.
 Ciliarfasern 290.
 Citrat 499.
 Cladoceren 568, 569, 571, 575, 576, 580, 585, 586, 589, 601, 611, 613ff., 633, 641, 645.
 Cladophora 138, 139.
 CLARKSche Säulen 88.
 Clinus argentatus 131.
 Clupea harengus s. Hering.
 C-Atom 426, 430, 434.
 Coccen 169.
 Coccidienerkrankungen 77.
 Coccidienruhr 82.
 Coccidiose 76.
 Co-Enzym 437, 440, 441, 467, 468, 470, 481, 482, 485, 489.
 — in Tumoren 490, 502, 503.
 — Wirkungsbereich 485.
 Co-Ferment 420, 421, 441, 463, 464, 465.
 — der Milchsäurebildung 489.
 Co-Gift 100.
 Collodium 464.
 Cölomsäckchen, Tab. 553, 603, 604, 609, 610ff.
 Conferven 143.
 Conjuncta 218ff.
 Conjunctiva 198, 306.
 Conjunctivabezirk 302.
 Conjunctivaltaschen 217, 218.
 Conorhynchus 176.
 Copepoden 568, 601, 603, 609, 618, 645, 650.
 Coregonus Wartmanni s. Blaufellchen.
 Corethra 589, 595, 597, 618, 643, 655.
 — plumicornis 618, 655.
 Cornea 215, 290, 294, 306.
 — larvale 291.
 — regenerat 292.
 Corona ciliaris 213.
 Corpus ciliare 198, 213, 217.
 — luteum graviditatis 76.
 — pineale 95.
 — vitreum 212.
 Coryza gangraenosa 72.
 Cottus gobio s. Groppe.
 COULOMB-Gesetz 597.
 Co-vergiftete Tiergehirne 100.
 Co²-Bakterien 408.
 Co-Zymase 439, 444, 449, 451, 452, 464, 467, 471, 478ff.
 Co-Zymaseeffekt 481.
 Co-Zymaseexistenz 480ff.
 Co-Zymase in höheren Pflanzen 479.
 — — extrahierbarkeit 479.
 Co-Zymase, ihre Thermostabilität — — und Insulinwirkung 496.
 Co-Zymasegehalt der Tumoren 496.
 Co-Zymase, ihre Thermostabilität 484, 488.
 Co-Zymase, Diagramm 488.
 Co-Zymase, Wirkung 493.
 — — Wirkung auf Herzmuskel 487.
 — — Zerstörung durch Rizinus-Ferment-sahne 488.
 Crenilabrus ocellatus 138.
 — — Nestbau, Laichzeit 139, 140, 141.
 — — quinquemaculatus, Nest 142, 143.
 Cresylechtviolett 606.
 Cristiceps argentatus 131.

- Crustaceen 568, 580, 644, 650.
 Cryptophthalmus congenitus 296.
 Crystallogobius linearis 134.
 Ctenops 166.
 Cutis 296.
 Cyanin 653.
 Cyanochin 606.
 Cyclopia perfecta 359.
 — synophthalmia 359.
 Cyclopiden 609.
 Cyclopie 197, 205, 242, 260, 358, 360.
 — an der frühen Neurula von Triton 365.
 — Art der Entstehung 364.
 — Art der Ursachen 367.
 — Periode der labilen Determination 363.
 — Versuche an Fischen, Amphibien, Rana, Amblystoma, Bufo, Vögel, Säugetieren 360.
 — Versuche an Fundulus 361.
 — Zeitpunkt der Entstehung 362.
 cyclopische Defekte 197, 205, 221, 265, 332, 242.
 — — Versuche an Fundulus 244.
 — Embryonen 280, 298.
 Cyclops 642, 643.
 — fuscus 611, 665.
 — strenuus 611, 616, 627, 633, 665, 699.
 Cymothoiden 633.
 Cypriniden 122, 123.
 Cyprinodontiden 176, 183.
 Cyprinus carpio s. Karpfen.
 Cysticeren 97.
 Cysticerenblasen 97.
 Cystierenmeningitis 97.
 Cysticerose 97.
 Cystosira 138, 143.
 Cytoplasma 362.
 Daphnia 569, 594, 609, 624, 629, 631.
 — longispina 568, 582, 590, 604, 608, 627.
 — magna 566, 568, 577, 579, 582, 590, 591, 595, 604, 608, 614, 616, 624, 626, 635, 650, 654, 656, 665, 676.
 Darmcoccidiose 75
 Darmerepsin 488.
 Dauerzittern 58.
 Defektbildung an Fundulus 243.
 Defektversuche 197, 238, 240, 246.
 Degeneration der Ganglienzellen 64.
 — der Hinterstränge und Sehnerven 91.
 — Nervenfasern, Ganglienzellen, Glia und Gefäßwucherungen 84.
 Degenerative Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks 63.
 — Erscheinungen an der Hypophyse 59.
 — Prozesse des Rückenmarks 63.
 Dekarboxylierung 406.
 Delmea 631.
 Dementia praecox 58, 59.
 Dendrocoelum lacteum 634.
 — Mrazeki 633, 634.
 Dephosphorylierung 432, 463, 508ff.
 — von Hexosediphosphat 438.
 Depigmentierung 315, 316, 325.
 Depuratoren 617.
 Dermoide 96.
 Desmolyse 450.
 Determination der Augenanlage, Triton 223.
 — des Augenbezirkes 288.
 — des Augenblasenabschnittes 240.
 — der Augencharaktere 303, 304.
 — der Augenmuskeln 299, 300.
 — — Defektversuch 299.
 — des Bezirks der primären Augenblase 239.
 — — von Retina 241.
 — von Pigmentepithel 241.
 — Chorioidea 290.
 — der Chorioidea und Sclera 298.
 — Cornea 290.
 — — bei Wirbeltieren 297.
 — Sclera 290ff.
 — der ectodermalen Augenbecher 219ff.
 — — -Faktor 277.
 — — Cyclopie 366.
 — der Hilfsorgane des Auges 298.
 — des Lidapparates 302.
 — der Linse 248.
 — —, Bombinator 253.
 — embryonale der Linse 274.
 — der Linse bei Fischen 279.
 — — bei Vögeln 283.
 — — bei Wirbeltieren 285.
 — der Linsenanlage, labile 290.
 — der Linsenform 286.
 — der Medullarplatte 241.
 — der Nickhaut 302.
 — der Orbita 301ff.
 — des Tränenapparates 303.
 — der Regulation der

- Wachstumsgeschwindigkeit 338.
 Determination des Wachstums des Auges, der Wachstumsgeschwindigkeit, inhärente Faktoren 334, 336.
 Determinationszustand der Linsenanlage 256.
 d-Fruktose 423.
 d-Glukose 423.
 Dialysat aus Nierengewebe 500.
 — und Fe-Filtrat, Wirkung auf Hefe, Diagramm 495.
 Dialyse 464, 481.
 Diaminblau 624.
 Diaptomus 642, 643, 649.
 — *caster* 628.
 Diastase 463.
 Diäthyl 473.
 Diemyctilus 314, 321, 330, 331.
 Di-Ester 442, 444, 447, 461, 466, 469.
 Differenz der Mamma 61.
 Dioxyceton 448.
 Diphosphat 437, 438ff., 460, 465ff.
 Diphenylphosphorsäure 473.
 Dipheren Carven 589.
 Diphosphorglycerinsäure 474.
 Diphosphorsäure 430.
 Diplokokken 70.
 Diplokokkenpneumonie 76.
 Diplostreptococcus 85.
 Disaccharide 424, 435.
 Dismutation 448.
 Disseminierte Sklerose 81.
Ditrema temmincki 184.
 Donatorsubstanzen 493.
Doryichthyina 181.
 Dottermenge 119.
 Dottersackplazenta der Haie 183.
- Dourine 90.
 Dreistachliger Stichling 118.
 Drüsenabszesse 70.
 — retropharyngeale, introvertibräre 71.
 Drüsenenzephalitis 87.
 Drüsenpolster 296.
 Drüsensystem 198.
Duplicitas anterior 360.
- Echinokokken** 97.
 Ecksche Fistel 65.
 Ectodermosis neurotropus 89.
Ectodus 176.
 Eichhörnchen 212.
 Eidechse 212.
 Eigenphosphorylierung 464.
 Einschlusskörperchen 86, 89.
 Eisenhydroxyd 494.
 Eiterung, epidurale 71.
 Epilepsie 69.
 Ekzem 77.
 Elektive Vitalfärbung, Abbildungen 581, 605, 606, 607, 608, 612, 614, 615, 616, 617.
 Elektivfärbung, Arbeitshypothese 666.
 — Beobachtungsmethoden 669.
 — chemischer und physikalischer Charakter der Farbstofflösungen 671.
 — Chemorezeptoren 623.
 — der Cölomsäckchen 604, 611.
 — der Exkretionsorgane bei Cladoceren, Copepoden, Insektenlarven 601.
 — der exkretorisch tätigen Zellen 617.
 — an *Daphnia magna* 637ff.
 — — Darm 640.
 — — *Ehippium* 645.
- Elektivfärbung an *Daphnia magna*, Frontalorgane 644.
 — — Muskeln 639.
 — — Nerven 641.
 — — Ovarium 638.
 — — Speicheldrüse 637.
 — der Genitalnäpfe 628ff.
 — Farbstoffspeicherung 669.
 — des Haftorgans 577.
 — des Kauapparates von Rotatorien 663.
 — des lateralen Frontalorgans von *Cyclops strenuus* 649.
 — der MALPIGHISCHEN Gefäße 618.
 — des Nackenschildes und Kiemensäckchens von *Daphnia* 575.
 — Nachweis der Vitalität gefärbter Zellen 651.
 — Nachweis der Funktion, Tastborsten bei Hydracarinien 648.
 — von Pericardialzellen 618.
 — von Respirationsepithel bei Isopoden 587.
 — — ökologische Betrachtung 585.
 — von Respirationsepithelien 571ff.
 — von rudimentären Cölumsäckchen der ersten Maxille von *Cyclops strenuus* 650.
 — Sinnesorgan, neues bei Phyllopoden 646.
 — bei Larven von *Porcellana* 647.
 — Spezifitätsproblem 671.
 — wachsende Knochen bei Wirbeltieren,

- Hautnerven bei Turbellarien 663.
 Elektivfärbung, Versuchsobjekte 669.
 — der Zellen, Probleme und Ziele, Einfluß und Bedeutung verschiedener Faktoren 531 ff., 556 ff.
 Elektrolyse 599.
 Elektrostatik 597.
 EMBDEN-Ester 450, 499, 500.
 Embolie der Gehirnarterien 68.
 Embolische Gefäßverstopfung 69.
 Embryonalkiemens 588.
 Empyem, ventriculäres 60, 71.
 Emunktorien 602.
 Encephalite enzootique du cheval 806.
 Encephalocele 58.
 Encephalocystocele 58.
 Encephalomyelitis lymphocytaria 82.
 Encephalitozoon cuniculi 74.
 Enchondrose der Zwischenwirbelscheibe, Enchondrosis intervertebralis bei Dachshunden und Schweinen 63.
 Endo-Enzyme 408.
 Endokarditis 68.
 Endokrine Drüsen 66.
 Endorina elegans 169.
 Endothel 64, 291.
 Endotheliom 94, 97.
 Endotryptase 480, 484, 485.
 Endstäbchen 624 ff.
 Enolformen 423.
 Entelurus 179.
 Enteromorpha intestinalis 143.
 Entstehung von Knochenplatten in der Dura 63.
 Entwicklung, fehlerhafte des Gehirns 58.
 — der Eier bei Bachforellen und Karpfen, Tabelle 119.
 Entwicklungsstörungen 58.
 Entzündliche Erkrankungen der grauen Substanz des Zentralnervensystems 89.
 — — des Zentralnervensystems 70, 73.
 Entzündungen der Meningen 60.
 Enukleation 309.
 Enzephalitis 62, 65, 71, 73, 74, 97.
 — diffuse 80.
 — disseminierte 77.
 — — hämorrhagische 87.
 — eitrig 77.
 — epidemica 73, 78, 79, 81, 86, 89.
 — lymphozytäre 83.
 — periaxialis 91.
 — spät-luetische 90.
 Enzephalitozoon 75, 77.
 — canis 80.
 Enzootische Enzephalomyelitis 82, 84, 85.
 Enzym 330, 424.
 Enzymatische Dismutation 419.
 Eosin-Azur 614.
 Eosynophile Adenom 95.
 Ependymitis tuberculosa 93.
 Epidemische Meningitis 88.
 Epidermistransplantation 290.
 Epidermoid 96.
 Epidurale Eiteransammlung 70.
 — Hämorrhagien 67.
 Epilepsie 66.
 — bei Papageien 65.
 Epileptiforme Anfälle 82.
 Epileptisches Syndrom 66.
 Epiphysialaugen 264.
 Epipodite 571.
 Epipoditkiemen 585.
 Epizootische Hysterie 81.
 Equiden 93.
 Equilibrium 24.
 Errechthäteten 629.
 Eriocyanin 606.
 Erkrankungen, degenerative der Ganglienzellen 77.
 — hepatozerebrale 65.
 — der Meningen 82.
 — parasitäre 64.
 — tabesartige 91.
 Ernährungseinrichtungen bei Aalmutter 183.
 Ernährungsstörungen 77.
 Erregungszustände bei Pferden 66.
 Erweichung der Stammganglien 100.
 Erweichungsherd 68.
 Erweiterung des Zentralkanals s. Hydromyelie.
 Erythrocyten s. Blutkörperchen.
 Esox lucius s. Hecht.
 Ester 428 ff.
 — Aldosen- 434.
 — EMBDEN- 435.
 — HARDEN- 428 ff.
 — NEUPERG- 434.
 — ROPISON- 434.
 Esterase 488.
 Esterhydrolyse 429, 438.
 Esterphase 432.
 Ethmoidalplastom 96.
 Ethmoideum 218.
 EULER-Effekt 467.
 EULERScher Z-Aktivatortor s. Z-Aktivatort.
 Eumeces laticulata 315.
 Euphorbia salicifolia 136.
 Euphyllipoden 568, 571, 587.
 Eupomotis gibbosus s. Sonnenbarsch.
 Eurhodin 572.
 Eurycercus 608, 641, 647.

- Eurycercus lamellatus 582, 608, 647.
 Evadne 582.
 Excisionsversuch 205, 238.
 Exkretion 557.
 Exkretionsorgan 571, 588, 602ff.
 — bei Cladoceren 603ff.
 Exkretionsvorgang 621ff.
 Experimentelle Herpesenzephalitis s. Herpesenzephalitis.
 — Kaninchensyphilis 74.
 Explantat 553.
 Exstirpation 265, 291.
 — der primären Augenblase 301.
 Exstirpationsversuche 238.
 Exuvie 576, 625.
 Eylais 629.
- Fantang** 137.
 Farbenanalytische Differenzierung 560.
 Farbensinn der Fische 127.
 Farbstoffausnahme 559.
 Farbstoffverteilung 559, 564.
 Farbstoffspeicherung 559, 564, 573, 659.
 Farbstoffladungssinn 598.
 Färbung wachsender Knochen mit Krapp 566.
 Färbungsintensität und -Geschwindigkeit 577.
 Fe-Filtrat 494, 495.
 — und Dialysat, Wirkung auf Hefe, Diagramm 495.
 Fe-Gehalt 100.
 Felichthys 176.
 Ferment 408ff.
 — Theorie der Gärung 417.
 Fermentbatterie 421.
- Fermentextraktionsversuche 408.
 Fermentgärung 419, 422.
 Fermentpräparate 418, 420.
 Fermentvorgänge 405.
 Filaria papillosa 97.
 Fissura longitudinales 97.
 Fleckfieber 70.
 Fleischintoxikation 65.
 Fluorid 440, 441, 449, 452, 453, 464, 465, 467, 469, 483, 498, 499, 515.
 Foramina Luschkae 60.
 Folia liliacea 630.
 Forellenembryo 298.
 Forelle, Laichen 130.
 — Regeneration der Linse 315, 316.
 Formaldehyd 513.
 FRÄNKELSCHEPNEUMOCOCCUS 82.
 Fright disease 81.
 Frontalorgan bei Daphnia 663.
 Frontoparietale 218.
 Fructofuranose 426.
 Fructopyranose 426.
 Fructose 424, 428, 441, 458, 466, 471, 501, 503.
 Fructosemonophosphorsäure in Elodea canadensis 435.
 Fucus vesiculosus 143.
 Fundulus heteroclitus 176, 242ff., 244, 277, 280, 283, 287, 298, 311, 315, 321, 359, 360, 361, 362, 363, 368.
- Gadus morrhua** s. Kabeljau.
 Gärablauf, Kinetik 419.
 — im lebenden Organismus 497.
 Gäranstieg 514.
 — Hexosediphosphatkonzentration, Diagramm 507.
- Gäranstieg, Wirkung des Azetaldehyd 512.
 Gärintensität 509.
 Gärpräparat, Induktionszeit 516.
 Gärstimulation 413.
 Gärteilprozeß 421.
 Gärung, Fermenttheorie 417.
 — Induktionszeit 505ff.
 — Kettenreaktion 481.
 — der Trockenhefe 412.
 Gärungsaktivatoren 493.
 Gärungs-Co-Enzym in Organen 491.
 Gärungserreger 407.
 Gärungsproblem 405.
 Galaktose 423, 424, 429, 466.
 Galeichthys 176.
 Gamarus pulex 618, 627, 628.
 Ganglienschäden 99.
 Ganglienschicht der Retina 200.
 Ganglienzelleneinschlußkrankheit 89.
 Ganglienzellenveränderung 77, 80.
 Ganglion Gasserii 95.
 Ganglioradioculitis 85.
 Gasterosteus aculeatus s. dreistachlicher Stichling.
 Gastrophori 179, 181.
 Gastrotokaina 181.
 Gastrula 198, 261, 293, 297, 355.
 Gefäßendothelie 99.
 Gefäßproliferation 88.
 Gefäßverstopfungen, embolische 69.
 Geflügelenzephalitis 89.
 Geflügellähme 77, 78.
 — spirochätose 90.
 Gehirn der Blindtiere 58.
 Gehirnemulsion 82.
 Gehirngrippe des Menschen 80.
 Gehirnhautentzündungen 70.

- Gehirnveränderungen 58.
- Genitalnäpfe der Hydracarininen 628 ff.
- Genuine Epilepsie 66.
- Gehörplakode 356.
- Geophagus 176.
- brachyurus 177.
- brasiliensis 177.
- gymnogenys 176.
- Geschwülste der Gehirnhäute, des Gehirns, des Rückenmarks 94.
- der Hypophyse 95.
- ependymale 95.
- teratoide 58.
- Gewebeatmung 592.
- Gewebespezifität 564.
- GIEMSA-Lösung 614.
- Girardinus 183.
- Glaskörper 198, 212.
- Gleichgewichtsstörungen 85.
- Gleichgewichtszustand, DOMANSCHER 24.
- Gliaknötchen 99.
- Gliom 95.
- Gliose Wucherungen 77.
- Gliosarkom 95.
- Glochidien 128.
- Glukonsäure 435.
- Glukose 424, 429, 435, 464, 465, 466, 501, 515.
- Glukoseabbau 503.
- Glukosegärung 511.
- Glukosehaltige Präparate aus grauer Hirnrinde 500.
- Glukosemonophosphorsäure 456.
- Glukosephosphatase 500.
- Glukosezusatz 497.
- Glycerophosphatase 456, 475.
- Glykogen 451, 489, 503, 504.
- Glykogenabbau 503.
- Glykogenägarung 463, 464.
- Glykogenhydrolyse 439.
- Glykogenphosphorylierung 464.
- Glykogenspeicherung 465.
- Glykolyse 409 ff.
- der Krebsgewebe 496.
- der menschlichen Erythrocyten 515.
- Glykolysehemmung 464.
- Glykosan 468.
- Glyptidentipes 596.
- Glyzerin 419, 420.
- Glyzerinaldehyd 448.
- Glyzerinaldehydphosphorsäure 469.
- Glyzerinbildung 510.
- Glyzerinphosphat 473.
- Glyzerinphosphorsäure 456.
- Glyzerinphosphorsäure-ester 475.
- Gobiiden 298.
- Gobius minutus 132, 133.
- Granulationsgeschwülste 97.
- Granulationswucherungen 93.
- Granulom 83, 93, 96.
- Granulombildung 93.
- Granulomenzephalitis 75.
- GRAWITZsche Tumoren 96.
- Groppe, Nestbau, Laichzeit 130.
- Guanidin 65.
- Gymnarchus niloticus, Nestbau 138.
- Haemoglobinaemia enzootica 99.
- Haftorgan 576.
- Haifisch 120.
- Hakenlachs 129.
- Halteeinrichtungen bei Fischeiern 120.
- Hämotoxylin 628.
- Haplochilusarten 176.
- HARDEN-Ester 440, 458, 465, 469, 470, 499, 500, 501, 515.
- HARDEN-Ester, Dephosphorylierung 442.
- im Froschmuskel 458.
- Harnphosphate 474.
- Harnstoff 407, 622.
- Hatteria 357.
- Hecht 122.
- Hefe 424 ff.
- Hefeadenylsäure 487.
- Hefeknötchen 93.
- Hefekochsalz 482.
- Hefemazerationssaft 410, 437, 460, 482.
- Hefephosphatase 443.
- Hefesaftgärung 428.
- Hefezellen 407, 417.
- Heilbutt 118.
- HEINER-MEDINSCHER Krankheit 73, 86, 89.
- Helminthiasis 82.
- Hepatozerebrale Erkrankung 65.
- Heptanchus cinereus 184.
- Hering 118, 121, 122.
- Herpesenzephalitis 75, 76.
- Herpesimpfung 75.
- Herpes virus 76.
- Heterochrone Metamorphose 304.
- Heteroplastik 212.
- Heterotis niloticus, Nestbau 137.
- HEUBNERSCHER Entasteritis 97.
- Hexodiphosphat 462, 470.
- Hexokinase 465, 469, 484, 500, 502, 504.
- Hexose 423, 464, 466.
- Vergärung 438.
- Hexosearsenatester 439.
- Hexosediphosphat 415 ff., 516.
- Hexosediphosphatgärung 499.
- Hexosediphosphorsäure 428 ff.

- Hexosediphosphorsäure, Abbau und Kinetik 420.
 Hexosemonoester 437ff.
 Hexosemonophosphatase 470, 474, 475, 477.
 Hexosemonophosphorsäure 426, 435, 455, 514.
 Hexosephosphorsäure 436, 462, 463, 496, 500, 505.
 Hippocampina 181.
 Hippocampus antiquorum 180.
 Hippoglossus vulgaris s. Heilbutt.
 Hirnbruch s. Encephalocoele.
 Histopathologie 80, 82.
 Histophysiologie 559.
 Hitzschlag 70.
 Hochzeitskleid des Bitterlings 126.
 — — Entfaltung durch Einspritzung, Hormonen und Johimbin 127.
 — der Fische 129ff.
 Hodenkarzinommetastase 96.
 Hogcholera 82.
 — encephalitis 89.
 Holopedium 586.
 — gibberum 582.
 Homo sapiens 285.
 Hortegazellen 80.
 Huchen 122.
 Hühnerpest 77, 89.
 Hühnerpestenzephalitis 77.
 Hühnerpestkörperchen 77.
 Hühnerpestvirus 78.
 Humor acueus 198, 325.
 — vitraeus 212.
 Hund 286.
 Hundestaube 67, 75, 89.
 Hundestaubeenzephalitis 78, 89.
 Hyaline Einschlüsse 80.
 Hydracarininen 648, 665.
 Hydrocleis nymphoides 167.
 Hydrolasen 472.
 Hydrolyse 429, 451, 463, 465, 468, 477.
 Hydrolysephase 458.
 Hydromyelia s. Erweiterung des Zentralkanals bei Schaf, bei Hund 60.
 Hydromystria stolonifera 167.
 Hydrocephalie, sekundäre, chronische beim Hund 60.
 — acuta interna 70.
 — angeborene beim Hund 59.
 — — beim Kalb 59.
 — — bei Säugern 59.
 — — bei der weißen Ratte 59.
 — — bei der Katze 59.
 — — beim zwergrassigen Hunde 59.
 — primäre, idiopathische chronische, erworbene beim Pferd usw. 60.
 Hydrocephalus 59.
 — idiopathischer 70.
 Hydryphanten 629.
 Hygrobatiden 630.
 Hygromata duraematis 68.
 Hyla arborea 208, 212, 249, 259, 263, 287.
 Hymenoceten 491.
 Hyperplasie 62, 63, 354.
 Hypofunktion der Keimdrüsen 59.
 Hypojodid 429, 434.
 Hypophysenabszeß 71.
 Hyperämie der Papille 66.
 Hysterie 81.
 Idiotie beim Hund 59.
 Implantation von Augenplatten 241.
 Indigokarmin 645.
 Induktion der Faser- masse 277.
 — der Linse 276.
 Induktion s. Linsen- anlage 274.
 — durch den Augen- becher 284.
 Induktionsfähigkeit 232ff.
 — des Augenbeckers 260ff.
 — der Linsen- anlage 232ff.
 — Einfluß auf Linsen- bildung 268, 270.
 Induktionsfaktor 232ff., 275, 277.
 Induktionskraft des Augenbeckers 282.
 Induktionsreiz 285.
 Induktionswirkung eines halben Pro- encephalon mit pri- märer Augenblase 278.
 Infektionskrankheiten 67.
 Infektiöse Gehirn- und Rückenmarksent- zündung des Pferdes 86.
 — Kreuzlähme 88.
 — Meningoenzepha- litis 81.
 Infiltrate 75.
 — entzündliche 101.
 — fokale 77.
 — lymphozytäre 77.
 — perivaskuläre 77, 78, 99.
 Infusorien 175.
 Inosin 488.
 Instinkte, platische 187.
 Insulin 496, 497.
 Interlamellarräume 124.
 Intermediärprodukte 420.
 Intoxikation, chronische 66.
 Intoxikationskrankheit 67.
 Intrazerebrale Blutun- gen s. Blutungen.
 Iris 213, 306.
 — Farbänderung 303.
 — Regeneration 308.

- Irispigment 214.
 Irisrand 197, 320.
 Irisring 198ff.
 Isolationsexperiment 290.
 Isolationsschicht 285.
 Isolationsversuche 197, 219, 238.
 Isomerisierung 465.
 Isopoden 568, 617.

JACSON-Epilepsie 94.
 Janusgrün 573.
 Jewfish 134.
JOESTSche Einschlußkörperchen 86.

Kabeljau 119.
 Kahlhecht, Nestbau 137.
 Kaliumarsenat 513.
 Kaliumsalz 481.
 Kaninchen 286.
 Kaolinhydroxydadsorption 502.
 Karpfen 118, 119, 121, 122.
 Karzinom 95, 97.
 Käsiges Einschmelzung 64.
 Katalysatoren der Reaktionen zu Zucker und Phosphor 471.
 Katalyse 417.
 Katalytischer Prozeß 417.
 Katarrhalfieber des Rindes 84.
 Katze 212, 286.
 Keimschädigung 58.
 Kerndegenerationsprodukte 77.
 Ketone 481.
 Ketsäure 453, 481, 513.
 Ketose 429.
 Ketosenester 434.
 Kiemenectoderm 237.
 Kinderlähmung 76, 89.
 Kieselgur 408, 449, 499.
 Klebdrüse 576.
KLEINE-SCHIFFMANN-Sche Einschlußkörperchen 77.
 Knochenfischei 120.

 Kohlehydratabbau 405.
 — der grauen Hirnrinde 502.
 Kohlenoxydvergiftung, experimentelle 100.
 Kompressionsmyelitis 63, 64.
 Konglomerattuberkel 93.
 Kongorot 624, 627.
 Kongorubin 624.
 Kontaktorgane 122.
 Kopffortsatzstadium 246.
 Kopfschild von *Septodora* 578.
 Körnenschicht der Retina 200.
 Kreatin 435.
 Kreatinphosphorsäure 436, 476.
 Kreuzlähme 88, 98.
 Kugelblutungen 101.
 Künstliche Erbrütung bei Salmoniden 123.
 Kupfersalze 428.
KUPFERSche Theorie 357.
 Kurtus gulliveri 178.
 Kyphoskoliose 61.

 Labyrinthfische 170.
Lacerta lacustris 305, 315.
 — *serpa* 315.
 — *viridis* 315.
 — *vivipara* 315.
 Lachs 121, 122.
 — Laichgeschäft, Laichstelle 129.
 Lackmus 606.
 Lahmkrankheit 98.
 Lähmungen 85.
 Lähmungserscheinungen 101.
 Laichausschläge 122.
 Laichband des Flußbarsches 123.
 Laichgeschäft 124, 129ff.
 Laichgewohnheit 123.
 Laichperiode bei Fischen 130ff.
 Laichvorgang 127.

 Laichwanderung 121, 122.
 Laichzeit 122, 129ff.
 — des Bitterlings 128.
 Laktonstruktur 426.
 Lamina elastica anterior 215, 296.
 — terminalis 201.
Lamna cormubica 184.
LANDRYSche Paralyse 88.
 Läsion, herdartige 100.
 — der Nervenzellen 80.
 Läsionsreiz 324.
Lathonura rectirostris 582, 608, 647.
 Latona 627.
LEPEDEWSche Trockenhefe s. Trockenhefe.
 Lebendgebärende Fische 183.
 Leberatrophie 64.
 Leberkatalase 488.
 Leberkoller des Pferdes 64.
 Leberzirrhose 64.
 Legeröhre 124.
 Leg-weakness in poultry 78.
 Lemma 152.
 Lendenparalyse der Ziege 83.
 Lentoide 321, 324, 327, 331.
 Lepadogaster 298.
 Lepidosieren 135.
 Lepidurus 580.
Leptodora 585, 609, 624, 646.
 — *Kindtii* 578, 608, 627.
 Leptomeningitis 84, 97.
 Leptostraten 617.
Leucarpus delineatus s. Moderlieschen.
 Leukodystrophie 90.
 Leukomethylenblau 627.
 Leukoverbindungen 600.
LEYDIGSche Kolben 665.
 — Zellen 293.
 Lidapparat 219.

- Liebesspiele der Fische
 130ff., 152ff., 166ff.
 Limnadia lenticularis
 580.
 Limnesia fulgida 629.
 — Koenikei 629.
 — maculata 629.
 — undulata 629.
 Linse 306ff.
 — Ähnlichkeit mit Sin-
 nesorgan der Seiten-
 linie 356.
 — Bilateralität 271.
 — Doppellinse 332.
 — Formbestimmung
 286.
 Linsen, Wachstum
 transplantierter,
 Triton 348.
 Linsbereich, indu-
 zierbares 289.
 Linsbildung 311.
 — am embryonalen
 Augenbecher 310.
 Linsbildungsfähigkeit
 282.
 — der Epidermis des
 Embryo mit primä-
 rer Augenblase, Ta-
 belle 263.
 Linsencolobom 286.
 Linsendetermination
 282ff.
 Linsenektoderm 237.
 — Einfluß auf das
 Augenbechersta-
 dium 344.
 Linsenemulsion 331.
 Linsenentwicklung 322.
 — bei Triton 255.
 Linsenepithel 208.
 Linsenexstirpation 315.
 Linseninduktion 297.
 Linseninduktionsfähig-
 keit 348.
 Linsenkapsel 286, 290.
 Linsenplakoden 251.
 Linsenpotenz 289, 318ff.
 — der Becherbezirke
 321.
 — der Cornea 322.
 — der Iris 322ff.
 — der Irisbezirke 320.
 Linsenplatte 209.
- Linsenproblem 196.
 Linsenregeneration 238,
 264, 277, 309ff.
 — Einfluß innerer und
 äußerer Faktoren
 316, 318.
 — normale 312.
 — Ortsbestimmung
 318.
 — Ursachen 324ff.,
 326.
 Lipoide 61, 512, 658.
 Lipophile und lipophobe
 Ganglienzellen 61.
 Lippfisch 138, 140.
 Liquorstauung 59.
 Liquoruntersuchung 76.
 Liquorzirkulation 60.
 Lithiumsalze 251.
 Lophius piscatorius 120.
 Lota vulgaris s. Quappe
 Lues, zerebrale 88.
 Lumina elastica 291.
 Lymphoides Transplan-
 tat 183.
 Lymphosarkom 94.
 Lymphozytäre Infil-
 trate 75.
 Lyssa 78, 79, 81, 86, 87,
 99.
- Macrophthalmia asym-**
metrica 359.
 Macrothriciden 385.
 Magnesiamixtur 428.
 Magnesiumsalz 242, 473,
 489, 490.
 Makropoden 166.
 Malachitgrün 626.
 Mal de caderas 90.
 Maldie de SCHILDER-
 FOIX 91.
 MALPIGHISCHE Gefäße
 655ff.
 Maltosen 424ff.
 Mammakarzinommeta-
 stase 96.
 Mannose 429, 466.
 MAREKSche Geflügel-
 lähme 77.
 Masernenzephalitis 90.
 Massenblutungen 67.
 Maulbrüter 176ff.
- Maxillennephridium
 603, 604, 611, 657.
 Mazerationssaft 414,
 416, 417, 420, 439,
 460, 505, 516.
 Medulla oblonga 79.
 Medullarplatte 57, 198,
 200, 228, 232, 288.
 Medullarplattenschluß
 289.
 Medullarrinne 57.
 Medullarwülste 289.
 Meerforelle 130.
 Meergrundel 132.
 Meerschweinchen 286.
 Meerschweinchenlähme
 Meerschweinchenpest
 76.
 Melanom 94.
 Melanophore 296.
 Melanosarkom 94.
 Melanosarkommeta-
 stase 96.
 Melanose 94.
 Membrana decemeti
 217.
 — hyaloidea 212.
 — externa 200.
 — interna 200.
 — limitans 200.
 — orbita temporalis
 218.
 Membranfärbung 631ff.
 Meningitis acuta serosa
 70.
 — chronische 72.
 — eitrige 70.
 — Entstehung 71.
 — hämorrhagische 72.
 — otogene 71.
 — serosa 88.
 — tuberculosa 60.
 — ventricularis serosa
 70.
 Meningoenzephalitiden
 77.
 Meningoenzephalitis 70,
 83, 87, 92.
 Meningoenzephalomye-
 litis disseminata 65,
 82, 85.
 Meningo-Myeloenze-
 phalitis infiltrativa
 76.

- Meridionalreihen 209.
 Mesenchym 198, 289, 296, 297.
 Mesoderm 198, 291, 296.
 Mesoektodermale Barriere 66.
 Metachromasie 475.
 Metallsalze 577, 599, 605.
 Metaluesproblem 74.
 Metaplasie des Bindegewebes 63.
 Metastase 96.
 Metastasierung 96.
 Methylalkohol 430.
 Methylenblau 572, 573, 591, 606, 613, 626, 635, 641, 642, 644, 668.
 Methylenblaureduktion 485.
 Methylgloxal 410, 420, 442, 454, 456, 462, 500, 510.
 Methylglukosid 425.
 Methylglukosidphosphat 473.
 Methylgrün 605.
 Methylhexosid 476.
 Methylrot 594, 606.
 Methylviolett 605, 635.
 Microphthalmia asymmetrica 359.
 — mediana 359.
 Microphthalmus 345.
 Midlandviehseuche 98.
 Mikropyle 121.
 Mikrurgie 560.
 Milchsäure 436, 446, 452, 456, 465, 468.
 Milieufärbung 569.
 Milzbrand 67.
 Mitose 209.
 Mochlonyx 596.
 Moderlieschen, Eiablage 136.
 Mohn 98.
 Moina longirostris 627.
 Mollienisia latipinna, Weibchen 184.
 Monäthylphosphat 473.
 Monobromessigsäure 439.
 Monoester 437ff., 466, 469, 483, 505.
 Monohalogensäure 441, 479.
 Monojodessigsäure 439.
 Monophosphat 435, 437, 446, 460, 463, 469, 475, 483, 498.
 Monophosphatglyzerinsäure 448.
 Monophosphorglyzerinaldehyd 454ff.
 Monophthal 243.
 Monose 424.
 Monstrilla 609.
 Motorische Erscheinungen 85.
 — Lähmungen 84.
 MÜLLERSche Stütz- oder Radialfasern 200.
 Multiple Sklerose 90.
 Muriseptikusinfektion 77.
 Murrina 90.
 Musculus dilatator pupillae 206.
 — inferior 218.
 — levator bulbi 299.
 — longissimus dorsi caudal 304.
 — obliquus 299.
 — pterygoideus 218.
 — retractor bulbi 300.
 — — lentis 208, 217.
 — rectus 300.
 — sphincter 206, 214, 304.
 — temporalis 218.
 Muskelchemie 422.
 Muskelextraktglykolyse 466.
 Mustelus laevis 185.
 Mydriasis 66.
 Myelitis 71, 73, 85.
 Myeloenzephalitis 87.
 Myliobatis 184.
 Myoid 200.
 Mysidaceen 583.
 Myxine 352.
 — glutinosa 120.
 Myxom 95.
 Nackenschild 594ff.
 — bei Cladoceren und Emphyllopoda, Tabelle 584.
 Nackenschild, Funktion 585.
 — Ontogenie, Phylogenie 582.
 — und Kiemen bei Phyllopoden 578ff.
 Nahakkommodation 290.
 Naphtholblau 606.
 Naphthylenblau 618, 655.
 Narbenbildung, glöse 62.
 Nasenplakode 257.
 Natriumfluorid 414, 451, 468.
 Natriumhexosediphosphat 482.
 Natriumsalze 481, 482.
 Naturblinde Tiere 352.
 Nauplius 579.
 Nautarachna asperrima 630, 631.
 NEGRISCHE Körperchen 79, 80, 81, 83, 86.
 Nekrosebazillöse 69.
 Nekrosen 77.
 Neosalvarsanvergiftung 101.
 Nephridialorgane bei Crustaceen 623.
 Nephridialschleifen 603.
 — Analyse bei Daphnia 613ff.
 — bei Cladoceren 591, 663.
 — bei Copepoden 616ff.
 Nephridien 609.
 — Funktionsweise 619ff.
 Nephrocyten 651.
 Nephrosporus 603.
 Nephrostom 603, 614ff.
 Nerophina 181.
 Nerophis 179.
 Nervenfasernschicht bei Retina 200.
 Nervus opticus 198, 201, 207, 217, 306, 352.
 Nestbau bei Fischen 118, 129ff.

- Nestbau, Aquarium
145, 146.
Nester aus Steinen 134.
Nestgruben 135.
Nestmaschen, Nest-
lücken 573, 574,
575ff.
NEUPERG-Ester 443,
446, 498.
Neunauge 122.
Neuralrohr 357.
Neurinom 95.
Neuritis 85, 89.
— des Huhnes 77.
Neuroepithelschicht
200.
Neurofribrom 94, 95.
Neuroglia 207.
Neurola 262, 291, 293.
Neurolymphomatosis
78.
Neuromyelitis gallina-
rum 77.
Neuronophagie 64.
Neurotroper Virus 89.
Neurotropie, exquisite
81.
— des Hundestaupen-
virus 81.
Neurotropismus 85.
Neurula 198, 305.
— Stadium 275, 290.
Neutralrot 572, 591,
604, 606, 613, 637,
645, 653.
Nickhaut 218ff.
Nierenmazerationsdia-
lysat 473.
Nierenphosphatase 443.
Nigrosin 606.
Nikotinhämatin 418.
Nilblaulorhydrat 572.
Nilblausulfat 572, 606.
Nucleotidase in Pan-
kreas, Leber, Darm,
Magenschleimhaut-
präparaten 488.
- Oberhefe** 479, 498.
Octamylöse 435.
Odontom 97.
Oidium lactis 652.
Öltropfen im Dotter 120.
Onchorhynchus 315.
- Ontogenie 197.
— Einfluß des Zentral-
nervensystems 351.
— Einfluß des Licht-
reizes 352.
Onychopoda 578, 585.
Ophiocephaliden 174.
Ophthalmicusplakode
257.
Orbiculus ciliaris 213.
Orbita 198, 218ff., 295,
296, 298, 305.
Organisatortransplan-
tation 230.
Organspezifität 557,
564.
Orthophosphorsäure
475.
Orthopode Drehung
237.
Osazon 428.
Ospromeniden 171.
Ospromenus 166.
Osteogeniosus 176.
Osteom 63, 95.
Osteomyelitis 71, 93.
Osteosarkom 95.
Ostienklappen 639.
Ostrakoden 603, 651.
Oxalat 449, 450, 499.
Oxazin 572.
Oxydationskatalyse
418.
Oxydationsorte 592.
Oxydoredukase 419.
Oxydoreduktionen 406,
407, 441, 453, 470.
- Paarung** bei Fischen
168.
Pachymeningitis cervi-
calishypertrophicans
72.
— haemorrhagica in-
terna 67.
— fibrosa 72.
— spinalis 63, 72.
— umschriebene 73.
Panneuritis 81.
Panophthalmia 87.
Panzerschild von Asel-
lus 588.
Papilla nervi optici 208.
Paralyse 89, 90.
- Paralyse der Hühner
77.
Paralysierender Linsen-
faktor 331.
Parameziden 652.
Paraplegie 83.
Parasilurus aristotelis,
Brutpflege 137.
Parasitäre Erkrankun-
gen 197.
Paratilapia multicolor
177.
Parenchym 77.
Parese 87, 92.
Parietalauge 322.
Parietaltumor 58.
Pars caeca 198, 200, 206.
— ciliaris retinae 200,
206, 207, 308, 321.
— iridica 198.
— optica 198, 200, 330.
Partielle Defektbildun-
gen im Gehirn und
Rückenmark 62.
PASTEURSche Reaktion
409.
Pathogenese 75ff.
Pathogenwerden phy-
siologischer Sapro-
phyten 75.
Pathologie der Spontan-
erkrankungen 74.
— neurotroper Virus-
krankheiten der
Haustiere 73.
Pelmatochromis latera-
lis 176.
Pelobates fuscus 224,
273, 292.
Pentose 486.
Perecholesteatom 96.
Periostitis tuberculosa
64.
Peritoneum 264.
Perivaskuläre Rund-
zelleninfiltrate 75.
Permanganat 489.
Permeabilität 557, 564,
573, 574, 593ff.
— der roten Blutkör-
perchen, Arbeitsme-
thoden zur Unter-
suchung 4.
— — gegenüber ver-

- schiedenen Substanzen 10.
 Permeabilität der roten Blutkörperchen, Änderung durch verschiedene Faktoren 28.
 — — Artunterschiede 38.
 — — Änderung durch Temperatur 28.
 — — gegen Gase 10.
 — — Elektrolyte und Nichtelektrolyte 13, 32.
 — — Hämoglobin 24.
 — — gegen Ionen 16.
 — — gegen Narkotika 35.
 — — ihre Natur 42.
 — — bei verschiedenen Tieren 39.
 — der Nephridialschleifen 620ff.
 Petromyzon 352.
 — marinus 264, 357.
 Pferdeseruminfektion 75.
 Pflanzennester 136, 143.
 Phagocytose 653.
 Pharynx 264.
 Phenolhydrazin 428, 430, 442.
 Phenolvergiftung 424.
 Phosphagen 436, 476.
 Phosphat 418.
 Phosphatase 414 ff., 477.
 — Glyzero- 173, 174.
 — Hexose- 474.
 — Knochen- 473.
 — Nieren- 488.
 — Pferdenieren- 443.
 — Pilz- 473.
 — ihre Spezifität 475.
 Phosphatase 438, 471, 499.
 Phosphatmenge, Einfluß auf Milchsäureausbeute, Diagramm 433.
 Phosphatveresterung 432.
 Phosphorester 472.
 Phosphorsäureabspaltung 439.
 Phosphorsäureester 504.
 Phosphorsäureveresterung der Kohlehydrate als fermentativer Prozeß 462.
 Phosphorvergiftung 65.
 Phosphorylierung 418ff., 428ff., 463, 464, 483, 497, 498, 500, 503.
 — Anstieg 514.
 — Diagramm 461.
 — Muskulatur B-avitaminotischer Tauben 477.
 — Hexosen 496.
 — Mitwirkung der Cozymase 467.
 — physiologische Bedeutung 504.
 Phosphorylierungsphase 432ff.
 — Schema 457.
 Photosynthese 427.
 Phoxinus laevis 307.
 Phyllopoden 587, 661.
 Piablutungen 67.
 Pigmentepithel 200, 248, 321.
 Pigmentierung 94, 206.
 Pikrinsäure 486.
 Pilzkrankungen der Nervenzellen 93.
 Piona 629.
 — coccinea 628, 630.
 — conglobata 630.
 — discrepanz 430.
 — longicornis 649.
 — rotunda 630.
 — variabilis 630.
 Plakoden 257, 356, 357.
 Planaria alpina 635.
 — golocephala 634.
 — policroa 634.
 — torva 634.
 Planum antorbitale 218.
 Plasmagifte 418, 498.
 Plasmakolloide 659.
 Plasmasystem 420.
 Plastische Instinkte 187.
 Platterbsen 98.
 Plazentare Übertragung des Virus 79.
 Pleurodeles Waltlii 252, 256, 259, 287, 310.
 Plexus choroideus 92.
 Plexuscholesteatome 96.
 Pneumonien nach Kastration, nach Amputieren der Schwänze 70.
 — käsige 91.
 Podon 582.
 Poecivia 183.
 Polarisation der Linse 273.
 Polarität der Linse 272, 329.
 Poliomyelitis 74, 80, 81, 84, 88.
 Polycanthus cupanus 173.
 Polycelis tenuis 634.
 Polycladodis alba 634.
 Polyneuritits 72.
 — interstitialis chronica 77.
 — parenchymatosa 82.
 Polyphemus 585.
 — pediculus 578, 608, 627, 647.
 Polysaccharid 423, 424, 427, 435, 450ff., 463, 465, 471, 515.
 Polysaccharidveresterung 463.
 Porenzephalie 62.
 Poromyelie 62.
 Potentialmessung am Axolotl 600.
 — an Zellen 598.
 Präsumptive Epidermis 228ff., 281.
 Processus ciliaris 223.
 — falciformis 217.
 — neuroporicus 201.
 Protease 484.
 Proteolyse 483.
 Proteus anguineus 296, 352, 353.
 Protonephriden 602.
 Protopherus 135.
 Protula 134.

- Prozesse, endarteri-
 tische 83, 92, 97.
 — degenerative 85.
 — infiltrative 85.
 — tuberkulöse 92.
 — periarterische 92.
 Psamofibrosarkom 94.
 Psamome 94.
 Psamosarkom 94.
 Pseudochelesteatom 96,
 97.
 Pseudoepilepsie 81.
 Pseudoklerose 61.
 Pteracantha 627.
 Pterophyllum 121.
 Pteroplataea 185.
 Pupillenreaktion an
 Licht 304.
 PURKINJESCHE Zellen
 101.
 Pyosteus pungitius 144.
 Pyranose 426.
 Pyranring 426.
 Pyrophosphorsäure
 475.
 Pyruvinate 513.
 Pyruvinatlösung 513.

Quappe 118.

Radiärlamellen 209.
Rana arvalis 259.
 — *catesbiana* 292, 295,
 297.
 — *clamitans* 292, 295,
 297.
 — *esculenta* 212, 216,
 221, 224, 238, 240,
 249, 251, 252, 253,
 256, 260, 264, 271,
 272, 287, 288, 289,
 309, 311, 315.
 — *fusca* 212, 216, 221,
 224, 236, 238, 239,
 250, 256, 263, 287,
 288, 289, 291, 292,
 294, 295, 297, 299,
 302, 303, 305, 311,
 315, 321, 362.
 — *nigromaculata* 259,
 265.
 — *palustris* 200, 221,
 224, 236, 238, 250,
 251, 256, 259, 275,
 287, 291, 292, 293,
 305, 309, 310, 338,
 356.
Rana silvatica 224, 236,
 238, 250, 251, 256,
 263, 276, 277, 287,
 291, 292, 293, 310,
 315, 338.
 — *temporaria* 225, 259,
 287, 292, 295, 315.
 Rassenhydrocephalie
 s. Hydrocephalie.
 Reaktionsfähigkeit der
 Epidermis 271.
 — des Irisrandes 331.
 Recessus opticus 201.
 RECKLING-HAUSENSCHE
 Krankheit 95.
 Reflexepilepsie 82.
 Regenbogenforelle 121.
 Regeneration der Linse
 s. Linsenregenera-
 tion.
 — der Retina und Iris
 308.
 — Einfluß des Zentral-
 nervensystems 351.
 — — des Lichtreizes
 352.
 Regenerationsblastem
 309.
 Regenerationsfähigkeit
 bei Anuren 314.
 Regenerationsgeschwin-
 digkeit 316.
 Regenerationsleitung
 der Irissektoren Ta-
 belle 320.
 Regenerationsphasen,
 Depigmentierung
 315.
 Regio chiasmatica 201,
 205.
 Regressive Prozesse der
 Neuroglia 80.
 — Veränderung s. Ver-
 änderung.
 Regulationsfähigkeit
 der Augenanlage
 238.
 Regulationsmechanis-
 mus 100.
 Reinblau 606.
 Replantation 309.
 Resorption 557.
 Resorptionsorgan 588.
 Respirationsepithel 571,
 576, 577, 582, 583,
 588, 589, 591 ff.
 — elektrische Charak-
 teristik 597.
 — Oxydationsvorgänge
 599.
 — Reduktionsvorgänge
 599.
 Resynthese 436.
 Retikuloendothel 566.
 Retina 198, 200, 295,
 306, 307 ff.
 — Regeneration 308.
 Retinablastem 308.
 Retinafragment 281.
 Rheorexepotoren 634.
 Rhinitis 71.
 — contagiosa 75.
 Rhinogene Infektion 93.
 Rhodamin 626, 627.
 Rhodeus amarus s.
 Bitterling.
 Riechstäbchen bei Cla-
 doceren und Euphyl-
 lopoden 624, 627.
 — bei Copepoden, Am-
 phipoden 627.
 Rinderdasselfliege 97.
 Rinderpest 84.
 Ringblutungen 101.
 ROBISON-Ester s. auch
 Ester 434, 443, 446,
 451, 457, 458, 460,
 469, 498, 500, 515.
 Rochen 120.
 Rohrzucker 424.
 Rohrzuckerlösung, Co-
 Zymaseextrahier-
 barkeit 479.
 Rohrzuckermonophos-
 phorsäure 456.
 ROMANOWSKY-Farb-
 stoff 614.
 Rosazurin 624.
 Roter Kampffisch 167.
 Rotz 93.
 Rouxsche Nadel 299.
 Rubia tinctorum 566.
 Rückenmarkslähme der
 Pferde 87.

- Rückenmarkslähmung 74.
 Rumex 136.
 Rundzelleninfiltrate 82, 90.
 Ründzellensarkom 94, 95.
 Rutheniumrot 575.
 Saccharomyceten 456, 463.
 Saccharophosphatase 477.
 Saccharose 426.
 Saccharosemonophosphorsäure 476.
 Sackbildung am Hinterkopf 58.
 Safranin 626.
 Saftgärung 417.
 Sagittalschnitt 200.
 Salamandralarven 652.
 Salamandra maculosa 211, 214, 215, 240, 265, 271, 287, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 303, 304, 305, 314ff., 330, 331, 352, 360.
 Salamandrina perspicillata 314, 316, 317.
 Salmo fario s. Forelle.
 — hucho s. Huchen.
 — salar 279, 287.
 — trutta s. Meerforelle.
 Salmoniden 122, 123.
 Sandnester 135.
 Sarkocystis tenella 83
 Sarkom 64, 95.
 Sauerstoffbrücken 426.
 Säurehydrolyse 430, 434, 442, 486.
 Scapholebris mucrunata 608, 627.
 Schädigung des Rückenmarks, geburtstrau-
 matisch 67.
 Schaumnester 166ff.
 Scheitelsinnesorgan 580.
 Schistognatie 58.
 Schlafkrankheit 83, 90.
 Schlafsucht 85.
 Schlammnester 135.
 Schleimfische, Laichzeit 131.
 Schlundlähmung 99.
 Schnürexperiment 225, 238, 355.
 Schreckkrankheit 81.
 Schutzorgan 120.
 Schwanzbrüter 179.
 Schwanzknospens-
 stadium 298, 300.
 Schwartige Verdickung 72.
 Schwarze Bolle 134.
 Schwebereinrichtung 120.
 Schwein 285.
 Schweinepest 72, 82.
 Schweinerotlauf 72.
 Schweinerotlaufserum 77.
 Schweinsberger Krank-
 heit 64.
 Sclera 198, 214, 290, 305, 306.
 Sclerose, diffuse 92.
 — disseminierte 91.
 — multiple 90.
 Sclerostomenlarven 98.
 Sclerotica 291.
 Scymnus 184.
 Seeigelblastula 274.
 Seepferdchen, Geburt, Bruttasche 183.
 — Liebesspiel, Brut-
 pflege 180ff.
 Seestichling 118, 143, 144.
 Sehnervenpapille 207.
 Senile Demenz 61.
 Septikämie 75.
 Septikämische Infektio-
 nen 67.
 Serraniden 176.
 Sida 576, 586.
 — cristallina 580, 608.
 Silurus glanis s. Wels.
 Simocephalus 576.
 — vetulus 604, 608, 627.
 Simulium 596.
 Simultanfärbung 591.
 Sinnenschicht 209.
 Sinnesorgane der Sei-
 tenlinie 356.
 Sinus sigmoideus 62.
 Sinusthrombose 68.
 Siphonops amulatus 352.
 Siphonostoma 182.
 Siredon pisciformis 202, 211, 214, 293, 305, 306.
 Soyabohne, Füttern bei
 Pferden 98.
 Solenognathina 181.
 Solenostoma laciniatum 178, 179.
 Solitäre Granulome 93.
 Somiten 248.
 Sommerlaicher 119.
 Sonnenbarsch 136.
 Speichelkörperchen 170.
 Spezifische Hysterie 81.
 Sphinkter 124.
 Spina bifida 57, 58.
 — dorsalis 58.
 — occulta 58.
 Spinachia vulgaris s.
 Seestichling.
 Spiracula 185.
 Spirillen 169.
 Spirillum undula 169.
 Spirochaete plicatilis 169.
 Spirogyra 159.
 Spondylitis, chronische
 und tuberkulöse 164.
 Spontanblutungen 67.
 Spontanencephalitiden 88.
 — der Laboratoriums-
 tiere 74.
 Spontanerkrankung 57.
 Spontanavitaminose 101.
 Spontanephritis-
 epidemie 74.
 Spontanneurotropie 76.
 Squatina angulus 184.
 Stäbchenschicht der
 Retina 200.
 Stärkespeicherung 465.
 Stärkehydrolyse 517.
 Staupe beim Frettchen 81.
 Staupenenzephalitis 81, 83.
 — nervöse 80.

- Stauungshyperämie 66.
 Steinnester der Fische
 130, 134.
 Stichling 143ff.
 — Abläichen 153.
 — Liebesspiel 153ff.
 — Nestbau 150, 152,
 161, 162, 163, 164.
 Stichlingsweibchen 155.
 Stör 119.
 Störung, dyshormonale
 der Hypophyse 59.
 — der Entwicklung des
 Zentralnervensystems 57.
 Störungen der Blut-
 zirkulation 69.
 — des Hohlraum-
 systems des Zentral-
 nervensystems 59.
 — der Zirkulation, im
 Experiment erzeugt
 69.
 — kongenitale der In-
 nervation der Ex-
 tremitäten der
 Katze 58.
 Strahlenkörper s. Cor-
 pus ciliare.
 Stratum pigmenti 200.
 Streptokokken 71, 88.
 Streptococcus lanceola-
 tus 82.
 — paralysis lumbaris
 caprinae 84.
 Stroma iridis 214.
 — vitraeum 212.
 Strychnin 429.
 Stützlammellen bei Bryo-
 zoen 636.
 Stylonychia mytilus
 169.
 Substantia propria 215,
 296, 306, 312.
 — nigra 79.
 Succedanfärbung 591.
 Sulfid 418.
 Synchroner Metamor-
 phose 304.
 Syngnathiden 178, 179,
 181.
 Syngnathus acus 180.
 — abaster, S. dume-
 rillii, floridae, typhle
 181, 182.
 Synophthalmia bilen-
 tica, unilentic 358.
 Synophthalmie 360.
 Synophthalmus 272,
 365.
 Syphilis 91.
 Syringomyelie beim
 Hund, beim Kanin-
 chen 60.
 — beim Menschen 61.
 Tabesartige Erkran-
 kungen 91.
 Tabes dorsalis 91.
 Taenia coenurus 97.
 Takadiastase 475, 488.
 — aus Aspergillus ory-
 cae 442.
 Takaphosphatase 443.
 Takastiase 474.
 Talpa europaea 352.
 Tapetum nigrum 198,
 200, 207.
 Tauschtransplantation
 228, 230.
 Teichmuschel 124.
 Teilferment 420.
 Teleostier 360.
 Tentorium cerebelli 60.
 Teratom 60, 97.
 Teratologie 367.
 Termolabilität 466.
 Tetramethyl 430.
 Thiazin 572.
 Thionin 606.
 Thrombose der Gehirn-
 arterien 68.
 Thymallus vulgaris s.
 Esche.
 Tilapia natalensis 176,
 177.
 Tollwut 75, 78, 89.
 Toluidinblau 573, 626,
 627, 642, 644.
 Toluol 431, 443, 498,
 499, 512, 513.
 — Wirkung auf Induk-
 tion der Gärung 511.
 Toluolschädigung 418.
 Toluoltrockenhefe 471.
 Torpedo 184.
 Traberkrankheit 83.
 Trachiniden 176.
 Tradescantia 653.
 Tränenapparat 218.
 Transplantation 196ff.,
 219ff.
 — älterer Augen 295.
 — der Augenblase 343,
 354.
 — der Augenplatte 351.
 — Bauchhaut von
 Bufo über Augen-
 becher von Rana
 u. a. m. 277.
 — Heterotope 295, 303.
 — der Linsenanlage
 249, 250.
 — des Linsenectoderms
 283.
 — von Epidermis 262.
 — orthotope, hetero-
 plastische, Tabelle
 341, 344.
 — ortsfremder Epider-
 mis und Transplan-
 tationskeimbezirke
 259, 261.
 — der präsumptiven
 Epidermis 277.
 — von rostraler Epi-
 dermis 257.
 Transplantations-
 versuche 197, 240,
 245.
 Transsudat 183.
 Trauma 62.
 Traumatische Schädi-
 gung 66, 67.
 Trehalose 461.
 Trehalosemonoester 437.
 Trehalosemonophos-
 phat 460.
 Trematomus bernacchi
 176.
 Tremor hereditarius 58.
 Trianea 167.
 Triäthyl 473.
 Trichinose 98.
 Trichogastes 166.
 — lalius 173.
 Trichterbrust 61.
 Triops cancriformis 627.
 Triose 456ff.
 Triosemonophosphor-
 säure 448.

- Triosephosphorsäure 428, 457ff.
 Triton 207, 214, 221, 223, 227, 238, 242, 255, 261, 271, 305, 306, 307, 308.
 — alpestris, Tabelle 224, 233, 236, 251, 252, 253, 254, 257, 277, 287, 291, 295, 298, 299, 300, 301.
 — cristatus 211, 219, 229, 233, 236, 257, 277, 316, 317, 362.
 — marmoratus 362.
 — taeniatus 219, 223, 224, 225, 229, 233, 236, 237, 240, 241, 249, 251, 252, 253, 254, 257, 259, 264, 274, 276, 277, 287, 291, 292, 293, 295, 300, 309, 310, 313, 316, 317, 318, 320, 326, 330, 331, 332, 333, 338, 347, 348, 360, 362, 364, 366.
 Trockenhefe 417, 418, 420, 431, 479, 486, 491, 500, 509, 514.
 — LEPEDEWSche 412ff.
 Trockenhefegärung 422.
 Trockenhefeinduktionszeit 413.
 Tropheus 176.
 Trutta fario s. Bachforelle.
 — iridea s. Regenbogenforelle.
 Trygon 184.
 Trypaflavin 655ff.
 Trypanblau 606, 618.
 Trypanosomiasis 90.
 Trypanosomenkrankheit 89.
 Trypanrot 606, 618.
 Tryplichys subterraneus 352.
 Trypsin 488.
 Tuberkeln 92, 93.
 Tuberkulose 92.
 Tubulis contortis 619.
 Tumoren 64, 93, 95.
 Tunica nervosa 198, 200, 208, 215, 309.
 — cutanea 215ff.
 — fibrosa 198.
 — propria 215ff.
 — selerotica 215ff.
 — vasculosa 198, 212.
 Turgorveränderung 652.
 Tylenchus devastatrix 169.
 U-Fasern 91.
 Ultrafiltration 464.
 Ultramikroben 73.
 Umbraculum dorsale 319, 322, 324.
 Unio 124.
 Unionicola crassipes 628, 630, 649.
 Unterhefe 479.
 Urdarmdach 198, 226, 241, 299, 365.
 Urease 408, 488.
 Urmundlippe 199.
 Urophori 179, 180, 181.
 Urodelen 212, 213, 264, 275, 292, 295, 303, 306, 314, 316, 317, 330, 345.
 Uterinmilch 184.
 Vaginalsarkommetastase 96.
 Vena bulbi, hyaloidea, ophthalmica 217.
 Veränderung, Degeneration am nervösen Parenchym 78, 81.
 — der Ganglienzellen 86, 88.
 — an den Gefäßen 70.
 — im Kaninchenhirn 75.
 — der rechten Kleinhirnhemisphäre 62.
 — regressive 67.
 — im Rückenmark 71.
 Veränderungen der Abzesse 71.
 — altersatrophische 61, 63.
 — bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen 72.
 Veränderungen, degenerative 58, 81.
 — entzündliche, der Ganglienzellen usw. 79.
 — bei experimentellem Fleckfieber 70.
 — hyperplastische, der Mikroglia 80.
 — am Hypoglossuskern 99.
 — am mesodermalen Gewebe 99.
 — im Mesostriatum 65.
 — an den Nervenzellen 83.
 — in der Pia 72.
 — zirrhotische 64.
 Verfüttern von Hafer, Pelusken, Wikken, Sojabohnen 98.
 Vergärung von HARDEN-YOUNG'scher Säure, NEUPERG'scher Säure, ROBISON'scher Säure, Vergleichskurve 445.
 Vergiftungsarten 99.
 Vergiftungserscheinungen 98.
 Verpilzung bei Eiablage bei Fischen 123.
 — der Fischeier 130.
 Verknöcherung der Dura, der Falx cerebri 63.
 Veruköse Endokarditis 68.
 Vesuvium 606, 642.
 Vibriolen 169.
 Virus 73, 75.
 Virusschweinepest 82.
 Viskosität 652.
 Vitalblau 573, 606, 608, 627, 642, 644, 655.
 Vitale Elektivfärbung, allgemeines 565.
 Vitalfärbung 549ff.
 — Charakteristik der Entwicklung 561.
 — von Daphnia magna 566.
 — Lokal- und Temporalvariationen 569.

- Vitalfärbung von Nephridialschleifen 613, 616.
 — mit Neutralviolett 572.
 — Versuchsobjekte 567.
- Vitalgefärbte Nerven, Verhalten bei Reizung 643.
- Vitalneurot 606.
- Vitamin B. 496.
- Vitaminmangel 77, 101.
- Wachstum des Auges, Kurve 337.
- Wachstumsaktivatoren 496.
- Wachstumskorrelation s. u. Auge.
- WALDENSche Umkehrung 470.
- Wasserblau 606.
- Wasserstoffakzeptoren 419, 420, 481, 509, 511, 516.
- Wasserstoffdonator 514.
- Wasserstoffperoxyd 574.
- Weißfisch 122.
- Wels 176, 321.
 — Nestbau 136.
- WILSONSche Krankheit 64.
- Winterlaicher 119.
- Wirbeltierauge, Entwicklung, Kinematik 198.
 — phylogenetische Entstehung 357.
- WOLFFSche Linsenregeneration 197, 309, 312ff.
- Wucherungen, gliose 77.
- Wurmerkrankungen 77.
- Wurzelnest 163.
- Wurzeltumoren 95.
- Xantholeukophoren** 296.
- X-Cocciengranulom 93.
- Xenoplastik 224, 276.
- X-Krankheit 74.
- Zahnheterotopie 97.
- Z-Aktivator 421.
 — in Ober- und Unterhefe 494.
 — Bildung und Vorkommen 495ff.
- Zander, Entwicklung der Eier 136.
- Zapfenschicht der Retina 200.
- Zellgifte 417.
- Zellspezifität 557, 564.
- Zentralfasern 209.
- Zentralnervensystem 350ff.
- Zerebrale Lues 88.
 — Symptome 83.
- Zerebrospinalmeningitis 72, 87.
- Zerfallsaufbaureaktion 458.
- Zerfallveresterungsreaktion 446, 448, 452, 458, 465, 469, 471.
- Zirkulationsänderungen der Liquorflüssigkeit 60.
- Zirkulationsstörungen 82.
 — im Gehirn und Rückenmark 66.
- Zitrat 449, 450.
- Zoarcus viviparus 183.
- Zonula ciliaris 213.
 — Cinnii 213.
- Zonulafasern 286, 287, 314.
- Zoogleen 179.
- Zoster 89.
- Zostera 139.
 — marina 143.
- Zucker, alloiomorpher 425ff.
 — Bedeutung des steromeren Baues 423.
 — Enolform 429, 466.
 — Gärfähigkeit 423.
- Zuckerabbau 405ff.
- Zuckergärung, Alkaliphosphat 423, 439.
- Zuckermolekül 433.
- Zuckerspaltung 405ff.
- Zuckerzerlegung 407ff.
- Zungenlähmung 99.
- Zwangsbewegung 85.
- Zwergwels 135.
- Zygena blochii 185.
- Zymase 408ff.
 — Apozymase 421.
- Zymasegärung 408, 428ff., 478.
 — Chemismus und Kinetik 430.
- Zymasepräparate (BUCHNERSche) 410ff.
- Zymasethorie 409ff., 417ff.
- Zymatische Zellen 414.
- Zymin 414, 435, 516.
- Zyminzellen 413.
- Zymohexose 423, 429, 441, 450, 463.

Inhalt der Bände I—VII.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Bachmann, F. (Leipzig). Das Saftsteigen der Pflanzen . . .	I	343—379
Balss, H. (München). Wanderungen bei Decapoden (Crustaceen)	6	305—326
Biedermann, W. (Jena). Vergleichende Physiologie des Integuments der Wirbeltiere. I. <i>Die Histophysiologie der typischen Hautgewebe</i> . II. <i>Die Hautfärbung der Fische, Amphibien, Reptilien</i>	I	I—342
— Histochemie der quergestreiften Muskelfasern	2	416—504
— Vergleichende Physiologie des Integuments der Wirbeltiere. III a: <i>Stützende und schützende Integumentalorgan niederer Wirbeltiere (Hautskelette)</i> , III b: <i>Das Federkleid der Vögel</i>	3	354—541
— IV. <i>Das Haarkleid der Säugetiere</i>	4	360—680
— V. <i>Die Hautsekretion</i>	6	426—558
Boresch, K. (Tetschen-Liebwerd). Über Ertragsgesetze bei Pflanzen	4	130—204
Brauner, L. (Jena). Die Blaauwsche Theorie des Phototropismus	2	95—115
Brücke, E. Th. (Innsbruck). Vergleichende Physiologie des Erregungsvorganges	6	327—425
Buchner, P. (Breslau). Ergebnisse der Symbiosforschung I. <i>Die Übertragungseinrichtungen</i>	4	I—129
Gicklhorn, J. , (Prag). Elektive Vitalfärbungen. Probleme, Ziele, Ergebnisse, aktuelle Fragen und Bemerkungen zu den Methoden	7	549—685
Goldschmidt, R. (Berlin-Dahlem). Die zygotischen sexuellen Zwischenstufen und die Theorie der Geschlechtsbestimmung	2	554—683
Gradmann, H. (Erlangen). Das Winden und Ranken der Pflanzen	5	168—218
Hilzheimer, M. (Berlin). Die Wanderungen der Säugetiere	5	219—289
Kaho, H. (Tartu [Dorpat]). Das Verhalten der Pflanzenzelle gegen Salze	1	380—406
Katz, D. (Rostock). Sozialpsychologie der Vögel	1	447—478
Kiesel, A. (Moskau). Der Harnstoff im Haushalt der Pflanze und seine Beziehung zum Eiweiß	2	257—310
Jacobs, M. H. (Philadelphia). The Permeability of the Erythrocyte	7	I—55
— W. (München). Der Golgische Binnenapparat. Ergebnisse und Probleme	2	357—415
Mangold, O. (Berlin-Dahlem). Das Determinationsproblem. I. <i>Das Nervensystem und die Sinnesorgane der Seitenlinie unter spezieller Berücksichtigung der Amphibien</i>	3	152—227
— II. <i>Die paarigen Extremitäten der Wirbeltiere in der Entwicklung</i>	5	290—404
— III. <i>Das Wirbeltierauge in der Entwicklung und Regeneration</i>	7	193—403

	Band	Seite
Prianischnikow, D. N. (Moskau). Ammoniak, Nitrate und Nitrite als Stickstoffquellen für höhere Pflanzen.	1	407—446
Schaede, R. (Breslau). Die Kolloidchemie des pflanzlichen Zellkernes in der Ruhe und in der Teilung.	5	1—28
Scheuring, L. (München). Die Wanderungen der Fische. I.	5	405—691
— Die Wanderungen der Fische. II.	6	4—304
Schratz, E. (Berlin-Dahlem). Die „Manoiloff-Reaktion“.		
Ihre chemische und physiologische Begründung.	3	228—264
Seybold, A. (Köln a. Rh.). Die pflanzliche Transpiration. I.	5	29—165
— Die pflanzliche Transpiration. II.	6	559—731
Singer, L. (München). Vergleichende Betrachtung der pathologischen Anatomie und Physiologie des Zentralnervensystems.	7	56—117
Skramlik, E. v. (Freiburg i. B.). Die Milz. Mit besonderer Berücksichtigung des vergleichenden Standpunktes.	2	505—553
Stark, P. (Breslau). Das Reizleitungsproblem bei den Pflanzen im Lichte neuerer Erfahrungen.	2	1—94
Stern, C. (Berlin-Dahlem). Fortschritte der Chromosomentheorie der Vererbung.	4	205—359
Stocker, O. (Bremerhaven). Das Halophytenproblem.	3	265—353
Wachs, H. (Rostock). Die Wanderungen der Vögel.	1	479—637
Weiss, P. (Wien). Erregungsspezifität und Erregungsresonanz. Grundzüge einer Theorie der motorischen Nerventätigkeit auf Grund spezifischer Zuordnung („Abstimmung“) zwischen zentraler und peripherer Erregungsform. (Nach experimentellen Ergebnissen)	3	1—151
Wettstein, F. v. (Göttingen). Die Erscheinung der Heteroploidie, besonders im Pflanzenreich.	2	311—356
Wetzel, K. (Leipzig). Die chemischen Vorgänge beim biologischen Kohlehydratabbau. I. <i>Die einleitenden Prozesse der biologischen Zuckerspaltung</i>	7	404—548
Winkler, K. (Breslau). Vergleichende Pathologie der Geschwülste.	5	692—796
Winterstein, H. (Breslau). Wilhelm Biedermann †.	6	1—3
Wunder, W. (Breslau). Brutpflege und Nestbau bei Fischen	7	118—192
Zimmermann, W. (Tübingen). Die Georeaktionen d. Pflanze	2	116—256

II. Sachverzeichnis.

Ammoniak, Nitrate und Nitrite als Stickstoffquellen für höhere Pflanzen. (D. N. PRIANISCHNIKOW, Moskau)	1	407—446
Amphibien, Determinationsproblem. Das Nervensystem und die Sinnesorgane. (O. MANGOLD, Berlin-Dahlem).	3	152—227
Biedermann, W. (H. WINTERSTEIN, Breslau)	6	1—3
Blaauwsche Theorie des Phototropismus. (L. BRAUNER, Jena)	2	95—115
Brutpflege und Nestbau der Fische. (W. WUNDER, Breslau). .	7	118—192
Chemische Vorgänge beim biologischen Kohlehydratabbau. I. Teil. Die einleitenden Prozesse der biologischen Zuckerspaltung. (K. WETZEL, Leipzig)	7	404—548
Chromosomentheorie der Vererbung. (C. STERN, Berlin-Dahlem)	4	205—359
Crustaceen, Wanderungen bei Decapoden. (H. BALSS, München)	6	305—326

	Band	Seite
Decapoden, Wanderungen (Crustaceen). (H. BALSS, München)	6	305—326
Determinationsproblem. I. Nervensystem und Sinnesorgane der Seitenlinie unter spezieller Berücksichtigung der Amphibien. (O. MANGOLD, Berlin-Dahlem)	3	152—227
— II. Die paarigen Extremitäten der Wirbeltiere in der Entwicklung. (O. MANGOLD, Berlin-Dahlem)	5	290—404
— III. Das Wirbeltierauge in der Entwicklung und Regeneration. (O. MANGOLD, Berlin-Dahlem)	7	193—403
Elektive Vitalfärbungen. (J. GICKLHORN, Prag)	7	549—685
Ergebnisse der Symbioseforschung. Übertragungseinrichtungen. (P. BUCHNER, Breslau)	4	1—129
Erregungsvorgang, vergleichende Physiologie. (E. TH. BRÜCKE, Innsbruck)	6	327—425
Erregungsspezifität und Erregungsresonanz. Grundzüge einer Theorie der motorischen Nerventätigkeit auf Grund spezifischer Zuordnung zwischen zentraler und peripherer Erregungsform. (P. WEISS, Wien)	3	1—151
Erscheinung der Heteroploidie, besonders im Pflanzenreich. (F. v. WETTSTEIN, Göttingen)	2	311—356
Ertragsgesetze bei Pflanzen. (K. BORESCH, Tetschen-Liebwerd)	4	130—204
Erythrocyte, The Permeability of. (M. H. JACOBS, Philadelphia)	7	1—55
Extremitäten der Wirbeltiere, Determinationsproblem. (O. MANGOLD, Berlin-Dahlem)	5	290—404
Fische, Brutpflege und Nestbau. (W. WUNDER, Breslau)	7	118—192
— die Wanderungen. I. Teil. (L. SCHEURING, München)	5	405—691
— 2. Teil	6	4—304
Fortschritt der Chromosomentheorie der Vererbung. (C. STERN, Berlin-Dahlem)	4	205—359
Georeaktionen der Pflanzen. (W. ZIMMERMANN, Tübingen)	2	116—256
Geschlechtsbestimmung, Theorie und die zytotischen sexuellen Zwischenstufen. (R. GOLDSCHMIDT, Berlin-Dahlem)	2	554—683
Geschwülste, vergleichende Pathologie. (K. WINKLER, Breslau)	5	692—796
Golgscher Binnenapparat, Ergebnisse und Probleme (W. JACOBS, München)	2	357—415
Halophitenproblem. (O. STOCKER, Bremerhaven)	3	265—353
Harnstoff im Haushalt der Pflanze und seine Beziehung zum Eiweiß. (A. KIESEL, Moskau)	2	257—310
Heteroploidie, Erscheinungen, besonders im Pflanzenreich. (F. v. WETTSTEIN, Göttingen)	2	311—356
Histochemie der quergestreiften Muskelfasern. (W. BIEDERMANN, Jena)	2	416—504
Integument der Wirbeltiere, vergleichende Physiologie. (W. BIEDERMANN, Jena)	1	1—342
— Fortsetzung	3	354—541
— Fortsetzung	4	361—680
— Fortsetzung. Hautsekretion	6	427—558
Kolloidchemie des pflanzlichen Zellkerns in der Ruhe und in der Teilung. (R. SCHAEDE, Breslau)	5	1—28
Manoiloff-Reaktion, ihre chemische und physiologische Begründung. (E. SCHRATZ, Berlin-Dahlem)	3	228—264

	Band	Seite
Milz, mit besonderer Berücksichtigung des vergleichenden Standpunktes. (E. v. SKRAMLIK, Freiburg i. Br.)	2	505—553
Muskelfasern, Histologie der quergestreiften. (W. BIEDERMANN, Jena).	2	416—505
Nervensystem und Sinnesorgane, Determinationsproblem. (O. MANGOLD, Berlin-Dahlem)	3	152—227
Nitrate und Nitrite, Ammoniak als Stickstoffquelle für höhere Pflanzen. (D. N. PRIANISCHNIKOW, Moskau).	1	407—446
Pathologie, vergleichende, der Geschwülste. (W. WINKLER, Breslau)	5	692—796
Permeability of the Erythrocyte. (M. H. JACOBS, Philadelphia)	7	1— 55
Pflanzen, Ammoniak, Nitrate und Nitrite als Stickstoffquellen. (D. N. PRIANISCHNIKOW, Moskau)	1	407—446
— Ertragsgesetze. (K. BORESCH, Tetschen-Liebwerd)	4	130—204
Pflanzenreich, die Erscheinungen der Heteroploidie. (F. v. WETTSTEIN, Göttingen)	2	311—356
Pflanze, Georeaktion. (W. ZIMMERMANN, Tübingen)	2	116—256
— der Harnstoff im Haushalt der Pflanzen und seine Beziehung zum Eiweiß. (A. KIESEL, Moskau).	2	257—310
Pflanzen, das Winden und Ranken. (H. GRADMANN, Erlangen)	5	166—218
— Reizleitungsproblem. (P. STARK, Breslau)	2	1— 94
— Saftsteigen. (F. BACHMANN, Leipzig)	1	343—379
Pflanzliche Transpiration. I. Teil. (A. SEYBOLD, Köln a. Rh.)	5	29—165
— II. Teil.	6	559—731
Pflanzlicher Zellkern, die Kolloidchemie. (R. SCHAEDE, Breslau)	5	1— 28
Pflanzenzelle, das Verhalten gegen Salze. (H. KAHO, Tartu [Dorpat])	1	380—406
Phototropismus, die Blaauwsche Theorie. (L. BRAUNER, Jena)	2	95—115
Physiologie, vergleichende, des Erregungsvorganges. (E. TH. BRÜCKE, Innsbruck)	6	327—425
— vergleichende, des Integuments der Wirbeltiere. (W. BIEDERMANN, Jena)	1	1—342
— Fortsetzung	3	354—541
— Fortsetzung	4	361—680
— Fortsetzung. Hautsekretion.	6	427—558
Ranken und Winden der Pflanzen. (H. GRADMANN, Erlangen)	5	168—218
Reizleitungsproblem bei den Pflanzen im Lichte neuerer Erfahrungen. (P. STARK, Breslau)	2	1— 94
Saftsteigen der Pflanzen. (F. BACHMANN, Leipzig)	1	343—379
Salze, das Verhalten der Pflanze gegen. (H. KAHO, Tartu [Dorpat])	1	380—406
Säugetiere, ihre Wanderungen. (M. HILZHEIMER, Berlin)	5	219—289
Sozialpsychologie der Vögel. (D. KATZ, Rostock)	1	447—478
Symbioseforschung, Übertragungseinrichtungen. (P. BUCHNER, Breslau)	4	1—129
Theorie der motorischen Nerventätigkeit. Erregungsspezifität und Erregungsresonanz. (P. WEISS, Wien)	3	1—151
Transpiration, pflanzliche. I. Teil. (A. SEYBOLD, Köln a. Rh.)	5	29—165
— II. Teil.	6	559—731
Übertragungseinrichtungen, Ergebnisse der Symbioseforschung. (P. BUCHNER, Breslau)	4	1—129

	Band	Seite
Vergleichende Pathologie der Geschwülste. (K. WINKLER, Breslau)	5	692—796
— Betrachtung der pathologischen Anatomie und Physiologie des Zentralnervensystems. (L. SINGER, München).	7	56—117
— Physiologie des Integuments der Wirbeltiere. (W. BIEDERMANN, Jena)	1	1—342
Vergleichende Physiologie des Integuments der Wirbeltiere. (W. BIEDERMANN, Jena). Fortsetzung	3	354—541
— — — — —	4	361—680
— — Hautsekretion	6	427—558
— Physiologie des Erregungsvorganges. (E. TH. BRÜCKE, Innsbruck)	6	327—426
Verhalten der Pflanzenzelle gegen Salze. (H. KAHO, Tartu [Dorpat]).	1	380—406
Vitalfärbungen, elektive. (J. GICKLHORN, Prag)	7	549—685
Vögel, Sozialpsychologie. (D. KATZ, Rostock).	1	447—478
Wanderungen der Fische. I. Teil. (L. SCHEURING, München)	5	405—691
— — — II. Teil.	6	4—304
— der Vögel. (H. WACHS, Rostock)	1	479—637
Wanderung bei Decapoden (Crustaceen). (H. BALSS, München)	6	307—326
— der Säugetiere. (M. HILZHEIMER, Berlin)	5	219—289
Winden und Ranken der Pflanzen. (H. GRADMANN, Erlangen)	5	168—218
Wirbeltiere, paarige Extremitäten. Determinationsproblem. (O. MANGOLD, Berlin-Dahlem)	5	290—404
— Vergleichende Physiologie des Integuments. (W. BIEDERMANN, Jena)	1	1—342
— Fortsetzung	3	354—541
— — — — —	4	361—680
— — Hautsekretion	6	427—558
Wirbeltierauge in der Entwicklung und Regeneration. Determinationsproblem. (O. MANGOLD, Berlin-Dahlem)	7	193—403
Zellkern, pflanzlicher, die Kolloidchemie. (R. SCHAEDE, Breslau)	5	1—29
Zentralnervensystem, vergleichende Betrachtung der pathologischen Anatomie und Physiologie. (L. SINGER, München)	7	56—117
Zuckerspaltung, die einleitenden Prozesse der biologischen. Kohlehydratabbau. (K. WETZEL, Leipzig)	7	404—548
Zygotische, sexuelle Zwischenstufen und die Theorie der Geschlechtsbestimmung. (R. GOLDSCHMIDT, Berlin-Dahlem)	2	554—683

Ergebnisse der Biologie

Herausgegeben von

Prof. Dr. K. v. Frisch
München

Prof. Dr. R. Goldschmidt
Berlin-Dahlem

Prof. Dr. W. Ruhland
Leipzig

Prof. Dr. H. Winterstein
Breslau

Redigiert von H. Winterstein-Breslau

Erster Band: Mit 130 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 670 Seiten. 1926.

Inhaltsübersicht: RM 36.—; gebunden RM 38.40

Vergleichende Physiologie des Integuments der Wirbeltiere. 1. u. 2. Teil. Von Geheimrat Professor Dr. **W. Biedermann**-Jena. — Das Saftsteigen der Pflanzen. Von Privatdozent Dr. **F. Bachmann**-Leipzig. — Das Verhalten der Pflanzenzelle gegen Salze. Von Professor Dr. **H. Kaho**-Tartu (Dorpat). — Ammoniak, Nitrate und Nitrite als Stickstoffquellen für höhere Pflanzen. Von Professor Dr. **D. N. Prjanschnikow**-Moskau. — Sozialpsychologie der Vögel. Von Professor Dr. **D. Katz**-Rostock. — Die Wanderungen der Vögel. Von Professor Dr. **H. Wachs**-Rostock. — Namen- und Sachverzeichnis.

Zweiter Band: Mit 177 Abbildungen. VI, 729 Seiten 1927.

Inhaltsübersicht: RM 56.—; gebunden RM 58.—

Das Reizleitungsproblem bei den Pflanzen im Lichte neuerer Erfahrungen. Von Professor Dr. **P. Stark**-Breslau. — Die Blaauwsche Theorie des Phototropismus. Von Dr. **L. Brauner**-Jena. — Die Georeaktionen der Pflanze. Von Privatdozent Dr. **W. Zimmermann**-Tübingen. — Der Harnstoff im Haushalt der Pflanze und seine Beziehung zum Eiweiß. Von Professor Dr. **A. Kiesel**-Moskau. — Die Erscheinung der Heteroploidie, besonders im Pflanzenreich. Von Professor Dr. **F. v. Wettstein**-Göttingen. — Der Golgische Binnenapparat. Ergebnisse und Probleme. Von Dr. **W. Jacobs**-München. — Histochemie der quergestreiften Muskelfasern. Von Geheimrat Professor Dr. **W. Biedermann**-Jena. — Die Milz. Mit besonderer Berücksichtigung des vergleichenden Standpunktes. Von Professor Dr. **E. v. Skramlik**-Freiburg i. B. — Die zytotischen sexuellen Zwischenstufen und die Theorie der Geschlechtsbestimmung. Von Professor Dr. **R. Goldschmidt**-Berlin-Dahlem. Namen- und Sachverzeichnis.

Dritter Band: Mit 147 Abbildungen. V, 577 Seiten. 1928.

Inhaltsübersicht: RM 48.—; gebunden RM 49.80

Erregungsspezifität und Erregungsresonanz. Grundzüge einer Theorie der motorischen Nerventätigkeit auf Grund spezifischer Zuordnung („Abstimmung“) zwischen zentraler und peripherer Erregungsform. (Nach experimentellen Ergebnissen.) Von Dr. **Paul Weiß**-Wien. — Das Determinationsproblem. 1. Das Nervensystem und die Sinnesorgane der Seitenlinie unter spezieller Berücksichtigung der Amphibien. Von Privatdozent Dr. **O. Mangold**-Berlin-Dahlem. Die „Manoiloff-Reaktion“. Ihre chemische und physiologische Begründung. Von Dr. **Eduard Schratz**-Berlin-Dahlem. — Das Halophytenproblem. Von Studienrat Dr. **Otto Stocker**-Bremerhaven. — Vergleichende Physiologie des Integuments der Wirbeltiere. 3. Teil. (Fortsetzung aus Band I.) Von Geheimrat Professor Dr. **W. Biedermann**-Jena. — Namen- und Sachverzeichnis.

Vierter Band: Mit 293 zum Teil farbigen Abbildungen. VI, 717 Seiten. 1928.

Inhaltsübersicht: RM 66.—; gebunden RM 68.40

Ergebnisse der Symbioserforschung. 1. Teil: Die Übertragungseinrichtungen. Von Professor Dr. **P. Buchner**-Breslau. — Über Ertragsgesetze bei Pflanzen. Von Professor Dr. **K. Boresch**-Tetschen-Liebertsdorf. — Fortschritte der Chromosomentheorie der Vererbung. Von Dr. **C. Stern**-Berlin-Dahlem. — Vergleichende Physiologie des Integuments der Wirbeltiere. 4. Teil. (Fortsetzung aus Band I und III.) Von Geheimrat Professor Dr. **W. Biedermann**-Jena. — Namen- und Sachverzeichnis.

Fünfter Band: Mit 156 Abbildungen. VIII, 838 Seiten. 1929.

Inhaltsübersicht: RM 76.—; gebunden RM 78.80

Die Kolloidchemie des pflanzlichen Zellkernes in der Ruhe und in der Teilung. Von Privatdozent Dr. **Reinhold Schaede**-Breslau. — Die pflanzliche Transpiration. Von Privatdozent Dr. **A. Seybold**-Köln. Erster Teil. — Das Winden und Ranken der Pflanzen. Von Privatdozent Dr. **H. Gradmann**-Erlangen. — Die Wanderungen der Säugetiere. Von Dr. **Max Hilzheimer**-Berlin. — Das Determinationsproblem. Von Privatdozent Dr. **O. Mangold**-Berlin-Dahlem. Zweiter Teil: Die paarigen Extremitäten der Wirbeltiere in der Entwicklung. — Die Wanderungen der Fische. Von Professor Dr. **Ludwig Scheuring**-München. Erster Teil. — Die vergleichende Pathologie der Geschwülste. Von Med.-Rat Professor Dr. **K. Winkler**-Breslau. — Namen- und Sachverzeichnis.

Sechster Band: Mit 142 Abbildungen. VI, 764 Seiten. 1930.

Inhaltsübersicht: RM 76.—; gebunden RM 78.80

Wilhelm Biedermann †. Von Professor Dr. **Hans Winterstein**-Breslau. — Die Wanderungen der Fische. Von Professor Dr. **Ludwig Scheuring**-München. Zweiter Teil. — Wanderungen bei Decapoden (Crustaceen). Von Professor Dr. **Heinrich Balss**-München. — Vergleichende Physiologie des Erregungsvorganges. Von Professor Dr. **E. Th. Brücke**-Innsbruck. — Vergleichende Physiologie des Integuments der Wirbeltiere. Von Geheimrat Professor Dr. **W. Biedermann** †-Jena, Fünfter (Schluß) Teil. — Die pflanzliche Transpiration. Von Privatdozent Dr. **A. Seybold**-Köln a. Rh. Zweiter Teil. — Namen- und Sachverzeichnis.

VERLAG VON JULIUS SPRINGER / BERLIN

Methodik der wissenschaftlichen Biologie

Herausgegeben von

T. Péterfi, Berlin

2 Bände. Zusammen RM 188.—; gebunden RM 198.—

Erster Band: Allgemeine Morphologie

Mit 493 Abbildungen und einer farbigen Tafel. XIV, 1425 Seiten. 1928

Inhaltsübersicht:

Einführung in die mathematische Behandlung naturwissenschaftlicher Fragen. Von Professor Dr. A. Walther, Darmstadt. — **Methoden der mikroskopischen Untersuchung: Allgemeine mikroskopische Optik.** Von Professor Dr. A. Köhler, Jena. — **Polarisationsmikroskopie.** Von Professor Dr. W. J. Schmidt, Gießen. — **Ultramikroskopie.** Von Privatdozent Dr. H. Zocher, Berlin. — **Allgemeine Mikrotechnik: Lebenduntersuchungen im auffallenden Licht.** Von Privatdozent Dr. P. Vonwiller, Zürich. — **Vitalfärbung.** Von Privatdozent Dr. P. Vonwiller, Zürich. — **Elektrohistologische Färbungsreaktionen.** Von Dr. R. Keller, Prag. — **Gewebezüchtung.** Von Professor Dr. G. Levi, Turin. — **Die Technik der Zelloperationen (Mikrurgie).** Von Professor Dr. T. Péterfi, Berlin. — **Die Herstellung mikroskopischer Dauerpräparate. Allgemeine Methodik der Fixierung, Einbettung und des Schneidens.** Von Professor Dr. G. C. Heringa, Amsterdam. — **Die Technik der deskriptiven Cytologie.** Von Privatdozent Dr. K. Bélaï, Berlin. — **Spezielle Mikrotechnik: Untersuchung der Protozoen.** Von Privatdozent Dr. K. Bélaï, Berlin. — **Pflanzliche Vitalfärbungen.** Von Professor Dr. E. Küster, Gießen. — **Botanische Dauerpräparate.** Von Oberstudiendirektor Dr. H. Schneider, Stralsund. — **Tierische Gewebe.** Von Professor Dr. B. Romeis, München. — **Histochemische Methoden.** Von Professor Dr. B. Romeis, München. — **Mikroskopischer Nachweis der Zellpigmente und Lipide in tierischen und menschlichen Geweben.** Von Privatdozent Dr. M. Schmidt mann, Leipzig. — **Allgemeine und spezielle Methodik der Histochemie.** Von Professor Dr. G. Klein, Wien. — **Methoden der beschreibenden Embryologie.** Von Professor Dr. E. Pernkopf, Wien. — **Technik der Herstellung anatomischer Präparate.** Von Professor Dr. E. Pernkopf, Wien. — **Mikrotechnik der Wirbellosen.** Von Professor Dr. J. v. Gelei, Szeged. — Sachverzeichnis.

Zweiter Band: Allgemeine Physiologie

Mit 358 Abbildungen. X, 1219 Seiten. 1928

Inhaltsübersicht:

Zoologische Musealtechnik. Von Professor Dr. C. Zimmer, Berlin. — **Botanische Museumskunde.** Von Professor Dr. J. Schiller, Wien. — **Anhang: Herbarpflanzen.** Von Konservator I. Dörfler, Wien. — **Das Sammeln zoologischer Untersuchungsobjekte.** Von Professor Dr. P. Schulze, Rostock. — **Das Halten und Züchten zoologischer Untersuchungsobjekte: 1. Süßwasser-Aquarien und Terrarien.** Von Professor Dr. L. Müller, München. 2. Meerwasser-Aquarien. Von W. B. Sachs, Berlin. 3. Insekten. Von Professor Dr. A. Hase, Berlin. **Anhang: Die Zucht der Lymantriidae und Saturnidae.** Von Dr. K. Pariser, Berlin. 4. **Haltung und Züchtung von Säugetieren zu wissenschaftlichen Versuchszwecken.** Von Professor Dr. H. Nachtshcim, Berlin. — **Das Halten und Züchten pflanzlicher Untersuchungsobjekte: 1. Kultur der Algen und Pilze.** Von Professor Dr. E. Küster, Gießen. 2. **Halten und Züchten höherer Pflanzen.** Von Professor Dr. F. Oehlkers, Tübingen. — **Methoden der Abbildung: 1. Photographie für naturwissenschaftliche Zwecke.** Von Professor Dr. H. Wachs, Rostock-Stettin. 2. **Mikrophotographie.** Von Professor Dr. B. Romeis, München. 3. **Kinematographie und Mikrokineematographie.** Von Dr. K. Höfer, Berlin. 4. **Zeichentechnik.** Von Privatdozent Dr. K. Bélaï, Berlin. — **Methoden der Vererbungslehre.** Von Professor Dr. Günther Just, Greifswald. — **Methoden der Entwicklungsmechanik: 1. Entwicklungsmechanik der Pflanzen.** Von Privatdozent Dr. A. Th. Czaja, Berlin. 2. **Entwicklungsmechanik der Tiere.** Von Privatdozent Dr. O. Mangold, Berlin. **Anhang: 1. Die Methoden der künstlichen Parthenogenese.** Von Privatdozent Dr. J. Runnström, Stockholm. 2. **Technisches über die Zellstimulation.** Von Professor Dr. M. Popoff, Sofia. — **Aseptische Operationstechnik.** Von Professor Dr. H. F. O. Haberland, Köln. — **Untersuchungsmethoden der allgemeinen Reizphysiologie und der Verhaltensforschung an Tieren.** Von Professor Dr. O. Koehler, Königsberg i. Pr. — **Physikalisch-chemische Arbeitsmethoden: 1. Methoden der Protoplasmaforschung.** Von Professor Dr. J. Spek, Heidelberg. 2. **Physikalisch-chemische Methoden in der Pflanzenphysiologie.** Von Professor Dr. E. G. Pringsheim, Prag. 3. **Elektrometrie.** Von Dr. G. Ettich, Berlin. — **Allgemeine Methoden des Stoff- und Energiewechsels: 1. Stoffwechsel der Zellen und Gewebe.** Von Dr. H. A. Krebs, Berlin. 2. **Der Stoffwechsel der Pflanzen.** Von Dr. O. Arnbeck, Berlin. 3. **Methoden zur Untersuchung des Stoff- und Energiewechsels der Tiere.** Von Privatdozent Dr. J. Hirsch, Berlin. **Anhang: Biologische Fachausdrücke in den vier Kongreß-Sprachen.** — Sachverzeichnis.

VERLAG VON JULIUS SPRINGER / BERLIN