

(Aus dem veterinär-pathologischen Institut der Universität Zürich
[Direktor: Prof. Dr. W. Frei].)

Untersuchungen über die Gewebsatmung bei infizierten Tieren.

Von

Dr. G. Schmid,

ehemaligen Oberassistenten.

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Juni 1931.)

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.
Literaturübersicht.
Messung der CO_2 -Produktion und des O_2 -Verbrauches.
Methodik.
Bestimmung der Fehlerbreite.
Temperaturverlauf bei normalen und infizierten Meerschweinchen.
Berechnung der Körperoberfläche.
Anlage der Versuche.
Der Verlauf des respiratorischen Quotienten.
Der O_2 -Verbrauch und die CO_2 -Produktion.
Die Bedeutung des respiratorischen Quotienten.
Vergleich der CO_2 -Gesamtproduktion und des O_2 -Gesamtverbrauches jedes Tieres
im gesunden und infizierten Zustand während der Versuchszeit.
Versuch zur variationsstatistischen Behandlung der O_2 - und CO_2 -Werte.
Die Mittelwerte und die Standardabweichungen.
Vergleich der Mittelwerte für CO_2 und O_2 bei malignem Ödem und Geflügelcholera.
Vergleich der Variationskoeffizienten für CO_2 und O_2 bei gesunden, mit malignem
Ödem und mit Geflügelcholera infizierten Tieren.
Der Zellstoffwechsel.
Eigene Untersuchungen mit der Methylenblaumethode nach *Thunberg*.
Der Katalasegehalt der Muskulatur.
Zusammenfassung.
Ergebnisse.
Neue Gesichtspunkte.
Schrifttum.

I. Teil.

Untersuchungen über den Gesamtgaswechsel von Meerschweinchen bei Infektion mit malignem Ödem und Geflügelcholera.

Die Überprüfung des neueren Schrifttums über anaerobe Gasbrand-
infektionen der Haustiere zeigt eine nahezu ausschließliche Bearbeitung

bestimmter Gebiete, wie der Symptomatologie, der pathologischen Anatomie, der Immunisierung, der Morphologie und der bakteriologischen Diagnose. Mit der Erreichung praktisch verwertbarer Ziele, vor allem in der Immunisierung und Diagnose, ist ein Zustand eingetreten, der vielleicht nicht ganz zu Unrecht als eine Stagnation der Anaerobenforschung bezeichnet werden darf.

Die Anregung zum Aufsuchen neuer Gesichtspunkte ist hervorgegangen aus dem Begriff der Anaerobie dieser Gruppe von Krankheitserregern. Die Bezeichnung leitet sich her aus der Erfahrung, daß diese Spaltpilzarten in künstlichen Nährböden nur unter Sauerstoffabschluß gedeihen. Die Gegenüberstellung der künstlichen mit den natürlichen Nährböden, dem Organismus des infizierten Tieres, ergibt eine offensichtliche Unstimmigkeit, da sich die Vermehrung der Gasbranderreger in zum Teil sehr gut durchbluteten Geweben, der Muskulatur und dem intermuskulären Bindegewebe vollzieht, wo sicher ein großes Angebot von Sauerstoff vorhanden ist.

Wenn die anaeroben Gasbranderreger im infizierten Tier bei Sauerstoffzutritt wachsen können, ist es nicht unwahrscheinlich, daß dasselbe auch auf künstlichen Nährböden erreicht werden kann.

Damit ist bereits der Weg angedeutet, auf dem neue Ergebnisse zu erwarten sind. Die weitere Forschung in dieser Richtung wird sich zu befassen haben

1. mit dem infizierten Tier und
2. mit dem Infektionserreger.

Nachdem die physiologische Chemie eine Reihe von Ab- und Umbauvorgängen von Kohlehydraten, Lipoiden und Eiweiß klar gelegt hat und über den fermentativen Mechanismus dieser Vorgänge experimentell gestützte Theorien vorliegen, ist es gegeben, diese Kenntnisse auf den Stoffwechsel der mit Anaeroben infizierten Versuchstiere und die anaeroben Gasbranderreger selber anzuwenden oder Beziehungen zu neuen, vielleicht spezifischen Stoffwechselvorgängen aufzusuchen.

Unter den physiologisch-chemischen Methoden nimmt die Untersuchung des Gasstoffwechsels eine besondere Stelle ein. Beim Menschen hat die Bestimmung des Gasstoffwechsels ausgedehnte Anwendung gefunden in der Ernährungslehre, bei bösartigen Gewächsen, innersekretorischen Störungen und einer Reihe von Krankheiten verschiedener Art. Im Tierversuch wurde hauptsächlich der Einfluß von Arzneimitteln auf den respiratorischen Stoffwechsel geprüft. Über weitere Untersuchungen in dieser Richtung an kranken Tieren liegen nur ganz wenige Angaben vor.

In der folgenden Darstellung des Schrifttums sind nur diejenigen Arbeiten berücksichtigt, die sich mit Verbindungen oder Umständen befassen, die im Organismus im Verlaufe der Infektion eine quantitative

oder qualitative Veränderung erfahren können bzw. deren quantitative Veränderungen den Eintritt und den Verlauf der Infektion zu ändern imstande sind. Hierher gehören Schwankungen in der Menge und Zusammensetzung der Nahrung, in der chemischen Zusammensetzung des Organismus, besonders in bezug auf Vitamine und Hormone, sowie Veränderungen im Verlauf der Abbaustufe (Zersetzungsstufe von Eiweiß, Lipoiden und Kohlehydraten).

Sicher wird eine im Verlauf einer Infektion örtlich oder allgemein eintretende Änderung der Wasserstoffionenkonzentration den Infektionsverlauf beeinflussen. Ebenso gilt dies von Wirkungen der Spaltpilze auf wichtige Organe, z. B. Schilddrüse, Hypophyse, Nebennieren, Pankreas, Leber, Keimdrüsen, Reticuloendothel. Die Degeneration der Leber ist wohl nicht gleichgültig für den Ablauf der Krankheit, ebenso andere Wirkungen auf Organe, die durch Spaltpilzgifte, auch wenn sie sich mikroskopisch nicht für Degeneration oder Nekrose kundgeben. Die Veränderungen des vegetativen Nervensystems, welche im Verlauf einer Infektion erscheinen, müssen ebenfalls von Bedeutung sein für den weiteren Gang der Krankheit, da die chemische Zusammensetzung des Gewebes und die Hormonbildung, sowie insbesondere die Abwehrfunktionen vom vegetativen Nervensystem beherrscht werden. Alle diese Umstände werden vermutlich einen Einfluß auf den Gasstoffwechsel ausüben.

Säuren und Salze.

Parenteral zugeführte Elektrolyte bewirkten bei mit verschiedenen Krankheiten behafteten Menschen eine bessere Ausnützung des mit der eingeatmeten Luft angebotenen Sauerstoffes, absolute und relative Verminderung der CO_2 -Abgabe, geringe Herabsetzung des respiratorischen Quotienten und eine Änderung des Atemvolumens pro Minute, die mit der Veränderung der CO_2 -Abgabe parallel geht (*Arnoldi und Ferber*). Die Aufnahme und Abgabe der Atemgase ist — wie aus den Beobachtungen der beiden Verfasser hervorgeht — nicht nur von dem jeweiligen Hämoglobingehalt des Blutes, sondern auch von dem Verhalten seiner Elektrolyte abhängig.

In Übereinstimmung damit stehen die Befunde *Waldbotts*, der bei Zufuhr von HCl , H_3PO_4 , NaCl , Na_2HPO_4 in Blutadern regelmäßig eine Steigerung der O_2 -Aufnahme feststellen konnte. Die Verabreichung von 0,1%iger NaCl -Lösung (*Baer*) unter die Haut ergab dagegen keine Gasstoffwechselsteigerungen.

Weitere Untersuchungen von *Löwy* und *Münzer* beziehen sich auf mit Säure vergiftete Kaninchen. Trotz künstlicher Hochhaltung der Körpertemperatur konnte ein Absinken des Gaswechsels um 45–47% festgestellt werden.

Über die Wirkung der Blausäure liegt je eine Mitteilung von *Heß* und *Messerle* vor, wonach bei Tauben eine Herabsetzung des Gaswechsels eintrat, der anfangs rasch und dann langsamer bis auf die Hälfte des Ausgangswertes absank. Nach Unterbindung der HCN -Zufuhr stieg die CO_2 -Ausscheidung wieder an, ohne jedoch den Anfangswert wieder zu erreichen.

Ernährung.

Die sehr zahlreichen Untersuchungen über die Stoffwechselbilanz fallen für unsere Untersuchungen nicht in Betracht, da sie sich ausschließlich auf normale Menschen

und Tiere beziehen und zu einem ganz anderen Zweck durchgeführt wurden, als es in der vorliegenden Arbeit geschieht. Dagegen erheischen Beachtung Arbeiten über den Einfluß der salz- und lipoidfreien Nahrung auf den Gaswechsel bei Ratten von *Nakayama*. Bei lang andauernder derartiger Ernährung findet eine merkbliche Herabsetzung des O_2 -Verbrauches statt, wobei der respiratorische Quotient konstant bleibt. Von den beiden Faktoren Salz- und Lipoidmangel spielt der Salz- und Lipoidmangel die größere Rolle. Es gelingt bei Fortdauer der Lipoidfreiheit der Nahrung durch Zusatz der Salze wiederum eine Erhöhung des O_2 -Verbrauches zu erzielen.

Unter dem Einfluß des Kalkmangels konnte *Pedotti* an Ratten (mit der Methode nach *Haldane*) eine erhebliche Senkung des respiratorischen Grundumsatzes feststellen, der bis 30% betrug, d. h. ungefähr so groß wie bei Thyreoidektomie.

Kartaschewsky, *Tanaka*, *Shizuo*, *Nasaharon Endo* und *Kinoschita Ryojym* berichten übereinstimmend, daß der Gaswechsel im Verlauf der Beriberikrankheit um 50% zurückgeht, wobei die Kohlendioxydausscheidung stärker sinkt als der Sauerstoffverbrauch; der respiratorische Quotient sinkt von 0,97 bei normalen Tieren auf 0,85–0,70 herunter.

W. R. Heß fand in Versuchen mit m-Dinitrobenzol im Organbrei eine Herabsetzung der Atmungsintensität auf die Hälfte gegenüber gesunden Tieren.

Abderhalden, *Freudenberg* und *György* (angeführt nach *Thannhauser*) konnten gleichfalls durch Untersuchung der Gewebsatmung eine Verminderung der Atmungsvorgänge nachweisen.

Zu diesen Angaben stehen in schroffem Gegensatz die Befunde von *Lawrow* und *Matzko*. Auf Grund von Versuchen an 2 Hühnern kommen sie zum Schluß, daß sich der Gasstoffwechsel ungeachtet des Auftretens von Avitaminoseerscheinungen auf der gleichen Höhe hält wie bei vollwertigem Futter; erst bei andauerndem Hungern nahm der Gaswechsel zusehends ab.

Einer Arbeit von *N. Jarussowa* ist zu entnehmen, daß bei experimentellem Skorbut der Meerschweinchen „bei einseitiger Haferfütterung in der Periode der Abnahme des Appetits zum Hafer der Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxydausscheidung sinken, wobei letztere in einem bedeutend stärkeren Grade abnimmt“.

Über Versuche mit rachitischen Hühnern liegen Ergebnisse von *Baldwin*, *Nelson* und *McDonald* vor, die mit einem veränderten Respirationscalorimeter nach *Haldane* die respiratorischen Quotienten von Normaltieren (0,84–1,00) auf 0,70 herabgesetzt sahen. Leider sind in dem Bericht keine absoluten Werte angegeben.

Über den Einfluß oral oder parenteral verabreichter Aminosäuren beim Hund besteht nach *Krzywanek* nur ein Gradunterschied. Alanin ergab per os in Mengen von 6,5–10 g eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs um 20–61%; 6,5 g in Blutadern eingeführt, ergab eine Steigerung von 99%.

Nach Beibringung von Glykokoll in Blutadern traten gleichfalls Steigerungen von 70–107% des Sauerstoffumsatzes ein.

Die Gruppe der Sympathicus- und Parasympathicusreizmittel untersuchten *Klein* und *Weiß* (Adrenalin) bei hungrigen Kaninchen, *Abelin* an Ratten.

Für Adrenalin wurde in den Untersuchungen von *Klein* und *Weiß* nach Zufuhr unter die Haut in Urethannarkose ein Absinken des Gaswechsels gefunden, während dieser beim nicht narkotisierten Tier anstieg. *Abelin* beobachtete eine Zunahme der Kohlensäureausscheidung um 90% und der Sauerstoffaufnahme um 83%.

Tyramin brachte eine Vermehrung der Kohlensäureabgabe um 16–26% und der Sauerstoffaufnahme um 11–26% hervor. Für Cholinbromid fand er die Werte 19% bzw. 14,3%. Pilocarpin verursachte eine Erhöhung des Gaswechsels um 10%; Atropin dagegen eine Steigerung von 35–45%.

Auf die Verabreichung von Acetylcholin folgte eine Abnahme des Gaswechsels; Histamin war ohne Einfluß. Über den Einfluß einer Reihe von zentral erregenden Mitteln beim Menschen unterrichten die Untersuchungen von *Schoen* und *Kaubisch*.

Camphogen (wasserlöslich) bewirkte in 4 Fällen Steigerungen des Sauerstoffverbrauchs von 6, 9, 18 und 22%, 10 Minuten bis $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Einspritzung. Die Kohlensäureausscheidung blieb dabei hinter dem Sauerstoffverbrauch zurück, was das Sinken des respiratorischen Quotienten zur Folge hatte.

Rydin Hokan berichtet endlich über Decholin Riedel, ein verhältnismäßig harmloses Cholagogum, das bei enteraler und parenteraler Zufuhr bei weißen Ratten Stoffwechselsteigerungen um 12% hervorbrachte; die Steigerung wird auf vermehrte Lebertätigkeit zurückgeführt.

Inkrete.

Schilddrüse. Das Schilddrüsenhormon läßt sich charakterisieren durch die Wirkung auf die Gesamtheit der Verbrennungsvorgänge und die Wirkung auf den Wasserwechsel zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit (*Thannhauser*). Die Beziehungen zwischen den endokrinen Leistungen und dem Grundumsatz sind erstmals durch Beobachtungen von *Fr. Müller* an Basedowkranken aufgedeckt worden. Er erkannte, daß bei der Hyperfunktion der Schilddrüse die Zersetzungsvorgänge gesteigert sind. *Magnus-Levy*, *Jaguttis*, *Plaut*, sowie eine große Zahl von Nachuntersuchern bestätigen in der Folge durch Atmungsversuche, daß bei Hyperthyreose der Grundumsatz um ein Vielfaches gesteigert sei (100% und mehr). Es bleibt also unabhängig von Nahrungszufuhr oder Hunger die Gasstoffwechselsteigerung bestehen.

In Übereinstimmung damit stehen die Befunde von *Hagenbach* und *Nager*, die nach Strumaoperation eine Verminderung des Grundumsatzes um 30% feststellen konnten. *Magnus-Levy*, *Plaut* u. a. fanden ferner bei thyreogener Fettsucht und Myxödem eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauchs bis zu 50%.

Hypophyse. Die physiologischen Funktionen der Hypophyse sind infolge ihres anatomisch verwickelten Aufbaues keineswegs durchsichtig. *Biedl* tritt für 3 anatomisch und funktionell verschiedene Teile ein. Diese Verhältnisse erschweren einerseits die gesonderte Hervorbringung von Ausfallserscheinungen, andererseits hält es schwer, aus dem verhältnismäßig kleinen Organ Extrakte zu gewinnen, die ausschließlich einem Funktionsbereich zugehören. Es ist daher leicht verständlich, daß die Untersuchungen über die Hypophysenfunktionen, einschließlich des Gasstoffwechsels, widersprechend sind; dies gilt besonders für Tierversuche, bei denen die Hypophyse teilweise oder ganz herausgenommen wurde. Untersucher wie *Narbut*, *Cushing*, *Aschner*, *Porges*, *Benedict*, *Homanns* (angeführt nach *Thannhauser*) beobachteten ein Sinken des respiratorischen Stoffwechsels nach der Operation, auch dann wenn angenommen werden konnte, daß nur der Vorderlappen entfernt wurde.

Reiß und *Winter* konnten indessen durch Einspritzung von Hypophysenvorderlappenhormon beim Kaninchen in Urethannarkose keine Beeinflussung des respiratorischen Quotienten feststellen. *Bernstein*, *Falta*, *Kestner* (angeführt nach *Thannhauser*) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Die Beobachtungen von *Nonnenbruch* und *Plaut*, *Herzfeld* und *Frieder* an kranken Menschen mit Hypophysengewebe und Dystrophia adiposogenitalis, hypophysärer Kachexie, wo Senkungen des Grundumsatzes von 17–24% gefunden wurden, sind durchaus nicht eindeutig, weil es sich sehr häufig um eine komplexe Erscheinung handelt (Mitbeteiligung von Keimdrüsen und Schilddrüse). Jedenfalls wurde bei anderen Kranken mit anatomischen Veränderungen der Hypophyse, die abnormen Fettansatz zeigen, der Grundumsatz normal gefunden (*Junghänel*, *Snell*, *Ford*, *Rowntree*).

Geschlechtsdrüsen. Die Wirkung des Keimdrüseninkretes auf den Gasstoffwechsel ist umstritten. *Thannhauser* führt sowohl Verfasser an, die nach der Kastration ein Sinken des Grundumsatzes sahen, als auch solche, die keine Veränderung fanden. Jedenfalls liegen die Ausschläge der ersten Gruppe in der + und —

Variantenbreite. Hierbei ist zu bedenken, daß die Verhältnisse nicht bei allen Tierarten einheitlich zu sein brauchen. Weiter ist zu beachten, daß solche Untersuchungen eine genügend lange Zeitspanne umfassen sollen nach der Operation. Dieser Forderung kommen die im folgenden angeführten Arbeiten entgegen.

Ptaszek gibt an, daß bei einer Hündin gleich nach der Operation der Stoffwechsel sank, um aber wieder anzusteigen und erst nachträglich auf einer etwas geringeren Höhe als normal endgültig stabil zu werden. Die dauernde Senkung stellte sich bei der Hündin rascher ein als beim Hunde.

Bacq kommt bei seinen Untersuchungen über den Einfluß der Keimdrüsen bei geschlechtstüchtigen männlichen und weiblichen Kaninchen zum Ergebnis, daß weder beim weiblichen noch beim männlichen Kaninchen die Kastration eine Herabsetzung der Werte des respiratorischen Gaswechsels bewirkt. Es geht aus der Arbeit nicht hervor, wie lange der Verfasser die Tiere nach der Kastration untersuchte. Jedenfalls kam *Tsubura* zu einem anderen Ergebnis insofern, als er erst einen Monat nach der Kastration eine Senkung des Gasstoffwechsels zu verzeichnen hat, die 58 Tage nach der Operation 18,5% betrug.

Ähnlich reagierten die Kaninchen auf Samenstrangunterbindung, indem die Verminderung des Gaswechsels erst mehrere Monate darauf eintrat. Während der Brunst trat keine Erhöhung, sondern eher eine geringe Senkung des Gaswechsels ein.

Nebennieren. *V. Arbay* entfernte bei Ratten die Nebennieren. Bis zum 6. Tag post op. war eine Senkung des Gasstoffwechsels um 26,5% festzustellen; 18 Tage nach dem Eingriff hatte die Depression wieder normalen Verhältnissen Platz gemacht. Von Hunden wissen wir, daß sie nach dieser Operation unfehlbar zugrunde gehen (*Biedl, Kisch*); es scheinen also auch bei diesem Organ nicht für alle Tierarten dieselben Verhältnisse vorzuliegen.

Bösartige Gewächse. Gaswechseluntersuchungen bei krebserkrankten Menschen liegen vor von *Briek* und *Mulholland*, sowie von *Lourot* und *Gänßler*, die alle Grundumsatzsteigerungen zu verzeichnen hatten.

Ein Vergleich der Entfärbungszeiten von Methylenblau von *Fleisch* bei normalem, nicht ausgewaschenem Muskel- und bei Sarkomgewebe ergab, daß bei letzterem die Entfärbung stark verzögert war.

Organkrankheiten. *Grafe* fand bei Lebercirrhose ohne Milzschwellung eine geringe Senkung des Grundumsatzes, während *Aub* und *Means* in Fällen von Lebercirrhose, Gallenwegcarcinom, Icterus catarrhalis, Gallensteinen keine Werte außerhalb des Bereichs des Normalen festzustellen vermochten.

Dürr bestimmte die Steigerung des Grundumsatzes bei akuter Glomerulonephritis zu 133%, in chronischen Fällen waren die Werte dagegen normal oder geringgradig erniedrigt. Derselbe Verfasser untersuchte die Gaswechselverhältnisse bei Hautkrankheiten (Acne, Psoriasis) ohne wesentliche Veränderungen gegenüber den Normalwerten zu finden. Es scheint, daß bei Organkrankheiten die Untersuchung der Schnitstatmung ungleich sicherere Ergebnisse verspricht.

Blutkrankheiten und Entmilzung. Die Gaswechselbestimmungen bei dieser Gruppe von Krankheiten nehmen im Schrifttum einen ziemlich breiten Raum ein. *Strieck, Stüber, Graßheim, Bliß* u. a. geben bei Anaemia perniciosa, Leukämie, Polycytämie durchwegs Grundumsatzsteigerungen bis um 60% an. Eine Reihe von Fällen mit Splenomegalie ergab gleichfalls Steigerungen bis um 43%. Bei diesen Krankheiten dürfte allerdings ein Teil der Erhöhung auf Rechnung der Atmung der in vermehrtem Maße neugebildeten jungen Blutzellen zu suchen sein, die eine bedeutend höhere Sauerstoffzehrung aufweisen als kernlose rote Blutzellen.

Über die Wirkung der Entmilzung in respiratorischer Hinsicht liegt eine Arbeit von *Peracchia* beim Hund, sowie von *Takahashi* bei Ratten vor. *Peracchia* beobachtete bei jungen Hunden nach Milzentfernung eine Grundumsatzerhöhung von 20–25%, die im Verlauf von 35–40 Tagen langsam wieder abnahm. Bei älteren Hunden ergab die Entmilzung nur Erhöhungen von 10–12%. *Takahashi* fand

dagegen bei Ratten in der Mehrzahl der Fälle eine Herabsetzung des respiratorischen Grundumsatzes nach Entmilzung.

Fieber. Temperaturerhöhung des Organismus, sei sie durch Störungen des Wärmezentrums oder durch Wärmezufuhr von außen bedingt, führt zu Steigerung der Stoffwechselvorgänge.

May, Nebeltau, Krehl, Matthes, Stähelin und viele Untersucher konnten den sicheren Nachweis liefern, daß das beim Tier experimentell erzeugte Fieber mit einer Stoffwechselsteigerung einhergeht. Diesbezügliche Untersuchungen beim Menschen stammen von *Leyden, Liebermeister, Kraus*. Die Steigerung der Brennvorgänge beträgt im Durchschnitt 20–30%, kann aber noch beträchtlich höher liegen. Der respiratorische Quotient bleibt normal, d. h. der Steigerung des Sauerstoffverbrauchs entspricht eine gleichsinnige Erhöhung der Kohlensäureabgabe.

Infektionen. Klinische Beobachtungen aus älterer Zeit ließen es als wahrscheinlich annehmen, daß bei Infektionskrankheiten schon im fieberfreien Inkubationsstadium Stoffwechselerhöhungen vorhanden sein können. Wie weiter vorn ausgeführt wurde, wirkt beim Fieber häufig schon die Temperaturerhöhung an sich steigernd auf den Stoffwechsel. Es wurden daher vorwiegend die Gasstoffwechselverhältnisse bei Infektionskrankheiten untersucht, die entweder zeitweise oder ganz fieberlos verlaufen.

Grafe hat in langfristigen Versuchen an fieberfreien Tuberkulösen den reinen Einfluß der Infektion auf den Stoffwechsel zu ergründen gesucht. Er fand in der Mehrzahl der Fälle Steigerungen von 20–30%.

Weitere Beobachtungen dieser Art von *Roth* und *Ziegler*, *Winternitz* und *Grafe* (angeführt nach *Roth*) haben ergeben, daß die Grundumsatzwerte bei der Tuberkulose bedeutend schwanken. Die Umsatzsteigerung wurde bei einer gewissen Zahl fieberloser Phthisen vermißt. Bei fieberhafter Tuberkulose stiegen die Werte über 50–70% des normalen Sauerstoffverbrauchs. Die Unmöglichkeit beim Menschen den Gasstoffwechsel während der Inkubation zu untersuchen, da die Kranken erst nach Auftreten des Fiebers sich zur Behandlung melden, bewogen *Fischer* und *Frommel* bei Kaninchen durch Einverleibung eines virulenten Tuberkulosestammes vom Meerschweinchen in Blutadern eine experimentelle Tuberkulose zu erzeugen. Die Inkubationszeit betrug je nach der einverleibten Kulturmenge 5–14 Tage, darauf folgte ein plötzlicher Temperaturanstieg, dem einige Tage später die allgemeinen Erscheinungen, wie Abnahme der Nahrungsaufnahme, Abmagerung und gegen das Ende Atemnot folgten. Die Sauerstoffaufnahme wurde als Maß der Stoffwechselschwankungen verwendet, jeweils nach 12stündigem Hungern unter einer im übrigen gleichförmigen Ernährung. Die bemerkenswerten Untersuchungen haben ergeben, daß schon 1–2 Tage nach der Infektion ein Anstieg des Sauerstoffverbrauchs bis um 50% auftritt, in der Regel ohne daß die Erscheinung mit einer Temperatursteigerung begleitet wäre. Durch weitere Beobachtungen nach Ausbruch der Krankheit wurde gefunden, daß sowohl vor, mit oder kurz nach Ausbruch des Fiebers die Sauerstoffverbrauchskurve eine aufsteigende Zacke aufwies. Danach anschließend konnte zwischen Körpertemperatur und Sauerstoffverbrauch keine Parallelität festgestellt werden; im Gegenteil, bei aufsteigender Temperaturkurve sank der Sauerstoffverbrauch oder blieb normal und umgekehrt.

Geßler fand bei 7 Fällen von fieberfreier Herzklappenentzündung Grundumsatzsteigerungen um 7–43%.

Strieck und *Wilson* beobachteten bei fieberlosem Erysipel am Arm eine Grundumsatzerhöhung um 21,1%, bei einer nervösen Magenstörung mit Angina vor dem Temperaturanstieg eine Steigerung von 24%. Dieselben Forscher erbrachten in der *Grafeschen* Klinik (angeführt nach *Thannhauser*) den Nachweis, daß bei künstlicher Malariainfektion des Menschen eine deutliche Steigerung des Gesamtstoffwechsels beobachtet werden kann während des fieberfreien Inkubationsstadiums. *Balm* und *Langhans* konnten diese Ergebnisse bestätigen.

Überaus spärlich sind die Gaswechseluntersuchungen bei infizierten Tieren. Diese Untersuchungen hätten sich zu befassen mit Protozoen- und bakteriellen Infektionen. Eine weitere Arbeit aus diesem Gebiet, neben denjenigen von *Fischer* und *Frommel*, stammt von *v. Fenyvessy* über die Bedeutung der Infektion mit Trypanosomen für den Stoffwechsel des Wirtstieres. Ratten, die mit *Tryp. equiperdum* infiziert waren, zeigten bei gleichbleibendem respiratorischen Quotienten eine von 850—870 auf 970—1167 gesteigerte Calorienbildung, wobei gleichzeitig ein Absinken des Blutzuckers bis auf $\frac{1}{10}$ der normalen Werte beobachtet wurde.

Eine der ersten Arbeiten über den Gaswechsel von überlebender, entzündeter Haut stammt von *Geßler*. Durch Einspritzung von 0,1—0,2 g Senföl oder 0,5 g Ameisensäure unter die Haut wurde in 6 Versuchen bei Schweinen eine Hautentzündung hervorgerufen. Mit Hautmengen von 100—200 mg wurde im Barcroftapparat der O_2 -Verbrauch gemessen und auf den N-Gehalt der Gewebstücke bezogen. Das entzündete Hautgewebe zeigte einen um 36—77% erhöhten O_2 -Verbrauch gegenüber gesunder Haut.

Es dürfte aufgefallen sein, daß in dem über Untersuchungen bei Krankheiten angeführten Schrifttum meist nur die Rede ist von Veränderungen in der absoluten Höhe des Stoffwechsels und des Sauerstoffverbrauchs. Weiterhin ist festzustellen, daß es sich ausnahmslos um Infektionen mit sog. aeroben Erregern handelt.

In den im folgenden beschriebenen Untersuchungen wurde Wert darauf gelegt, nicht nur die Verschiebungen des Gesamtstoffwechsels zu verzeichnen, sondern auch Veränderungen im Verhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung festzulegen bei Infektionen mit anaeroben Krankheitserregern unter Benützung einer aeroben Kontrolle.

Es ist auffällig, daß im Organismus, sogar in ein und demselben Organ obligat aerobe und anaerobe Mikroorganismen gedeihen können. So lebt der obligat aerobe Tuberkelbacillus in Lunge, Leber, Gehirn, Nieren, sogar im Knochen, wo doch wenig Flüssigkeitswechsel und wahrscheinlich auch wenig Sauerstoff ist; der obligat aerobe Milzbrandbacillus findet sich in sämtlichen Organen, allerdings zur Hauptsache im sauerstoffreichen Blut. Der obligat anaerobe Tetanusbacillus kann sich unter gewissen Voraussetzungen in einer Hautwunde festsetzen und seine biologischen Funktionen ausüben, trotzdem er sich in der Nähe der Luft befindet. Der anaerobe Rauschbrandbacillus und der Pararauschbrandbacillus leben im gut durchbluteten intermuskulären Bindegewebe unter guter Blutversorgung und im Unterhautgewebe, wo der Sauerstoffzutritt weder von außen noch von innen von den Capillaren her groß sein kann. Man hat den Eindruck, daß im Organismus gewisse gleichmachende Neigungen bestehen, die sowohl den aeroben wie den anaeroben Mikroorganismen die Vermehrung erlauben. Immerhin legt die strenge Anaerobie der Gasbranderreger die Frage nahe, ob sie nicht das Substrat, d. h. das lebende Gewebe zu ihren Gunsten umändern und bei dieser Gelegenheit natürlich schädigen, gerade so gut wie die obligaten Aeroben im Gewebe günstige Bedingungen

für ihr Dasein schaffen, und es wäre denkbar, daß diese beiden mit Bezug auf das Verhalten gegenüber freiem Sauerstoff so wesensverschiedenen Spaltpilzgruppen auch das Gewebe für sich charakteristisch herrichten und zwar besonders mit Bezug auf dessen Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung, also mit Bezug auf dessen Atmung. Aus diesem Grunde müßte eine Untersuchung des Gaswechsels anaerob infizierter Tiere verglichen mit demjenigen aerob infizierter von Interesse sein.

1. Messung der Kohlensäurebildung und des Sauerstoffverbrauches infizierter und nicht infizierter Tiere.

Methodik.

Am geeignetsten und einfachsten erschien uns die Methode nach *Haldane* (angeführt nach *Krauß*), die ein offenes System darstellt. *Loening* arbeitete nach dieser Methode mit Meerschweinchen zur Untersuchung des Gaswechsels im anaphylaktischen Shock.

Zimmerluft wird mittels einer Wasserstrahlpumpe durch das gesamte System hindurchgesaugt. Die eintretende Luft durchläuft zuerst eine Gasuhr, die zur Prüfung der Ventilationsgeschwindigkeit dient; darauf durchströmt sie drei Flaschen mit je 1 l Kalilauge zur Absorption der vorhandenen Kohlensäure und zwei Flaschen mit Schwefelsäure zur Trocknung. Nun folgt das Tierkastensystem, bestehend aus einem zylindrischen Glasgehäuse, das so bemessen ist, daß ein Meerschweinchen von 5–600 g soweit Platz darin findet, daß es nicht beeengt ist, sich aber nicht drehen kann. Das Vorder- und Hinterende ist mit je einem zweifach durchbohrten Gummistopfen unter Dichtung mit etwas Vaseline oder Glycerin abgeschlossen; die eine Öffnung dient als Luftgang, die andere als Thermometerbehälter zur Messung der Temperatur der ein- und austretenden Luft. Dem Tiergefäß ist eine Flasche vorgeschaltet zur Anfeuchtung der Luft, bevor sie zur Atmung in das Tier gelangt. Nach *Murschhausen* und *Hidding* (angeführt nach *Oppenheimer*) wurde beim Meerschweinchen in trockener Luft bei drei von vier Tieren eine höhere Kohlensäureausscheidung festgestellt als bei einem Tier, das in wasserdampfhaltiger Luft atmete. In drei nachgeschalteten Gefäßen, die mit Schwefelsäure und Bimsstein beschickt sind, wird der zugebrachte und der von dem Tier gebildete Wasserdampf einschließlich der verdunsteten Harn- und Kotfeuchtigkeit aufgefangen: die Wassermenge im „Tiersystem“ bleibt also beständig. Die von dem Tier gebildete Kohlensäure tritt dann durch drei *Woulfsche* Zweisalsflaschen mit je 2 kg angefeuchtetem Natronkalk, denen eine mit konzentrierter Schwefelsäure und Bimsstein beschickte Flasche nachgeschaltet ist, in welcher der aus dem Natronkalk entweichende Wasserdampf aufgefangen wird.

Die Kohlensäurebildung wird durch Wägung des Absorptionssystems bestimmt, die Menge des verbrauchten Sauerstoffes berechnet nach der Formel
Gewicht des Sauerstoffes = Endgewicht des Tiersystems + Gewicht des produzierten Kohlendioxydes – Anfangsgewicht des Tiersystems.

Die Prüfung auf Dichte erfolgte durch Herstellung eines mäßigen Vakuums (etwa 8 mm Quecksilber Unterdruck), welches 12 Stunden gehalten wurde.

Als Versuchstiere dienten männliche Meerschweinchen von 300–600 g Gewicht. Das Futter bestand aus Weizenmehl und Kleemehl zu gleichen Teilen, sowie Trinkwasser (angeführt nach *Ghoneim*). Da das Meerschweinchen für Vitamin-C-Mangel sehr empfindlich ist, mußte den im Versuch stehenden Tieren täglich einige Tropfen Zitronensaft mit einer Pipette verabreicht werden. Anscheinend erhielten trotzdem nicht alle Tiere die genügende Vitamin-c-Menge, so daß, wenn diese Kost länger als eine Woche verabreicht wurde, Abmagerung eintrat. Die Versuche 6 und 8

leiden offenbar unter diesem Umstand. Die Tiere erhielten täglich etwa 40 g dieser Mischung vorgesetzt, von der sie nach Belieben aufnehmen konnten und die nach 24 Stunden nahezu aufgezehrt war. Die Bestimmung der Menge der Futterraufnahme war nicht nötig, da es uns darauf ankam, für die Tiere qualitativ annähernd gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen. Es ist aufgefallen, daß Tiere von 500 bis 600 g Körpergewicht die Versuche und das Futter besser ertrugen als leichtere Tiere.

Jedes Meerschweinchen wurde im gesunden Zustand während 10–12 Stunden auf seinen Gaswechsel untersucht in der Weise, daß es mit kurzen Pausen, während denen die Wägungen durchgeführt wurden, Zeiträume von 2–5 Stunden im Respirationsapparat verbrachte. Dadurch ist es möglich, den Gaswechsel während

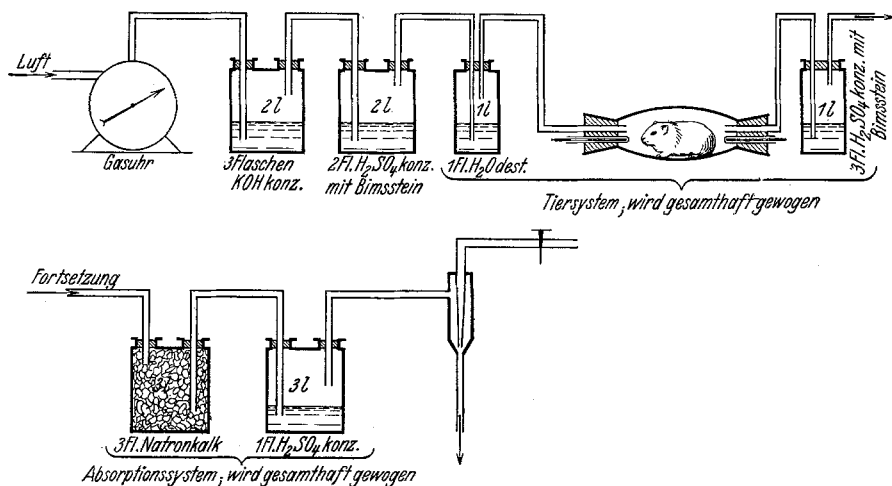


Abb. 1. Schema des Respirationsapparates. Nach Haldane.

der verschiedenen Zeiten der Untersuchung fortlaufend zu verfolgen. An den Tagen, in denen ein Tier im Versuch stand, erhielt es etwa 12 Stunden vor dem Versuch und während des Versuchs kein Futter, um vergleichbare Verhältnisse mit dem Gaswechsel im infizierten Zustand zu schaffen, wo die Nahrung verweigert wird. Durch Einverleibung sehr virulenter Keime in mäßigen Gaben kam eine Inkubationszeit von nur 2–3 Stunden in Betracht.

Es wurde darauf geachtet, daß der Vorversuch (im gesunden Zustand) ungefähr von gleicher Dauer war wie der Hauptversuch (im infizierten Zustand). Durch fortgesetzte Meerschweinchenpassagen konnte für das letzte Drittel der Versuche ein Stamm von malignem Ödem verwendet werden, der ziemlich konstant innert 8–10 Stunden ein Meerschweinchen tötete. Die Infektion mit malignem Ödem geschah in die Muskulatur, mit Geflügelcholera in die Bauchhöhle. Die Notwendigkeit, jedes Tier durch den Vorversuch gehen zu lassen, ergab sich daraus, daß beim Meerschweinchen der Gas- und namentlich Kohlensäurewechsel mengenmäßig anscheinend in ziemlich weiten Grenzen schwankt. Als Erklärung dafür scheint seine leichte Erregbarkeit und seine im Verhältnis zum Gewicht große Körperoberfläche in der Hauptsache auszureichen.

Die Variationsbreite der Mengen gebildeter Kohlensäure berechnet auf den Quadratmeter Körperoberfläche und Stunde in den Kettner'schen Versuchen erstreckt

sich von 11,1—16,6 g; bei den eigenen Versuchen an normalen Meerschweinchen von 15,2—30 g. Die von *Loening* angegebenen Werte stimmen indessen mit den von mir gefundenen sehr gut überein. Der Unterschied gegenüber *Kettner* dürfte einerseits zusammenhängen mit der kurzen Dauer meiner Versuche (*Kettners* Versuche dauerten je 24 Stunden), andererseits mit der Berechnung der Körperoberfläche, die bei *Kettner* durch Ausspannen und Ausmessen des eben abgezogenen Felles bewerkstelligt wurde, während die Körperoberfläche in den eigenen Versuchen nach der Formel von *Meeh* aus dem Körpergewicht berechnet wurde.

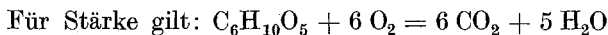
Der Gaswechsel der Säugetiere besteht in der Aufnahme von Sauerstoff und — abgesehen von den Wiederkäuern, wo außerdem noch Methan entsteht infolge Rülpsen — in der Abgabe von Kohlensäure. Die Wege, auf denen der Austausch erfolgt, sind die Lungen und die Körperoberfläche. Unsere Versuchsanordnung bestimmt die auf beiden Wegen ausgetauschten Gase im ganzen, wobei bekannt ist, daß der Hautgaswechsel nur $\frac{1}{2}$ —1% des gesamten Gasstoffwechsels ausmacht.

Gemeinhin wird in der Physiologie das Verhältnis der Volumina der in der Zeiteinheit abgegebenen Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff oder das Gewicht des Sauerstoffanteiles der in der Zeiteinheit abgegebenen Kohlensäure zum Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes als respiratorischer Quotient bezeichnet. In dieser Arbeit erfolgte die Berechnung nach der letzteren Art, da sämtliche Werte durch Wägung gewonnen bzw. berechnet wurden.

Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$\frac{\text{Kohlensäuregewicht}}{\text{Sauerstoffgewicht}} \cdot 0,727 = \text{respiratorischer Quotient.}$$

Der konstante Koeffizient 0,727 wird gemäß folgender Überlegung erhalten:



Der respiratorische Quotient beträgt 1; demnach ist

$$\frac{1 \text{ Vol. Kohlensäure}}{1 \text{ Vol Sauerstoff}} = 1$$

ferner

$$\frac{1 \text{ Mol (44 g) Kohlensäure}}{1 \text{ Mol (32 g) Sauerstoff}} \cdot x = 1 \cdot X = 0,727.$$

Unsere Gaswechselversuche stehen alle unter den Bedingungen des ersten Hungertages. Die Unterschiede, die sich im Gaswechsel des Tieres im gesunden und infizierten Zustand ergeben, dürften — da sich die übrigen äußeren Faktoren wohl annähernd gleich bleiben — als Wirkung der Infektion auf den Organismus gewertet werden.

2. Die Fehlerbreite der Kohlensäure und der Sauerstoffbestimmungen bei Normaltieren.

Bei einer mittleren Versuchsdauer im Leerversuch von 18,8 Stunden und einer Ventilationsgeschwindigkeit von 42 l pro Stunde betrug der Mittelwert der Abweichung

für das Absorptionssystem	± 0,031 g
für das Tiersystem	± 0,034 g;

für eine Ventilationsgröße von 35 l pro Stunde und einer mittleren Versuchsdauer mit dem Tier von 3,3 Stunden beträgt der Fehler für Kohlensäure

$$= 3,101 \pm \frac{0,031 \cdot 5}{6 \cdot 6} = 3,101 \pm 0,005 \text{ g}$$

für Sauerstoff

$$= 2,665 \pm \frac{0,034 \cdot 5}{6 \cdot 6} = 2,665 \pm 0,005 \text{ g.}$$

Der Fehler für Kohlensäure und Sauerstoff bei mit malignem Ödem infizierten Tieren.

Mittelwert der Abweichung im Leerversuch

für das Absorptionssystem $\pm 0,031 \text{ g}$

für das Tiersystem $\pm 0,034 \text{ g}$;

für die mittlere Dauer von 3 Stunden bei einer Ventilationsgröße von 38 l pro Stunde beträgt der mittlere Fehler

$$\text{für Kohlensäure} = 2,841 \pm \frac{0,034 \cdot 38}{6 \cdot 42} = 2,841 \pm 0,005 \text{ g}$$

$$\text{für Sauerstoff} = 2,286 \pm \frac{0,031 \cdot 38}{6 \cdot 42} = 2,286 \pm 0,004 \text{ g.}$$

Der Fehler für Kohlensäure und Sauerstoff bei geflügelcholerakranken Tieren.

Mittelwert der Abweichung im Leerversuch

für das Absorptionssystem $\pm 0,031$

für das Tiersystem $\pm 0,034$;

für die mittlere Dauer von 2,2 Stunden bei einer Ventilationsgeschwindigkeit von 36 l pro Stunde beträgt der Fehler

$$\text{für Kohlensäure} = 1,595 \pm \frac{0,031 \cdot 36}{8 \cdot 42} = 1,595 \pm 0,004$$

$$\text{für Sauerstoff} = 1,373 \pm \frac{0,034 \cdot 36}{8 \cdot 42} = 1,373 \pm 0,004.$$

Der Fehler beträgt nach dieser Berechnung in allen Fällen weniger als 1% des Mittelwertes sämtlicher Wägungen einer Gruppe.

Die Versuche.

Vorgängig mußte der Temperaturverlauf während eines Tages beim gesunden Meerschweinchen ermittelt werden.

M. 151. Gesund.

Zeit	Mastdarm- temperaturen	Zeit	Mastdarm- temperaturen
9 ²⁰	38,2° C	14 ¹⁵	38,4° C
10 ⁴⁰	38,4° C	18 ⁰⁰	37,8° C

M. 151. Kultur intramuskulär. Malignes Ödem.

Zeit	Mastdarm- temperaturen	Zeit	Mastdarm- temperaturen
8 ⁰⁰	37,6° C	15 ¹⁵	39,2° C
10 ⁰⁰	36,9° C	16 ⁰⁰	38,3° C
11 ⁰⁰	39,0° C	16 ⁵⁰	36,5° C
12 ⁰⁰	38,2° C	17 ¹⁵	34,9° C
14 ¹⁰	39,2° C	17 ³⁰	Tod

M. 525. Infektion mit 1 ccm Bouillonkultur in die Bauchhöhle von Geflügelcholerabacillen.

Zeit	Mastdarm- temperaturen	Zeit	Mastdarm- temperaturen
9 ⁰⁰	38,5° C	14 ³⁰	35,4° C
11 ³⁰	37,6° C	17 ⁰⁵	33,0° C

Die rapide Temperatursenkung erweckte den Verdacht, daß bei der großen Toxinbildungsfähigkeit des *Bacterium avisepticum* die verhältnismäßig großen Mengen Kultur soviel unspezifisches Eiweiß (Bakterienleiber) enthalten könnten, daß diese allein den Temperatursturz herbeizuführen vermöchten. In einer Gruppe von Versuchen, bei denen Bouillon-Kulturmengen von 1 ccm, 0,5, 0,2 und 0,1 ccm in die Bauchhöhlen gebracht wurden, ergab sich, daß bei den kleineren Mengen der Temperatursturz in gleicher Weise eintrat, nur etwas später als bei den massiven Gaben.

Temperaturverlauf bei Meerschweinchen nach intraperitonealer Infektion mit verschiedenen Mengen Geflügelcholera-Bouillonkultur.

Zeit	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄
	Kulturmenge			
	1,0 ccm	0,5 ccm	0,2 ccm	0,1 ccm
Mastdarmtemperaturen				
9 ⁴⁵	37,3° C	—	—	—
10 ⁰⁰	—	37,6° C	38,1° C	38,6° C
11 ⁰⁰	—	—	—	—
12 ⁰⁰	37,2° C	—	—	—
13 ⁰⁰	—	—	—	—
14 ⁰⁰	—	36,6° C	35,6° C	38,7° C
15 ⁰⁰	33,4° C	—	—	—
16 ⁰⁰	29,0° C	33,0° C	34,2° C	38,0° C
17 ⁰⁰	—	Tod	34,0° C	34,5° C
18 ⁰⁰	Tod	—	—	—
19 ⁰⁰	—	—	33,0° C	34,7° C

Den Aufzeichnungen ist zu entnehmen, daß bei gesunden Tieren und bei malignem Ödem nur unbedeutende Temperatursteigerungen, weniger als 1° über die Norm und bei der Infektion mit dem Geflügelcholeraerreger überhaupt keine nennenswerte Temperatursteigerung auftritt;

dagegen tritt in beiden Fällen nach verschieden langer Zeit vor dem Eintritt des Todes des Tieres eine Temperatursenkung ein.

Der Umstand, daß ein Tier nur einmal zu einem Vorversuch und darauf zum Hauptversuch benutzbar war, erforderte die Festsetzung einer für alle Tiere gemeinsamen Grundlage zur Vergleichung der respiratorischen Umsätze. Das *Rubnersche* Oberflächengesetz (angeführt nach *Loewy*) sagt, daß der Stoffumsatz und damit auch der Gasumsatz der Warmblüter proportional ist der Körperoberfläche.

Kettner untersuchte an 29 Meerschweinchen die Beziehungen zwischen der Kohlensäurebildung und der Körperoberfläche, welche durch Ausspannen des noch feuchten Felles bestimmt wurde. Er fand, daß die Kohlensäurebildung, bezogen auf das Körpergewicht pro 100 g und Stunde, um 135% schwankt zwischen kleinen und großen Tieren, während die Umrechnung auf eine Einheit der Oberfläche (Quadratmeter und Stunde) einen Spielraum von 30% aufwies. *Kettner* schließt, daß das *Rubnersche* Oberflächengesetz auch für das Meerschweinchen Anwendung finden kann. Für die Berechnung der Körperoberfläche benutzten wir eine von *Meeh* (1879) aufgestellte und seither von *Rubner* u. a. und in neuester von *Ghoneim* beim Kaninchen benutzte Formel zur Berechnung der Körperoberfläche aus dem Gewicht, nach der $O \text{ (Oberfläche)} = K \cdot \sqrt[3]{G^2}$ ist, wobei *K* eine Konstante und *G* das Körpergewicht bedeutet. Beim normal gebauten, erwachsenen Menschen betragen die Schwankungen bei der Berechnung nach dieser Formel 15%. *Rubner* (angeführt nach *Loewy*) fand die Konstante *K* für das Meerschweinchen zu 8,88. Die Schwankungen dürften indessen bei Vergleich einer größeren Anzahl Tiere annähernd ausgeglichen werden.

Wir haben daher in unseren Versuchen sämtliche gefundenen bzw. berechneten Kohlensäure- und Sauerstoffwerte pro Quadratmeter Oberfläche und Stunde berechnet.

Gang eines Versuches.

Bis 12 Stunden vor Beginn des Versuchs stand jedem Tier Nahrung zur Verfügung. Es hat sich übrigens gezeigt, daß die Meerschweinchen während eines Versuches oder in den Zwischenpausen wenig Neigung bekundeten zur Futteraufnahme. Unmittelbar vor dem Versuch wurde das Tier gewogen, sowie vor und nach dem Versuch die Mastdarmtemperatur gemessen. Zuerst erfolgte die Wägung des Absorptionssystems. Vor der Wägung des Tiersystems wurden mindestens 4–5 l, entsprechend dem Inhalt der Gefäße, kohlendioxidfrie Luft durchgesaugt, darauf Ein- und Ausgang verschlossen und das ganze Tiersystem gewogen. Während der Wägung, die durchschnittlich 8 Minuten dauerte, konnte das Tier seinen Sauerstoffbedarf aus der umgebenden Systemluft decken. Der Versuchsbeginn fällt zusammen mit dem Moment vor der Wägung, wo die Zu- und Ableitung geschlossen wird. In verschiedenen Versuchen

wurde gefunden, daß Ventilationsgeschwindigkeiten herunter bis zu 16 l Luft in der Stunde zur Versorgung eines Meerschweinchens von etwa 500 g ausreichen; die Ventilationsgeschwindigkeit betrug meistens 30 bis 40 l auf die Stunde.

Nach Ablauf der Versuchszeit wurden bei beiden Systemen die Zu- und Ableitungen geschlossen, darauf zuerst das „Tiersystem“ und darauf das Absorptionssystem gewogen. In den Fällen, wo sich gleich ein weiterer Versuch anschloß, wurde als Anfangsgewicht des Absorptionssystems das Endgewicht aus dem vorangehenden Versuch genommen.

Gesunde Meerschweinchen verhielten sich vollständig ruhig in dem Behälter, während die infizierten Tiere in der zweiten Hälfte der Krankheit Strampelbewegungen ausführten und versuchten, in die durch die Gummistopfen gegen das Innere des Tierbehälters ragenden und innen abgeschmolzenen Glasröhren zu beißen. Im Endstadium lagen sie meist ruhig auf der Seite.

Jeder Versuch setzt sich zusammen aus dem Vorversuch mit dem gesunden Tier und dem Hauptversuch mit demselben, aber infizierten Tier. Nach Möglichkeit wurde die Vorversuchszeit nicht kürzer gewählt als die mutmaßliche Zeit des Hauptversuchs, d. h. bis zum Tod des Tieres.

Gruppierung der Versuche.

12 Versuche beziehen sich auf den Gaswechsel von Meerschweinchen, die mit dem Erreger des malignen Ödems infiziert wurden und

3 Versuche auf den Erreger der Geflügelcholera, der zum aeroben Vergleich diente.

Die tabellarisch und graphisch aufgeführten 19 Versuche lassen sich in verschiedene Gruppen ordnen.

1. Mit dem Erreger des malignen Ödems erfolgreich infiziert. Die Untersuchungen beziehen sich nur auf den Anfang der Krankheit. Versuche Nr. 1, 4, 5.

2. Mit dem Erreger des malignen Ödems erfolgreich infiziert. Die Untersuchungen beziehen sich auf den ganzen Krankheitsverlauf. Versuche Nr. 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15.

3. Mit dem Erreger des malignen Ödems erfolgreich infiziert, aber die Tiere waren abgemagert. Versuche Nr. 2, 6, 7, 8.

4. Mit dem Erreger der Geflügelcholera erfolgreich infiziert. Ganzer Krankheitsverlauf beobachtet. Versuche Nr. 16, 18, 19.

5. Mit dem Erreger der Geflügelcholera erfolglos infiziert. Versuch Nr. 20.

Ergebnisse.

Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäurebildung.

Für die Veränderungen im Gasstoffwechsel durch physiologische oder pathologische Einwirkungen bestehen 3 Möglichkeiten.

1. Die Größe des O_2 -Verbrauches und der CO_2 -Produktion ist für beide Gase gleichstark erhöht oder erniedrigt.

2. Das Verhältnis der beiden Anteile des Gasstoffwechsels verschiebt sich, so daß von dem einen Teil verhältnismäßig mehr oder weniger verbraucht wird bzw. entsteht.

3. Beide Möglichkeiten können vergesellschaftet vorkommen.

In der 1. Gruppe (malignes Ödem, nur Anfang der Krankheit beobachtet) wurde zweimal eine Abnahme von 1,2 bzw. 6,2% und einmal eine Zunahme von 1,6% des Sauerstoffverbrauches festgestellt; die Kohlensäurebildung verzeichnet entsprechend zweimal eine Abnahme um 13,5 bzw. 1,5%, während im dritten Fall eine Zunahme von 1,6% gefunden wurde.

Die 2. Gruppe (malignes Ödem, ganzer Verlauf beobachtet) enthält 5 Versuche, in denen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches von 1,2 bis 17,5% auftrat, während in 2 Versuchen eine Verminderung von 2,2 bis 17,3% gefunden wurde; in bezug auf die Kohlensäurebildung zeigte sich 6mal eine Zunahme von 1,7—18,3%, nur 1mal trat eine Abnahme um 10,2% ein.

In der 3. Gruppe (malignes Ödem, ganzer Verlauf beobachtet, Tiere etwas abgemagert) wurde in allen Fällen sowohl eine Abnahme des Sauerstoffverbrauches von 6,5—25,3%, als auch der Kohlensäurebildung um 1,6—15,9% gefunden.

Die 4. Gruppe (Geflügelcholera) weist in bezug auf die Verschiebungen des Sauerstoffverbrauches eine Abnahme von 4,9—25,9% auf, die Kohlensäurebildung erfuhr eine Verminderung um 5,7—26,1%.

Es darf hieraus wohl geschlossen werden, daß die Höhe des Gasstoffwechsels des Meerschweinchens bei der Infektion mit malignem Ödem nicht nur vom Infiziens, sondern auch von dem Zustand des *Erfolgsorganismus* abhängig ist. Die beobachtete Verminderung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäurebildung infolge Geflügelcholera läßt wegen der zu kleinen Zahl der Fälle keinen bündigen Schluß zu; dagegen wurde bei etwa 15 weiteren, mit Geflügelcholera infizierten Tieren, zu denen aber der Vorversuch im gesunden Zustand fehlt, gegen das Ende der Krankheit gleichzeitig mit dem Sinken der Körpertemperatur ein starker Abfall des Gasstoffwechsels beobachtet.

Es wird für weitere Untersuchungen in dieser Richtung von Bedeutung sein, daß ein im Körperzustand möglichst homogenes Tiermaterial zur Verwendung gelangt.

Tabellarische Zusammenstellung der Versuche.

Um Raum zu sparen ist nur je ein Versuch aus jeder Gruppe tabellarisch aufgeführt.

1. Gruppe. Mit malignem Ödem infiziert. Nur Anfang der Krankheit beobachtet.

Versuch 5. *Infektion mit mal. Ödem i. m. Stamm Notter vom 27. 1. 30.*

M. 9.

30. 1. 30

31. 1. 30

Vorversuch					Infek- tion	Hauptversuch					
Zeit	2h	3h	2h 30'	1h 35'	8,30 1 ccm	2h 20'	2h 30'	2h 15'	2h	Pause v. 13h	2h 30'
Ventilation pro Stunde in Liter	40	23	29	16		32	27	15	30		22
Gewicht in g .	462	458	451	443		446	442	435	432		400
Körperober- fläche in qcm .	526	523	517	511		514	510	505	503		478
Mastdarmtem- peratur Anfang	37,4 ⁰	37,5 ⁰	37,1 ⁰	37,3 ⁰		37 ⁰	37,0 ⁰	37,4 ⁰	37,5 ⁰		—
Ende	37,5 ⁰	37,1 ⁰	37,3 ⁰	37,2 ⁰		37 ⁰	37,4 ⁰	37,5 ⁰	36,7 ⁰		31,5 ⁰
CO ₂ -Produktion in g	2,209	2,750	2,131	1,550		2,304	2,530	2,105	1,843		1,151
O ₂ -Verbrauch in g	1,672	2,390	1,913	1,354		1,776	2,108	1,899	1,675		0,969
Respirations- quotient . . .	0,960	0,836	0,809	0,830		0,954	0,872	0,809	0,799		0,863
CO ₂ pro qm Kör- peroberfläche u. Stunde in g .	21,0	17,2	16,2	18,9		19,2	19,8	18,5	18,3		9,6
O ₂ pro qm Kör- peroberfläche u. Stunde in g .	16,0	15,4	14,8	16,5		14,8	16,2	16,6	16,6		9,1

2. Gruppe. Mit malignem Ödem infiziert. Ganzer Krankheitsverlauf beobachtet. Ernährungszustand der Versuchstiere gut.

Versuch 9. *Infektion mit malignem Ödem i. m. Stamm Notter.*

M. 21.

24./25. 3. 30

27./28. 3. 30

Vorversuch						Infek- tion	Hauptversuch			
Zeit	3h	5h 30'	7h	4h 15'	3h	11,50 2,5 ccm	4h	2h	3h 30'	6h
Ventilation pro Stunde in Liter	34	30	35	38	33		41	40	46	36
Gewicht in g .	589	582	566	552	543		528	520	514	514
Körperober- fläche in qcm .	618	613	602	592	585		575	569	564	564
Mastdarmtem- peratur Anfang	38 ⁰	37 ⁰	37,0 ⁰	38,5 ⁰	37,5 ⁰		38,0 ⁰	38,2 ⁰	38,1 ⁰	37,5 ^{0 1}
Ende	37 ⁰	37 ⁰	38,5 ⁰	37,5 ⁰	37,6 ⁰		38,2 ⁰	38,1 ⁰	37,5 ⁰	29,4 ^{0 1}
CO ₂ -Produktion in g	3,426	5,112	6,960	4,162	3,250		4,355	2,239	3,557	5,726
O ₂ -Verbrauch in g	2,638	4,614	6,430	—	3,050		3,469	2,082	3,242	5,000
Respirations- quotient . . .	0,944	0,809	0,779	—	0,774		0,912	0,781	0,797	0,832
CO ₂ pro qm Kör- peroberfläche u. Stunde in g .	18,4	15,1	16,5	16,5	18,5		18,9	19,6	17,9	16,9
O ₂ pro qm Kör- peroberfläche u. Stunde in g .	14,2	13,7	15,2	—	17,3		15,0	18,3	16,4	14,7

¹ Während den letzten 6 Stunden gestorben.

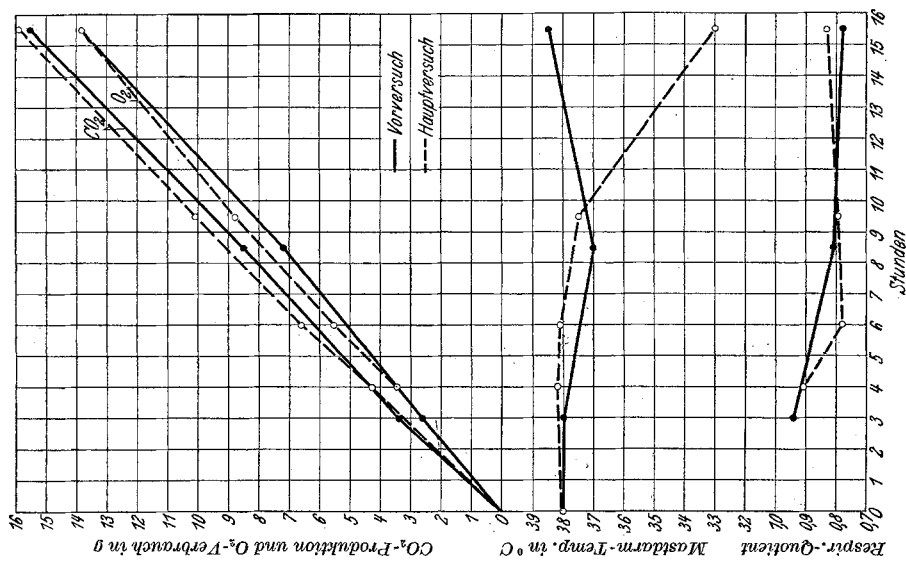


Abb. 3. Versuch 9. CO₂ Produktion, O₂ Verbrauch im Vorversuch, Verlauf der Körpertemperatur, Verlauf des Respirationsquotienten im Hauptversuch.

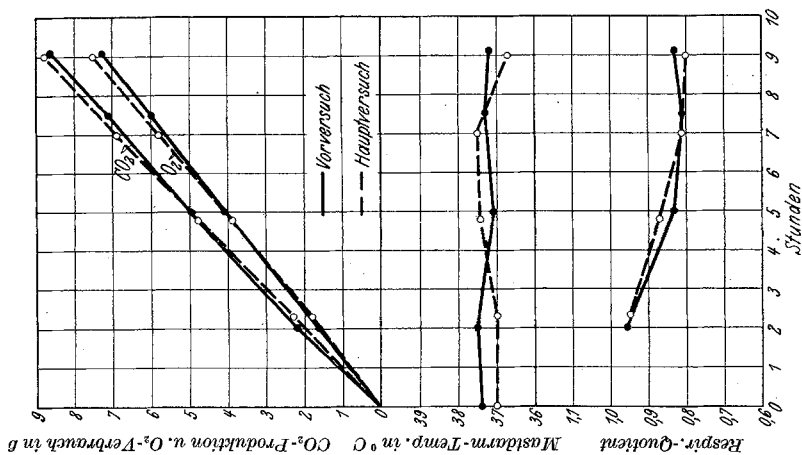


Abb. 2. Versuch 5. CO₂ Produktion, O₂ Verbrauch im Vorversuch, Verlauf der Körpertemperatur, Verlauf des Respirationsquotienten im Hauptversuch.

3. Gruppe. Mit malignem Ödem infiziert. Ganzer Krankheitsverlauf beobachtet. Ernährungszustand der Versuchstiere mangelhaft.

Versuch 2. Infektion mit malignem Ödem. Stamm Notter.

M. 10.

31. 1. 30

3. 2. 30

Vorversuch				Infek- tion	Hauptversuch		
Zeit	3h	2h	1h 50'	1 ccm	2h	3h	45'
Ventilation pro Stunde in Liter	36	35	30		35	33	27
Körpergewicht in g	306	300	297		278	274	269
Körperoberfläche in qcm	399	394	392		375	371	367
Mastdarmtemperatur Anfang . .	37,4°	37,4°	36,9°		38°	38,0°	34,7°
Ende	37,4°	36,9°	36,8°		38°	34,7°	31,0°
CO ₂ -Produktion in g	2,296	1,463	1,266		1,389	1,703	0,296
O ₂ -Verbrauch in g	1,858	1,255	1,069		1,046	1,356	0,262
Respirationsquotient	0,898	0,847	0,861		0,965	0,905	0,821
CO ₂ pro qm Körperoberfläche und Stunde in g	19,1	18,5	17,6		18,5	15,2	10,7
O ₂ pro qm Körperoberfläche und Stunde in g	15,5	15,9	14,8		13,9	12,1	9,5

4. Gruppe. Mit Geflügelcholera erfolgreich infiziert. Ganzer Krankheitsverlauf beobachtet. Ernährungszustand der Versuchstiere gut.

Versuch 18. Infektion mit Geflügelcholera. Bouillonkultur v. 18. 11. 29.

M. 5.

15. 1. 30

17. 1. 30

Vorversuch				Infek- tion	Hauptversuch			
Zeit	2h	3h	3h 5'	11,30	2h 35'	3h	2h 10'	2h 20'
Ventilation pro Stunde in Liter	26	41	27	1 ccm i. p.	40	16	33	22
Gewicht in g	305	302	296		299	292	290	290
Körperoberfläche in qcm	399	396	391		393	387	385	385
Mastdarmtemperatur Anfang	38,2°	38,2°	37,6°		37,9°	38,2°	38,8°	34,3°
Ende	38,2°	37,6°	—		38,2°	38,8°	34,3°	30,0°
CO ₂ -Produktion in g	1,763	2,455	2,100		2,023	2,186	1,289	0,754
O ₂ -Verbrauch in g	1,284	1,911	1,858		1,491	1,759	1,029	0,589
Respirationsquotient	0,998	0,933	0,821		0,993	0,903	0,910	0,981
CO ₂ pro qm Körperober- fläche und Stunde in g	22,1	20,6	18,4		21,1	18,8	19,2	8,4
O ₂ pro qm Körperober- fläche und Stunde in g	16,1	16,0	16,2		15,7	15,1	15,3	6,5

Der respiratorische Quotient.

1. Gruppe. Mit malignem Ödem erfolgreich infiziert. Die Untersuchung erstreckt sich nur auf die erste Hälfte des Krankheitsverlaufes.

Die 3 Versuche der 1. Gruppe mit malignem Ödem, in denen nur die erste Hälfte des Krankheitsverlaufes verfolgt werden konnte, berechtigten

zu keinen weiteren Schlüssen, als daß weder Stoffwechselprodukte noch Toxine, die in 1 ccm Leberbouillonkultur enthalten sind, einschneidende Veränderungen im Gaswechsel von Meerschweinchen hervorrufen. Der Verlauf des respiratorischen Quotienten weist nichts Abweichendes auf gegenüber demjenigen des Tieres im Normalzustand.

In der 2. Gruppe, in der der ganze Verlauf der Infektion

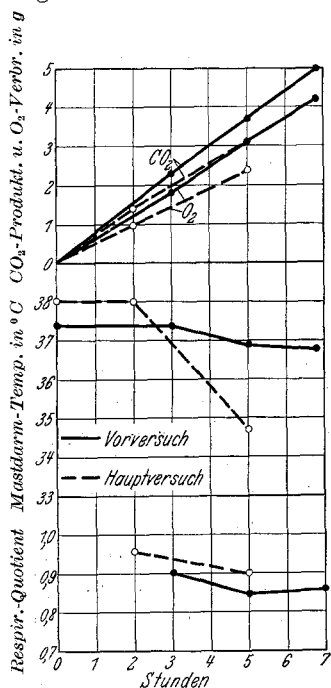


Abb. 4. Versuch 2.

CO₂ Produktion, O₂ Verbrauch im Vorversuch, Verlauf der Körpertemperatur, Verlauf des Respirationsquotienten im Hauptversuch.

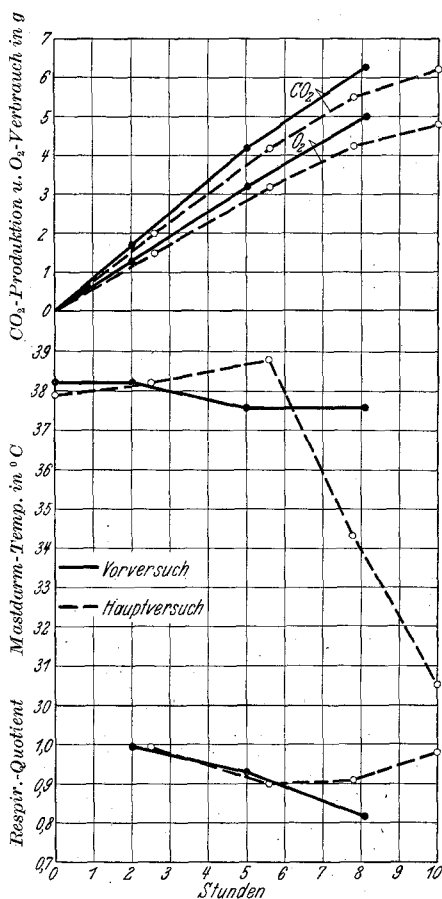


Abb. 5. Versuch 18.

mit malignem Ödem in bezug auf den Gaswechsel untersucht wurde, konnte eindeutig festgestellt werden, daß nach anfänglichem Sinken des respiratorischen Quotienten regelmäßig ein Anstieg erfolgt; während der Verlauf im Normalversuch absteigend ist, um auf einer gewissen Tiefe mit geringen Schwankungen zu verharren.

Die 3. Gruppe faßt 4 Versuche zusammen, bei denen der Infektionsverlauf des malignen Ödems offenbar gestört oder durch den vorzeitigen Tod der abgemagerten Tiere unterbrochen wurde. Immerhin lassen sich

auch hier dreimal Anstiege des respiratorischen Quotienten erkennen, die allerdings bedeutend geringer sind als in der vorigen Gruppe.

In der 4. Gruppe sind 3 Versuche mit dem Erreger der Geflügelcholera aufgeführt. Die Veränderungen des Gaswechsels bestehen in einem anfänglichen Sinken des respiratorischen Quotienten, der aber im Endstadium wieder ansteigt. Im Normalversuch wurde dieser Anstieg vermißt.

In der 5. Gruppe ist ein Meerschweinchen, das mit dem Geflügelcholerabacillus erfolglos infiziert wurde. Der Verlauf des respiratorischen Quotienten ist im Hauptversuch und im Vorversuch gleichsinnig, d. h. fallend, um nach einer gewissen Zeit beständig zu bleiben.

Es darf auch hieraus geschlossen werden, daß das Bakterientoxin in der Kultur keine derartige Veränderung des Gaswechsels hervorbringt wie die lebenden Erreger.

Die Untersuchungen haben ergeben, daß sowohl bei den mit malignem Ödem, als auch mit Geflügelcholerabacillen infizierten Meerschweinchen eine Senkung des respiratorischen Quotienten eintritt, die nach 6—17 Stunden post inf. den Tiefstand erreichte, von dem aus ein Wiederanstieg erfolgt. Der respiratorische Quotient des Vorversuches mit dem gesunden Meerschweinchen sinkt im Verlauf von 8—10 Stunden in einem ununterbrochenen Abstieg auf 0,82—0,760, um dann ungefähr auf dieser Höhe zu verlaufen.

In einem Versuche mit nur 2—3 Bestimmungen konnte ein Umkehrpunkt des respiratorischen Quotienten nicht festgestellt werden. Hierbei war aber der respiratorische Quotient am Schluß des Hauptversuchs höher als derjenige des Vorversuchs nach entsprechend gleicher Versuchsdauer. Allgemein ist aufgefallen, daß sowohl bei der Geflügelcholera, als auch bei malignem Ödem der respiratorische Quotient der kranken Tiere in der Mehrzahl der Fälle nach anfänglichem Absinken in der letzten Phase einen meist bedeutenden Anstieg aufweist, während gleichzeitig die Körpertemperatur fällt. Eine scheinbare Ausnahme liegt da vor, wo dieser Anstieg vermißt wird. Bei diesen rasch verlaufenden Fällen wurde aber immer beobachtet, daß der Quotient des kranken Tieres höher bleibt als im Gesundheitszustand nach derselben Versuchsdauer.

Die Ergebnisse der 1. Gruppe sind in dieser Beziehung nicht verwendbar, da sie nur den Anfang der Krankheit umfassen.

In der 2. und 3. Gruppe (malignes Ödem) dagegen konnten bei 12 infizierten Tieren Steigerungen des respiratorischen Endquotienten um 0,012—0,017 gegenüber dem Endquotienten desselben Tieres im gesunden Zustand beobachtet werden. In der 4. Gruppe (Geflügelcholera), die allerdings nur 2 Tiere mit vollständigem Vor- und Hauptversuch umfaßt, wurden ebenfalls Unterschiede von 0,059 und 0,060 im Sinne einer Erhöhung des Endquotienten im Hauptversuch.

Eine Reihe weiterer Versuche an Meerschweinchen, bei denen aber der Vorversuch fehlt, trat ohne Ausnahme nach anfänglichem Abfall, gleich-

laufend mit dem Absinken der Körpertemperatur ein bedeutender Anstieg des respiratorischen Quotienten auf.

Zwischen malignem Ödem und Geflügelcholera besteht im Verhalten des respiratorischen Quotienten im Verlaufe der Krankheit kein Unterschied.

Das Sinken des respiratorischen Quotienten wird nach physiologischer Erfahrung dahin gedeutet, daß nach Erschöpfung der Kohlehydrate die Eiweißkörper und die Lipide in den Stoffwechsel gelangen. Der Abbau der Kohlehydrate, z. B. Stärke, vollzieht sich nach der Gleichung $C_6H_{12}O_6 + 6 O_2 = 6 CO_2 + 6 H_2O$ d. h. das Volumen des verbrauchten Sauerstoffes ist dem der gebildeten Kohlensäure gleich.

Sowohl Fette, als auch Eiweiße enthalten im Verhältnis zum Kohlenstoff und Wasserstoff weniger Sauerstoff, weshalb der Mehrbedarf durch vermehrte Aufnahme von Sauerstoff gedeckt werden muß, wobei der respiratorische Quotient sinkt. Dies war der Fall in allen Vorversuchen mit den gesunden Meerschweinchen.

Bei den infizierten Tieren steigt nach anfänglichem Sinken der respiratorische Quotient wieder bedeutend an.

1. Es wird also zu einer Zeit, wo der Organismus von Fett und Eiweiß zehren muß, ein Ansteigen bzw. eine Höhe des respiratorischen Quotienten festgestellt, wie wenn das Tier, normal physiologisch gedacht, trotz Nahrungsentzug neuerdings Kohlehydrate zur Verfügung hätte.

2. Ein Anstieg des respiratorischen Quotienten zu einer Zeit, wo das Tier von Fett und Eiweiß zehrt, kann eintreten, wenn im Organismus Sauerstoff infolge der Infektion zur Verfügung gestellt wird, der oxydiert und dadurch den Anstieg des respiratorischen Quotienten ermöglicht. Beim infizierten Tier ist die Möglichkeit neuer, in der Physiologie nicht bekannter Stoffwechselvorgänge gegeben. Es ist aber auch daran zu denken, daß eine Hemmung der Sauerstoffaufnahme oder eine Retention von Sauerstoff in Intermediärprodukten statthaben könnte.

3. Eine andere Möglichkeit wäre die, daß Abbauvorgänge mit Kohlensäurebildung einhergehen (z. B. ein größeres Ausmaß von Decarboxylierungen).

4. Der Anstieg des respiratorischen Quotienten könnte ferner darin liegen, daß die Blutalkalescenz sehr stark sinkt, wodurch Kohlensäure aus dem Blut ausgetrieben würde.

5. Endlich ist daran zu denken, daß das infizierte Tier im Endstadium der Krankheit plötzlich seine letzte Glykogenreserve in Bewegung setzt und verwertet.

Zu 1. Die Beschaffung von Kohlehydraten nach mehrstündigem Hunger ist wohl nur denkbar, wenn sämtliche Glykogenreserven, namentlich in Leber und Muskeln, in den Stoffwechsel geworfen würden. Nach *Magnus-Levy* schwindet Glykogen in den Organen erst nach einigen Hungertagen, so daß also eine erkleckliche Menge Glykogen im Körper während der Krankheit noch vorhanden ist.

Magnus-Levy schreibt in bezug auf den Glykogenschwund bei Kältewirkung: „Die Tiere verbrauchen nicht nur ihr Glykogen, sondern auch allen Blut- und Leberzucker, wenigstens dann, wenn die Abkühlung langsam vor sich geht und der Tod unter starkem Sinken der Eigentemperatur erfolgt. Es hat fast den Anschein, als ob die Zellen des Warmblüters beim Absinken der Eigentemperatur die Fähigkeit, das Fett anzugreifen eher verlieren, als Zucker anzugreifen, daß sie ihr Leben beim Absterben auf Kosten der letzten Zuckerreste fristen.“

Ein Vergleich der respiratorischen Quotienten mit den gleichzeitigen Mastdarmtemperaturen zeigt in auffallender Weise, daß bei den Versuchen der Gruppen 2 und 4 (malignes Ödem, ganzer Verlauf und Geflügelcholera) der Anstieg des respiratorischen Quotienten mit dem Augenblick einsetzt, wo die Körpertemperatur zu sinken beginnt.

Eine Ausnahme in dieser Beziehung machen allerdings die 4 Tiere in Gruppe 3, bei denen der Tod nicht infolge Infektion mit malignem Ödem allein, sondern noch infolge des vor der Infektion schon bestehenden schlechten Ernährungszustandes eintrat. Hier ist trotz auffallender Körpertemperatur kein Anstieg des respiratorischen Quotienten zu beobachten. Es wäre aber möglich, daß diese abgemagerten Tiere keine oder wenig Glykogenrücklagen besitzen.

Zur Entscheidung der Frage nach der Rolle des Glykogenabbaues als Ursache für das Ansteigen des respiratorischen Quotienten im Endstadium der Krankheit stehen verschiedene Wege zur Verfügung.

1. Künstliche Hochhaltung der Körpertemperatur der infizierten Tiere auf normaler Höhe.

2. Vorgängige Entglykogenisierung der Tiere.

3. Bestimmung des Glykogengehaltes der Leber und Muskulatur von gesunden Tieren am Ende einer Hungerzeit von soviel Stunden wie die Krankheit dauert und Bestimmung beim selben Tier nach dem Tod infolge Infektion.

Zu 2. Nach *G. von Wendt* wird beim Umbau von Kohlehydraten zu Fett Sauerstoff frei, der im Organismus zu Oxydationen verwendet wird, was einen Anstieg des respiratorischen Quotienten (manchmal bedeutend über 1) zur Folge hat. Dieser Fall kommt zur Erklärung des Anstieges im Infektionsversuch nicht in Betracht, weil zur Zeit des Anstieges die Kohlehydrate größtenteils aufgebraucht sein dürften (mit Ausnahme des Glykogens).

Zu 3. Verschiedene Dehydrierungen verlaufen unter Bildung von Kohlensäure, wie z. B. der Abbau von Brenztraubensäure zu Acetaldehyd und Kohlensäure.

Zu 4. Eine Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration (Hypokapnie) tritt ein bei Säurebildung, wobei die Kohlensäure aus den Carbonaten und Bicarbonat des Blutes ausgetrieben wird. Gleichzeitig wird aber dabei außerdem nach *Bethge* die Verbrennung von Kohlehydraten herabgesetzt, was seinerseits eine Senkung des respiratorischen Quotienten zur Folge haben müßte.

3. Vergleich der Kohlensäuregesamtbildung und Sauerstoffgesamtverbrauches jedes Tieres im gesunden und infizierten Zustand, berechnet je auf dieselbe Zeitdauer.

Es liegt in der Natur unserer Arbeit, daß wir nicht nur die von gesunden und infizierten Tieren verbrauchten und produzierten Gasmengen wägen und registrieren, sondern auch miteinander vergleichen müssen.

In diesen Berechnungen sind bei allen Tieren die Werte auf die Dauer des zugehörigen Infektionsversuchs berechnet, damit sie miteinander verglichen werden können.

Weder die Bestimmung der absoluten Größe der Kohlensäurebildung und des Sauerstoffverbrauches bei den beiden Infektionskrankheiten gegenüber dem Normalzustand, noch der Verlauf der respiratorischen Quotienten haben etwas für die eine oder andere Art der Infektion Charakteristisches zutage gefördert. Dagegen hat sich ergeben, daß — unabhängig von der absoluten Größe der Kohlensäurebildung und des Sauerstoffverbrauches — der Unterschied der Kohlensäuregesamtbildung und des Sauerstoffgesamtverbrauches eines Tieres im gesunden gegenüber dem infizierten Zustand, gerechnet auf dieselbe Zeitdauer, eine brauchbare Grundlage für den Vergleich von malignem Ödem und Geflügelcholera mit dem Normalzustand liefert.

In der 1. Gruppe (3 Tiere mit malignem Ödem infiziert, aber nur Anfang der Krankheit beobachtet) ergab die Gegenüberstellung mit dem Gesundheitszustand

Versuch 1 einen Minderverbrauch für Sauerstoff von 6,2%, Kol. 5
für Kohlensäure von 13,0%, Kol. 8
Unterschied 7,3%, Kol. 9

Kohlensäure, Kol. 9 auf Tabelle S. 563.

Vergleich des O₂-Verbrauches und der CO₂-Bildung im Vorversuch und im Hauptversuch.

1. Gruppe. Mit malignem Ödem infiziert. Nur Anfang der Krankheit beobachtet.

Versuchs- nummer	Versuchs- dauer	O ₂ -Gesamt- verbrauch		O ₂ -Verbrauch im Hauptversuch, ausgedrückt in Prozenten des Vorversuches	CO ₂ -Gesamt- bildung		CO ₂ -Produktion im Hauptversuch, ausgedrückt in Prozenten des Vorversuches	Mehr- oder Minderverbrauch an O ₂ im infizierten Zustand gegen- über gesund
		Vorversuch ¹ g	Haupt- versuch g		Vorversuch ¹ g	Haupt- versuch g		
1	10 ^h	8,320	7,801	93,8	10,832	9,360	86,5	+ 7,3 %
4	6 ^h 30'	6,039	5,966	98,8	7,462	7,350	98,5	+ 0,3 %
5	9 ^h 5'	7,329	7,458	100,2	8,640	8,782	100,1	+ 0,1 %

Dieselbe Rechnung ergibt für Nr. 4 — 0,3%, und für Nr. 5 — 0,1%.

¹ Berechnet auf die Dauer des Hauptversuches.

Aus diesen Unterschieden geht hervor, daß im infizierten Zustand 7,3 bzw. 0,3 bzw. 0,1% weniger Kohlensäure gebildet wurde als es der Abnahme des Sauerstoffverbrauches entsprochen hätte.

Wenn man den Sauerstoffverbrauch als Grundlage für diese Berechnungen benützt, so ergibt sich, daß in diesen Versuchen 7,3 bzw. 0,3 bzw. 0,1% mehr Sauerstoff verbraucht wurde, als der Veränderung der Kohlensäurebildung entsprochen hätte.

In gleicher Weise ist die relative Zu- oder Abnahme der Kohlensäurebildung und des Sauerstoffverbrauches der 2. und 3., sowie der 4. Gruppe berechnet.

*Vergleich des O₂-Verbrauches und der CO₂-Bildung
im Vorversuch und im Hauptversuch.*

2. Gruppe. Mit malignem Ödem infiziert. Ganzer Krankheitsverlauf beobachtet.

Versuchs- nummer	Versuchs- dauer	O ₂ -Gesamt- verbrauch		O ₂ -Verbrauch im Hauptversuch, ausgedrückt in Prozenten des Vorversuches	CO ₂ -Gesamt- bildung		CO ₂ -Bildung im Hauptversuch, ausgedrückt in Prozenten des Vorversuches	Mehr- oder Minderverbrauch an O ₂ im infizierten Zustand gegen- über gesund
		Vorversuch ¹ g	Haupt- versuch g		Vorversuch ¹ g	Haupt- versuch g		
9	15h30'	14,012	13,793	98,3	15,605	15,877	100,2	— 1,9%
10	10h30'	10,723	11,768	109,7	12,710	14,998	118,0	— 8,3%
11	7h	5,280	5,440	103,0	5,698	6,693	117,4	— 14,4%
12	5h20'	4,412	3,646	82,7	4,905	4,407	89,8	— 7,1%
13	6h20'	6,380	7,197	112,8	7,440	8,755	117,7	— 4,9%
14	6h50'	5,051	5,115	101,2	5,822	6,584	113,1	— 11,9%
15	7h	5,201	6,113	117,5	5,929	7,020	118,3	— 0,8%

*Vergleich des O₂-Verbrauches und der CO₂-Bildung
im Vorversuch und im Hauptversuch.*

3. Gruppe. Mit malignem Ödem infiziert. Verlauf ganz beobachtet.
Nährzustand mangelhaft.

Versuchs- nummer	Versuchs- dauer	O ₂ -Gesamt- verbrauch		O ₂ -Verbrauch im Hauptversuch, ausgedrückt in Prozenten des Vorversuches	CO ₂ -Gesamt- bildung		CO ₂ -Bildung im Hauptversuch, ausgedrückt in Prozenten des Vorversuches	Mehr- oder Minderverbrauch an O ₂ im infizierten Zustand gegen- über gesund
		Vorversuch ¹ g	Haupt- versuch g		Vorversuch ¹ g	Haupt- versuch g		
2	5h	3,060	2,402	78,5	3,678	3,092	84,1	— 5,6%
6	28h35'	30,252	28,262	93,5	32,071	30,470	95,1	— 1,6%
7	5h	3,926	3,498	89,1	4,756	4,680	98,4	— 9,3%
8	3h	2,692	2,010	74,7	3,051	2,613	85,7	— 11,0%

¹ Berechnet auf die Dauer des Hauptversuches.

Die 2. und 3. Gruppe, 11 Tiere mit malignem Ödem umfassend, zeigt in allen Fällen eine verhältnismäßige Zunahme der Kohlensäurebildung von + 0,8 bis + 14,4%, oder, auf Sauerstoff bezogen, eine Abnahme des Sauerstoffverbrauches von — 0,8 bis — 14,4%. Dieses Ergebnis stammt sowohl von den Tieren, die infolge der Infektion, absolut gerechnet, eine Erhöhung, als auch eine Erniedrigung des Gasstoffwechsels aufweisen gegenüber dem Gesundheitszustand (Tabelle S. 564).

Die Wirkung der Infektion mit Geflügelcholera auf das Meer-schweinchen läßt sich an Hand der vorhandenen 3 Fälle nicht endgültig festlegen. Die gefundenen Werte der Unterschiede in der relativen Kohlensäurebildung enthalten zweimal eine Verminderung um 0,2% und 0,8% und einmal eine Mehrbildung von 0,8% bzw. zweimal eine Vermehrung um 0,2 und 0,8% und einmal eine Verminderung des Sauerstoffverbrauches um 0,8%. Wenn man diesen 3 Werten der Geflügelcholera-gruppe trauen darf, würde sich ergeben, daß die Wirkung der Infektion mit malignem Ödem sich von der Geflügelcholera in einer Mehrbildung von Kohlensäure bzw. Minderverbrauch von Sauerstoff in demselben Ausmaß kundgibt, die in unseren Fällen zwischen + bzw. — 0,8% und — bzw. + 14,4% liegt, während die Infektion mit Geflügelcholera nur geringfügige Verschiebungen im Bereiche von — bzw. + 0,8% bis + bzw. — 0,8% zur Folge hat.

*Vergleich des O₂-Verbrauches und der CO₂-Bildung
im Vorversuch und im Hauptversuch.*

4. Gruppe. Mit Geflügelcholera infiziert.

Versuchs- nummer	Versuchs- dauer	O ₂ -Gesamt- verbrauch		O ₂ -Verbrauch im Hauptversuch, ausgedrückt in Prozenten des Vorversuches	CO ₂ -Gesamt- bildung		CO ₂ -Bildung im Hauptversuch, ausgedrückt in Prozenten des Vorversuches	Mehr- oder Minderverbrauch an O ₂ im infizierten Zustand gegen- über gesund
		Vorversuch ¹ g	Haupt- versuch g		Vorversuch ¹ g	Haupt- versuch g		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	4b5'	3,689	2,732	74,1	4,890	3,612	73,9	+ 0,2%
18	7b45'	4,745	4,279	90,2	6,045	5,498	91,0	— 0,8%
19	4b50'	3,317	3,153	95,1	4,147	3,907	94,3	+ 0,8%

Nun erhebt sich die Frage nach der Herkunft der relativen Vermehrung der Kohlensäurebildung oder Verminderung des Sauerstoffverbrauches bei den anaerob infizierten Tieren gegenüber Hunger- und Normalzustand und den aeroben Vergleich. Diese Erscheinung konnte bei allen Tieren der Gruppen 2 und 3 (erfolgreich infiziert mit malignem Ödem, ganzer Verlauf beobachtet) festgestellt werden. Wir werden bei der

¹ Berechnet auf die Dauer des Hauptversuches.

variationsstatistischen Behandlung dieser Zahlen wieder darauf zurückkommen und eine Antwort zu geben versuchen zur Frage, ob die Vermehrung der Kohlensäurebildung oder die Verminderung des Sauerstoffverbrauches ausschlaggebend sei.

*Versuch zur variationsstatistischen Behandlung der Kohlensäure-
und Sauerstoffwerte.*

Nachdem die variationsstatistischen Methoden mit Erfolg in der Physiologie und den übrigen biologischen Wissenschaften einschließlich Tierzucht ausgedehnte Anwendung finden, erschien es wünschbar, sie in andere Gebiete der Tierheilkunde einzuführen, soweit diese mit meßbaren oder sonstwie vergleichbaren Größen arbeiten.

In den vorstehend beschriebenen Versuchen sind die verbrauchten O_2 -Mengen und die gebildete CO_2 in Gramm gemessen worden.

Die Variationsstatistik vermittelt unter gewissen Bedingungen, die nicht in jedem Fall leicht zu erfüllen sind, eine Erfahrung. Sie ist bestimmt, den Lebenserscheinungen frei von subjektiven Faktoren eine methodische objektive Behandlung angedeihen zu lassen. Zu diesem Zwecke müssen die wechselnden Erscheinungen durch irgendwelche wohl bestimmte Masse festgelegt werden. Die variationsstatistischen Methoden sprechen sich aber nur aus über eine Gesamtheit von Einzelfällen; die Kenntnis der Einzelheiten der Einzelfälle bleibt der Beurteilung durch den Untersucher überlassen, wobei eine gewisse Summe von Kenntnissen — gemeinhin persönliche Erfahrung genannt — ihm die Mittel dazu in die Hand gibt.

Die Bedingungen zur Beschaffung eines variationsstatistisch verarbeitbaren Materials setzt eine möglichst große Zahl von Varianten voraus. Die Variantenzahl muß um so größer sein, je variabler das zu untersuchende Material ist. Von ausschlaggebender Bedeutung ist die Art und Weise der Versuchsanstellung und Durchführung, Kenntnis und Berücksichtigung aller Fehlerquellen, die Beschaffung und Auswahl des Versuchsmaterials — alles Dinge, die allein schon bedeutende Anforderungen in materieller Hinsicht an den Untersucher stellen.

Die Prüfung unseres Zahlenmaterials ergibt nun, daß die Zahl der Varianten verhältnismäßig klein ist. Dieser Mangel muß um so mehr ins Gewicht fallen, als die Zahl der Faktoren, die die Variabilität erhöhen, groß ist und noch einige Fehlerquellen berücksichtigt werden müssen.

Zu den Faktoren, die die Größe der Variabilität bedingen, gehören

1. der Körperzustand der Versuchstiere,
2. Vorhandensein des Stickstoffgleichgewichtes,
3. wechselnde Ruhe oder Unruhe während des Versuches,
4. die Körpertemperatur,
5. die Berechnung der Körperoberfläche aus dem Körpergewicht.

Zu 1. Gut genährte und magere Tiere können sich verschieden verhalten. Wir haben beobachtet, daß die Meerschweinchen, die länger

als eine Woche vor dem Versuch nur das Normalfutter (Weizenmehl, Kleeheumehl, Wasser in bestimmtem Verhältnis und Citronensaft) erhalten hatten, nach der Infektion häufig absolut niedrigere Kohlensäure und Sauerstoffwerte aufwiesen als die übrigen.

Zu 2. Bei unseren Versuchstieren wurde die Erreichung des Stickstoffgleichgewichtes aus äußeren Gründen unterlassen.

Zu 3. Im allgemeinen verhielten sich die Tiere ruhig in dem Glasbehälter, nur gegen Ende der Krankheit wurden häufig zeitweise Zuckungen und Erregungszustände beobachtet, z. B. Nagesucht (Schmerzäußerungen).

Zu 4. Sowohl malignes Ödem als auch Geflügelcholera rufen beim Meerschweinchen keine ausgesprochenen Fiebertemperaturen hervor; die Mastdarmtemperatur stieg nie über 39°C ; dagegen tritt gegen das tödliche Ende immer ein Temperaturabfall ein, der hier und da während der letzten Bestimmung eintrat und erst am Schluß des Versuches festgestellt werden konnte. Wegen der kleinen Variantenzahl konnten nicht alle diese Versuche ausgemerzt werden. Der Temperatursturz war immer begleitet von einem Abfall der Gaswechselstärke, so daß jene Werte etwas zu niedrig wurden. Dies wird bei den Mittelwerten der Geflügelcholera, wo diese Erscheinung besonders ausgeprägt ist, berücksichtigt werden müssen.

Zu 5. Die Fehlerbreite der *Meehschen* Formel zur Berechnung der Körperoberfläche aus dem Gewicht soll nach *Kettner* 30% betragen. Er verglich die Ergebnisse der Formel mit der Oberfläche der ausgebreiteten Haut eines frisch getöteten Tieres. Über die Stärke der Spannung ist nichts bekannt.

Der Fehler, der sich aus der Apparatur ergibt, beträgt nach der Berechnung an Hand von Leerversuchen 1% der Durchschnittswerte für Kohlensäure und Sauerstoff. Da uns aber alle Zahlen zum Vergleich des gesunden und infizierten Zustandes dienen, fallen sie für diesen Zweck nicht ins Gewicht.

Alle Zahlenwerte sind zum Vergleich umgerechnet auf Grundlage pro Quadratmeter Körperoberfläche und Stunde.

Die Mittelwerte und die Standardabweichungen.

Der Mittelwert darf als „typischer“ Wert bezeichnet werden bei eingipfligen Variationsreihen. Ein Blick auf die Variationskurve des O_2 -Verbrauches und der CO_2 -Bildung der Normaltiere und derjenigen mit malignem Ödem ergibt eine Zweigipfligkeit. Hier ist man nun im Zweifel, ob diese Erscheinung lediglich der Ausdruck der zu geringen Variantenzahl ist, oder aber auch durch die Verwendung von gut genährten und magern Tieren oder noch andere infektionsspezifische Faktoren verursacht sein könnte. Wir glauben nun aber trotzdem mit dem Mittelwert operieren zu dürfen, weil diese Zweigipfligkeit sowohl bei Normaltieren als auch

bei malignem Ödem vorhanden ist und sich auch bei der Geflügelcholera erkennen läßt. Sicher ist, daß wegen der zu geringen Variantenzahl die Bedeutung der Zweigipfligkeit nicht ausgebeutet werden darf.

Das arithmetische Mittel wird berechnet nach der Formel

$$M = \frac{\sum V}{N}$$

Als Maß der Variabilität einer Reihe wird nicht die Variationsbreite benutzt, da man nie weiß, ob man die äußersten Werte tatsächlich erfaßt hat und weil dabei über die Verteilung der Varianten zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Wert nichts ausgesagt ist, sondern hierzu findet die Standardabweichung oder Streuung Verwendung.

Sie wird berechnet nach der Formel

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum p D^2}{N}}$$

wobei p die Anzahl Individuen ist, die die gleiche Abweichung D vom Mittelwert M aufweisen; N ist die Gesamtzahl der Varianten. Die Standardabweichung oder quadratische Abweichung ist daher ein Maß der Variation sämtlicher Individuen einer Reihe.

Es liegt in der Fragestellung unserer Arbeit, daß nicht bloß Daten festgestellt, sondern auch miteinander verglichen werden. Zu diesem Zweck müssen noch der mittlere Fehler des Mittelwertes $m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ und der mittlere Fehler des Unterschieds zweier Mittelwerte $m_{\text{Diff.}} = \pm \sqrt{m_1^2 + m_2^2}$ eingeführt werden.

Ein Mittelwert M ist nur dann brauchbar, wenn sein mittlerer Fehler in einem bestimmten Verhältnis zu ihm steht; ebenso kann ein Unterschied zweier Mittelwerte nur dann verwertet werden, wenn er ein bestimmtes Vielfaches von $M_{\text{Diff.}}$, also ihres mittleren Fehlers ist. Zum Vergleich von Standardabweichungen bedient man sich des Variationskoeffizienten V.

Die Standardabweichung ist hier in Prozenten des Mittels ausgedrückt.

Zusammenstellung der Mittelwerte \pm mittlerer Fehler und der Standardabweichungen und des Variationskoeffizienten bei Normaltieren, malignem Ödem und Geflügelcholera.

	Gesunde Tiere		Mit malignem Ödem infizierte Tiere		Mit Geflügelcholera infizierte Tiere	
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
Mittelwert M \pm mittl. Fehler m	16,25 \pm 0,19	18,96 \pm 0,30	16,30 \pm 0,42	19,38 \pm 0,44	14,37 \pm 0,41	17,20 \pm 0,61
Standardabweichung σ	\pm 1,529	\pm 2,389	\pm 2,399	\pm 2,513	\pm 2,259	\pm 3,372
Variationskoeffizient V	9,4	12,6	14,7	12,9	15,7	19,6

Ein Vergleich der Mittelwerte für Kohlensäure bei gesunden und mit malignem Ödem infizierten Tieren ergibt eine Erhöhung des Mittelwertes um 0,42 für malignes Ödem. Vergleichen wir M_{diff} (Mittelfehler der Differenz von Kohlendioxyd bei Normaltieren und bei mit malignem Ödem infizierten Tieren, so finden wir $\pm 0,53$. M_{diff} ist also größer als $M_{\text{mal. Ödem}} - M_{\text{Normaltiere}}$. Der Unterschied muß nach dieser Berechnung als zufällig bezeichnet werden; für Sauerstoff ergibt die Rechnung dasselbe in bezug auf die Mittelwerte. Die Schwankung der Kohlendioxydbildung zeigt nur einen ganz geringen Unterschied; während für den Sauerstoffverbrauch der Variationskoeffizient 9,4 ist, beträgt er für malignes Ödem 14,7. Dies darf wohl dahin ausgelegt werden, daß bei Infektion mit malignem Ödem mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Infektionswirkung am Sauerstoffverbrauch angreift, da seine Variabilität größer wird, trotzdem die Höhe der Mittelwerte davon nicht berührt wird.

Für die Mittelwerte von Kohlensäure und Sauerstoff bei Geflügelcholera gegen die Normaltiere finden wir bei Kohlensäure einen Unterschied von $18,96 - 17,20 = 1,76 \pm 0,68$. Der Unterschied beträgt das 2,5fache des mittleren Fehlers der Differenz.

Der Unterschied $O_2 \text{ Normaltiere} - O_2 \text{ Geflügelcholera}$ beträgt 16,25 bis $14,37 = 1,88 \pm 0,45$.

Die Differenz entspricht dem 4,1fachen von M_{diff} .

Die gefundenen Unterschiede in der Höhe der Mittelwerte bedeuten, daß mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Unterschied zwischen den in Frage stehenden Mittelwerten besteht.

Zu den Mittelwerten bei Geflügelcholera ist zu bemerken, daß sie zum kleineren Teil gewonnen sind aus Stadien, in denselben während des letzten Versuches der Temperatursturz eingetreten ist (siehe 1. Zacke in der Variationskurve für Sauerstoff); bei einem größeren Material, wo solche Bestimmungen ausgeschaltet werden können, dürften sich die Mittelwerte, namentlich für Sauerstoff, etwas höher stellen.

Ein Vergleich der Variationskurve für Kohlensäure und Sauerstoff in dieser Gruppe ergibt eine bedeutende, für beide Gase ungefähr gleiche Erhöhung der Variabilität; das würde bedeuten, daß die Geflügelcholera sowohl auf den Sauerstoffverbrauch als auch auf die Kohlensäurebildung in gleichem Sinne einwirkt.

Vergleich der Mittelwerte für Kohlensäure und Sauerstoff bei malignem Ödem und Geflügelcholera.

Mittelwert für Kohlensäure bei malignem Ödem	19,38
„ „ „ „ Geflügelcholera	17,20
Differenz	2,18
M_{diff}	$\pm 0,75$

Die Differenz beträgt das 3fache des mittleren Fehlers der Differenz.

Mittelwert für Sauerstoff bei malignem Ödem	16,30
„ „ „ „ Geflügelcholera	14,37
Differenz	1,93
M _{diff}	± 0,59

Der Unterschied beträgt das 3fache von M_{diff}

Der Mittelwert der Kohlensäurebildung bei malignem Ödem liegt um 2,18 g höher als für Geflügelcholera, derjenige für Sauerstoff um 1,93 g höher. Sie beträgt in beiden Fällen das 3fache des mittleren Fehlers der Differenz. Wenn der Unterschied seinen Fehler um das 3fache übersteigt, so darf man mit 99,74% Wahrscheinlichkeit annehmen, daß er kein Zufallsprodukt ist. Übertrifft die Differenz ihren Fehler nur um das 2fache, so sinkt die Wahrscheinlichkeit bereits auf 95,46%; sind Differenz und Fehler von gleicher Größe, so ist diese Wahrscheinlichkeit nur noch 68,26%.

Der Variationskoeffizient V ist für Kohlensäure bei malignem Ödem 12,9; bei Geflügelcholera 19,6; für Sauerstoff bei malignem Ödem 14,7 und bei Geflügelcholera 15,7.

Die Schwankung der Kohlensäurebildung ist bei malignem Ödem bedeutend geringer als bei Geflügelcholera, während in bezug auf Sauerstoff nur ein geringer Unterschied besteht, der aber eben in beiden Fällen viel höher ist als im Normalzustand.

Wenn wir nun auf die früher erwähnte verhältnismäßige Vermehrung der Kohlensäurebildung oder relative Verminderung des Sauerstoffverbrauchs bei mit malignem Ödem infizierten Tieren zurückkommen, so fällt auf, daß die Variationskoeffizienten V für Kohlensäure im Gesundheitszustand und in der Infektion ungefähr gleich groß bleiben (12,6 bzw. 12,9), während V für den Sauerstoffverbrauch im Gesundheitszustand 9,4 und infiziert mit malignem Ödem 14,7 beträgt. Man darf daraus schließen, daß mit dem Einsetzen eines neuen Faktors — der Infektion mit malignem Ödem — die Variabilität für Kohlensäure nicht erhöht wird, wohl aber für Sauerstoff, d. h. die Infektion wirkt vor allem ein auf den Sauerstoffverbrauch des Tieres. Es dürfte daher gegeben sein, das Hauptgewicht auf das Verhalten des Sauerstoffes zu legen.

Wir glauben weiter schließen zu dürfen, daß diese verhältnismäßige Verminderung des Sauerstoffverbrauches bei malignem Ödem von 0,8—14,4% bei 11 Tieren als eine spezifische Wirkung der Infektion mit malignem Ödem zu werten ist.

Ein Vergleich der Variationskoeffizienten der gesunden und mit Geflügelcholera infizierten Tiere zeigt sowohl für den O₂-Verbrauch, als auch für die CO₂-Bildung bedeutende Abweichungen, beide sind vergrößert, im Gegensatz zum malignen Ödem, wo nur der Variationskoeffizient für O₂ sich ändert, derjenige für CO₂ dagegen annähernd gleich bleibt.

Zusammenfassung.

1. Mit malignem Ödem infizierte Meerschweinchen zeigten je nach ihrem Körperzustand zur Zeit der Infektion einen erhöhten oder verminderten Gaswechsel während der Krankheit.

2. Der respiratorische Quotient verhält sich bei malignem Ödem und Geflügelcholera gleich; nach anfänglichem Sinken steigt er gegen das

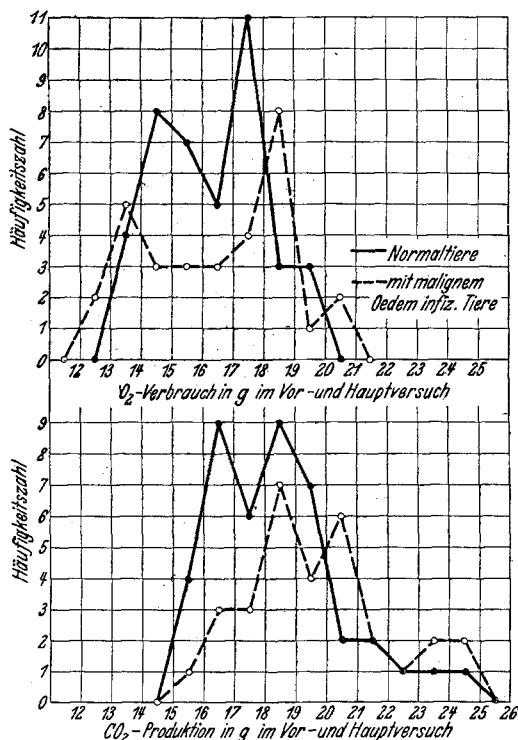


Abb. 6. Normaltiere. Malignes Ödem. Variationskurven des O₂-Verbrauches und der CO₂-Produktion. Pro m² Körperoberfläche und Stunde.

Ende der Krankheit bedeutend an. Dort wo die Krankheit sehr rasch verlief, blieb der Anstieg aus, dabei stand er am Schluß der Krankheit höher als nach entsprechender Versuchszeit in gesundem Zustand.

3. Bei malignem Ödem wurde in allen 11 Fällen eine relative Vermehrung der Kohlensäurebildung oder, was dasselbe bedeutet, eine verhältnismäßige Verminderung des Sauerstoffverbrauches von 0,8 bis 14,4% im infizierten Zustand gefunden; bei Geflügelcholera bestand 2mal eine relative Abnahme und 1 mal eine relative Zunahme der Kohlensäurebildung bzw. 2mal eine relative Zunahme und 1 mal eine relative Abnahme des Sauerstoffverbrauches von weniger als 1%.

4. Die Mittelwerte für Kohlensäure und Sauerstoff im Normalzustand weichen gegenüber malignem Ödem nur geringfügig voneinander ab; die Variationskoeffizienten für die Kohlensäurebildung unterscheiden sich gleichfalls nur wenig, dagegen ist der Variationskoeffizient des Sauerstoffverbrauches bedeutend größer bei malignem Ödem als beim gesunden Tier.

Die Vergrößerung des Variationskoeffizienten für den Sauerstoffverbrauch deutet darauf hin, daß mit dem Einsetzen eines neuen Faktors,

nämlich der Infektion mit malignem Ödem, die Vergrößerung des Variationskoeffizienten als die Folge der Infektion angesehen werden muß, daß also malignes Ödem im Meerschweinchenorganismus an der Beeinflussung des Sauerstoffverbrauches ansetzt.

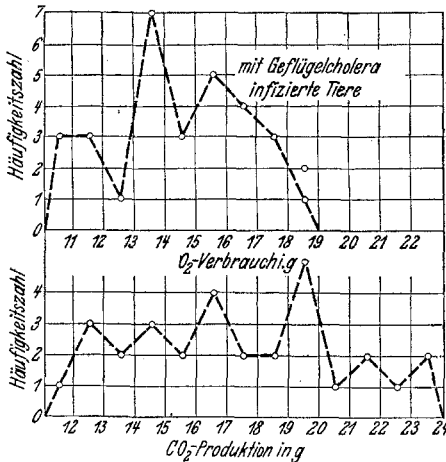


Abb. 7. Geflügelcholera. Variationskurven des O_2 -Verbrauches und der CO_2 -Bildung. Pro m^2 Körperoberfläche und Stunde.

5. Die Unterschiede der Mittelwerte für O_2 -Verbrauch und CO_2 -Bildung bei Geflügelcholera und Normaltieren betragen das 2,5—4,1fache des mittleren Fehlers der Differenz. Es ist ein Unterschied insofern vorhanden, als die Mittelwerte für Sauerstoff und Kohlensäure ungefähr gleich stark

erniedrigt sind bei Geflügelcholera gegenüber dem Gesundheitszustand. Die Variationskoeffizienten sind für beide Gase vergrößert, für Kohlensäure gleich viel wie für Sauerstoff.

6. Der Vergleich der Mittelwerte von Geflügelcholera mit malignem Ödem ergibt eine Erhöhung zugunsten des malignen Ödems um das 3fache des mittleren Fehlers der Differenz für Sauerstoff und Kohlendioxyd.

Der Variationskoeffizient für Kohlensäure ist bei Geflügelcholera bedeutend größer als bei malignem Ödem, für Sauerstoff liegen sie sehr nahe beisammen.

II. Teil.

Untersuchungen über Atmungsvorgänge in vitro bei überlebender Meerschweinchenmuskulatur nach Infektion mit malignem Ödem und Geflügelcholera.

Der Zellstoffwechsel.

Nachdem sich bei den Untersuchungen des Gasstoffwechsels normaler, aerob und anaerob infizierter Tiere gewisse Verschiedenheiten herausgestellt haben, lag es nahe, dem Gasstoffwechsel einzelner Organe nach

denselben Gesichtspunkten näher zu treten. Untersuchungen über die Atmung von Zellverbänden, wie sie die einzelnen Organe darstellen, bringen uns in Berührung mit dem Mechanismus der Atmung. Hier sind fermentative und katalytische Prozesse zu nennen, ferner kommen für den Ablauf der Atmungsvorgänge Adsorptionsverhältnisse, die Zellpermeabilität, oberflächenenergetische Faktoren, der Kolloidzustand und das Milieu (Anionen, Kationen, deren gegenseitiges Mischungsverhältnis, Wassergehalt, Wasserstoffionenkonzentration) in Frage.

Der Warburgschen Apparatur zur Messung der Atmungsgröße eines Organes an überlebenden Gewebsschnitten wird die Rolle zufallen, den Gasstoffwechsel sämtlicher Organe und insbesondere der Muskulatur des infizierten Tieres klarzustellen. Nachdem von *Grafe*, *Reinwein* und *Singer* bereits Angaben über die Atemgröße der Zellen normaler Meerschweinchenorgane vorliegen und *Grafheim* mit fiebernden Meerschweinchen, die mit Rickettsien infiziert waren, gearbeitet hat, ist für Untersuchungen in unserem Sinne schon ein Grund gelegt.

Sowohl aerobe, als auch anaerobe Infektion sind Vorgänge, die sich dem ordentlichen Zellstoffwechselbetrieb gleich oder sogar überordnen. Diese interkurrenten Einflüsse zeichnen sich weiterhin dadurch aus, daß sie sich im Laufe der Krankheit dem Grade und in vielen Fällen auch der Art nach verändern.

Jedenfalls haben Untersuchungen an Gewebsschnitten und Blutzellen danach zu trachten, möglichst viele Stadien der Infektion zu erfassen.

M. Ziegler beschreibt in *Joests* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere das mikroskopische Bild der Muskulatur bei Rauschbrand, das demjenigen des Pararauschbrandes sehr ähnlich ist. Danach ist „eine weitgehende Nekrose der betroffenen Muskelpartien zu erkennen, insofern als die Quer- und Längsstreifung fehlt, die Kerne des Sarcolemms, wie auch des intermuskulären Bindegewebes kaum mehr nachzuweisen sind. Die Muskelfasern sind ebenso wie das intermuskuläre Bindegewebe meist mit Massen von roten, zum Teil ausgelaugten Blutkörperchen überdeckt, die so dicht liegen, daß Einzelheiten nicht mehr unterschieden werden können. Die Rauschbrandbacillen liegen sehr zahlreich im intermuskulären Gewebe. Nach diesem histologischen Befund handelt es sich bei Rauschbrand um eine hämorrhagische Nekrose der Muskulatur, die bedingt ist durch die Toxine und Stoffwechselprodukte des sich im intermuskulären Bindegewebe stark vermehrenden Rauschbranderreger“. Bei Pararauschbrand werden besonders noch Acidophilie des Gewebes, Chromatolyse und Karyolyse, sowie gasgefüllte Hohlräume erwähnt.

Demnach bedingt die Infektion mit Rauschbrand- und Pararauschbrandbacillen tiefgehende Zerstörungen in dem Zellbau, und zwar sowohl des Zelleibs als auch des Kerns und wohl auch der Membran. Da nun

nach Warburg die Oxydationsgröße der Zellen unbedingt an die Struktur gebunden ist, wäre nach diesen Befunden eine starke Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches der infektiös entarteten, bzw. abgestorbenen Zellen zu erwarten. Abgesehen von der Beeinflussung des Gasstoffwechsels durch die Strukturänderungen dürften auch Störungen der Fermente und der Fermenttätigkeit ins Auge gefaßt werden. Wir haben zwar heute noch keine Kenntnis über das Verhalten der Oxydationsfermente (im weitesten Sinne) in Anwesenheit von Bakteriengiften oder bakteriellen Stoffwechselprodukten. Mit Rücksicht auf die tiefgreifenden Störungen in der Morphologie des Gewebes dürfen wir auch einschneidende Störungen des Chemismus erwarten. Schon die Änderung der Wasserstoffionenkonzentration wird Verschiebungen der Fermenttätigkeit veranlassen.

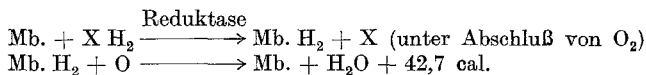
Die Störungen des Gaswechsels verursachen sicher eine Änderung im stufenweise erfolgenden Abbau, oder mit anderen Worten, die Änderungen des Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratabbaues werden einen Einfluß ausüben auf die Oxydation und umgekehrt.

Fruchtbringend wird der Vergleich der feineren histologischen Züge, der Lagerung der Infektionserreger im Gewebe je nach ihren Eigenschaften (Exo-, Endo-Toxinbildner giftig oder sonst irgendwie pathologisch wirkender Stoffwechselprodukte) sich auswirken und neben diesen Feststellungen sind uns ebenso wichtig der mikrochemische Nachweis von Oxydations- und Reduktionsvorgängen, sowohl im Gewebe als auch im Blut.

Jedenfalls muß bei Untersuchungen in dieser Richtung danach getrachtet werden, möglichst viele Entwicklungsstufen der Infektion zu erfassen.

Eigene Untersuchungen mit der Methylenblaumethode nach Thunberg.

Thunberg hat als zellfremden Wasserstoffacceptor das Methylenblau angewandt. Dieses Vorgehen beruht auf der Fähigkeit des Methylenblau, Wasserstoff anzulagern unter Bildung eines Leukokörpers, des Leukomethylenblau. Voraussetzung zum Eintritt dieser Reaktion ist die Abwesenheit von Sauerstoff, da Leukomethylenblau unter positiver Wärmetönung als Sauerstoffübertrager auftritt. Die allgemeinen Gleichungen beider Vorgänge lauten



Wenn im Fall der ersten Gleichung Sauerstoff Zutritt hat, so wirkt der Luftsauerstoff als Wasserstoffacceptor, wobei Wasser entsteht; der aktive Wasserstoff verteilt sich dann zwischen Sauerstoff und Methylenblau nach unbekannten Gesetzen. Dabei spielen die Reaktionsgeschwindigkeits- und Affinitätsverhältnisse eine Rolle. Daher ist das Arbeiten in

annähernd sauerstofffreiem Medium nötig. Die günstigste Wasserstoffionenkonzentration für diese Reaktion liegt in der Nähe des Neutralpunktes. In unseren Versuchen, die übrigens nur orientierenden Charakter haben, da die Wasserstoffionenkonzentration nur annähernd bestimmt werden konnte mit Lakmus, wurden genügend große Muskelproben aus der Adductorengruppe der Hintergliedmaße zerkleinert mit einem Instrument, das aus 2 ineinanderschiebbaren Röhren besteht, deren Abschluß von je einem kugelförmigen scharfen Drahtnetz gebildet wird. Der Brei wird dadurch ziemlich gleichmäßig.

Je eine Probe von 0,5 g wird mit 2,4 g physiologischer Kochsalzlösung gemischt, darauf mit einer Wasserstrahlpumpe bis auf 10—12 mm Quecksilber evakuiert und 15 Minuten lang mit einer Schüttelmaschine geschüttelt. Danach wurde der Puffer und 0,4 ccm einer 0,2%igen Methylenblaulösung durch ein Einsatzrohr eingebracht und zur Sicherheit nochmals evakuiert. Darauf Einsetzen in das Wasserbad von 35° C.

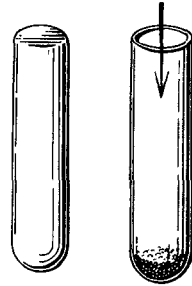


Abb. 8.

Entfärbungszeit und Wasserstoffionenkonzentration.

Bei gesunden Tieren ergaben sich erhebliche Unterschiede in der Entfärbungszeit der Muskulatur, je nach der Stärke der Pufferung.

Die Entfärbung ohne Pufferung (saure Reaktion) war gegenüber den Proben, die $0,2\text{--}0,4\text{ g Na}_2\text{HPO}_4 \frac{2}{n}$ enthielten, um das 2—4fache verzögert. Dasselbe Ergebnis wurde gefunden für einen Fall von Muskulatur eines mit Geflügelcholera infizierten Meerschweinchens. Zusatz von 0,4 g Na_2HPO_4 bewirkte immer eine alkalische Reaktion des Muskelbreis.

Bei den Muskelproben der mit malignem Ödem infizierten Meerschweinchen wurden Unterschiede von der oben erwähnten Größenordnung zwischen gepuffertem und nicht gepuffertem Muskelbrei nur teilweise gefunden. Allgemein ist zu sagen, daß 0,4 g Na_2HPO_4 zur Alkalisierung nicht immer genügte, sondern häufig nur neutrale Reaktion — mit Lakmus bestimmt — erreicht wurde, d. h. daß der Muskelbrei anscheinend saurer war als bei normalen Tieren. Die Verzögerungen in der Entfärbung wie sie in dieser Gruppe beobachtet werden, sind aber derart, daß sie durch die Acidität des Muskelbreis allein nicht erklärt werden können. Eine Beobachtung bei malignem Ödem sei hier noch vermerkt, die auf eine Beziehung zwischen der Entfärbungszeit und der Mastdarmtemperatur der Versuchstiere unmittelbar vor der Tötung der Tiere hinzuweisen scheint. Mit abnehmender Körperwärme erhöhte sich die mittlere Entfärbungszeit. Bei gesunden Tieren bewegte sich die Entfärbungszeit zwischen 6 und 18 Minuten.

Bei der Muskulatur der mit *Geflügelcholera* infizierten Tiere bewegten sich die Entfärbungszeiten zwischen 5 und 31 Minuten.

Die Meerschweinchen, die mit *malignem Ödem* infiziert wurden, ergaben in bezug auf die Entfärbungszeit ihrer Muskulatur eine Variationsbreite von 6—130 Minuten; die Unterschiede in der Entfärbungszeit zwischen infizierter und nicht infizierter Muskulatur (hinten rechts bzw. hinten links) liefern Werte, die von — 28 bis + 56 Minuten

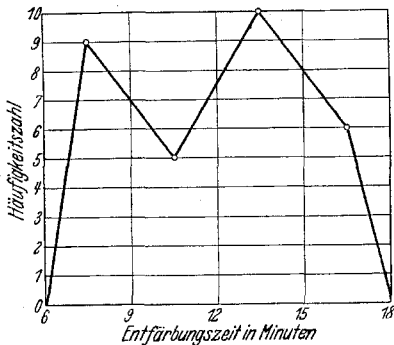


Abb. 9. Normaltiere. Muskelbrei.

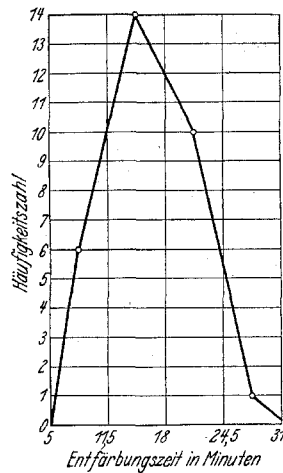


Abb. 10. Mit Geflügelcholera infiziert. Muskelbrei. Entfärbungszeiten.

reichen. Im allgemeinen dauerte die Entfärbung der infizierten Muskulatur länger als die der nicht infizierten Gliedmaße, aber in 6 von 29 Vergleichsfällen konnte das Gegenteil beobachtet werden (Tabellen S. 578).

Vergleich der Entfärbungszeiten und der Unterschiede der Entfärbungszeit der Muskulatur der linken und der rechten Hintergliedmaße.

	Gesunde Tiere	Mit Geflügelcholera infizierte Tiere	Mit mal. Ödem infizierte Tiere
Variationsbreite der Entfärbungszeit in Minuten . . .	6—17	5—31	7—130
Variationsbreite der Differenzen in der Entfärbungszeit in Minuten	— 5 bis + 3	— 11 bis + 20	— 16 bis + 55

Mit der Vergrößerung der Variationsbreite der Entfärbungszeit nehmen auch die Unterschiede in der Entfärbungszeit zu.

Entfärbungszeit von Methylenblau durch Muskelbrei bei gesunden Tieren.

Vakuum 10–12 mm Hg. Schütteln des Breis 15 Minuten.

Wasserbad 35° C	0,5 g Muskelbrei + 0,4 g Na ₂ HPO ₄ + 0,4 g Methylenblau 0,2 % + 2,4 NaCl physiol.															
Entfärbungszeit von Muskulatur der Gliedmaßen hinten links in Minuten	7	15	12	13,5	7	11	8	9	7,5	8	13	17,5	14	16	13,5	12,5
Entfärbungszeit von Muskulatur der Gliedmaßen hinten rechts in Minuten	7	13	12	15	10	7	8	10	9,5	6,5	12	13	17	—	16	—
Differenz der Entfärbungszeit hinten rechts zu hinten links in Minuten	0	—2	0	+1,5	+3	—4	0	+1	+2	—1,5	—1	—4,5	+3	—	+2,5	—

Entfärbungszeit von Methylenblau durch Muskelbrei von Tieren mit Geflügelcholera.

Vakuum 10–12 mm Hg. Schütteln des Breies 15 Minuten.

Wasserbad 35° C	0,5 g Organbrei + 0,4 g Na ₂ HPO ₄ + 0,4 g Methylenblau 0,2 % + 2,4 g NaCl physiol.															
Entfärbungszeit von Muskulatur der hinteren linken Gliedmaßen in Minuten	11		9	30	16	20,5	18	5	17	18,5	17	14	20	16	15,5	20
Entfärbungszeit von Muskulatur der hinteren rechten Gliedmaßen in Minuten	10	20		10	13	20	14	8	20	20	13	13	16	16	17	18
Unterschied der Entfärbungszeit der Muskulatur hinten rechts zu hinten links in Minuten	+1	—11	+20	+3	+0,5	+4	—3	—3	—1,5	+4	+1	+4	0	—1,5	+2	

Mit malignem Ödem infiziert. Entfärbungszeit der infizierten und der nicht infizierten Muskulatur.

Vakuum 10–12 mm Hg. Schütteln des Breies 15 Minuten.

Wasserbad 35° C	0,5 g Muskelbrei + 0,4 g Na ₂ HPO ₄ + 0,4 g Methylenblau 0,2 % + 2,4 g NaCl physiol.															
Entfärbungszeit der nicht infiz. Muskulatur in Minuten	8	24	60	119	34,5	29	20,5	11	7	14	10	9	14	115	16	
Entfärbungszeit der infiz. Muskulatur in Minuten	8	26	71	129	54,5	84	—	13	13,5	18	24	24	20	9	18	
Unterschied der Entfärbungszeit der infiz. zur nicht infiz. Muskulatur in Minuten	0	+2	+11	+10	+20	+55	—	+2	+6,5	+4	+14	+15	+6	—2,5	+2	

Fortsetzung.

Wasserbad 35° C	0,5 g Muskelbrei + 0,4 g Na_2HPO_4 + 0,4 g Methylenblau + 2,4 g NaCl physiol.														
Entfärbungszeit der nicht infiz. Muskulatur in Minuten .	8,5	7,5	24	18	19	11	23	37	15	30	26	34	29	22	55
Entfärbungszeit der infiz. Muskulatur in Minuten	7	37	37	15	19	23	17	25	35	38	29,5	56	39	60	39
Unterschied d. Ent- färbungszeit der infiz. Muskulatur zu nicht infiz. Mus- kulatur in Minuten	-1,5	+29,5	+13	-3	0	+12	-6	-12	+20	+8	+3,5	+22	+10	+38	-16

Die Frage nach der Ursache für diese auffallende Verzögerung der Reduktion von Methylenblau in der Muskulatur der mit malignem Ödem infizierten Meerschweinchen kann nur einer Lösung näher gebracht werden, wenn das Milieu des zu untersuchenden Muskelbreies sowohl in bezug auf seine Wasserstoffionenkonzentration als auch seine Elektrolyte konstant gehalten wird.

Zur Erfüllung der Bedingungen in bezug auf die Konstanthaltung der Wasserstoffionenkonzentration reichen die Indicatormethoden nicht aus, da der Muskelpreßsaft bei malignem Ödem infolge Hämolyse gerötet ist.

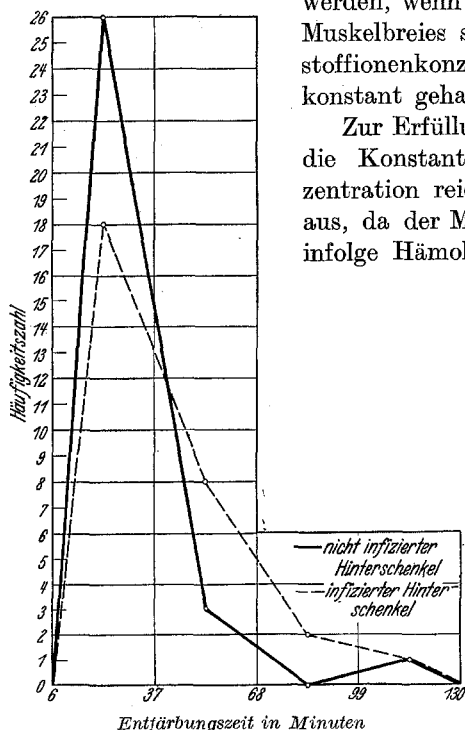


Abb. 11. Mit malignem Ödem infiziert.
Entfärbungszeit von Muskelbrei.
— nicht infizierte Muskulatur.
-- infizierte Muskulatur

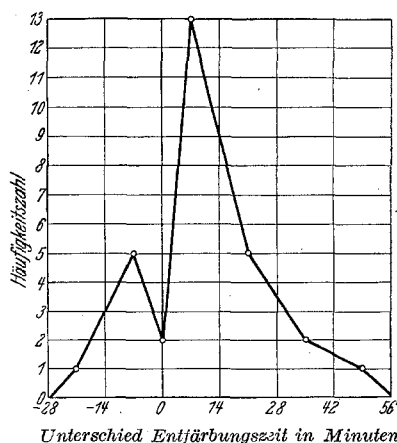


Abb. 12. Mit malignem Ödem infiziert.
Unterschiede in der Entfärbungszeit von
infizierter und nichtinfizierter Muskulatur

Bei unseren Versuchen mit Methylenblau haben wir beobachtet, daß nach Eintritt der Entfärbung und nach Rückverwandlung des Leukomethylenblau zu Methylenblau eine zwei- bis mehrmalige Entfärbung des Methylenblau wiederholt werden konnte. Das muß bedeuten, daß in diesen Fällen weder Donatoren noch Fermente erschöpft waren. Die Verzögerung der Entfärbung bei malignem Ödem geht also nicht auf einen Ferment- oder Donatormangel zurück — im Gegenteil, man könnte versucht sein, die Donatormenge als erhöht anzunehmen —, sondern jedenfalls auf eine Schädigung der reduzierenden Fermente, sei es durch ungünstige Wasserstoffionenkonzentration oder andere Faktoren oder beides zusammen.

Der Katalasegehalt der Muskulatur.

Gleicherweise wie die Dehydrasen im infizierten und nicht infizierten Gewebe dürfte das Verhalten der Katalase interessieren.

Untersucht wurde die Muskulatur gesunder, geflügelcholerakranker und mit malignem Ödem infizierter Tiere. In der letzteren Gruppe wurde unterschieden zwischen infizierter und nicht infizierter Muskulatur. Zur Pufferung des Breies wurden wieder 0,4 g Na_2HPO_4 auf die gleiche Menge Flüssigkeit wie in den Reduktionsversuchen zugefügt. Unter Zusatz der halben Menge einer 1%igen H_2O_2 -Lösung, also zu 3,2 ccm Flüssigkeitsmenge 1,6 ccm H_2O_2 -Lösung. Die Anordnung war dieselbe wie für die Katalaseprobe der Milch in einem Wasserbad von 25° C. Die Ablesungen wurden vorgenommen nach 10 und 60 Minuten, sowie nach etwa 18 Stunden.

Sämtliche Werte, sowohl der Normaltiere, der Geflügelcholera- und malignes Ödem-Tiere hielten sich auf ungefähr gleicher Höhe. Dies scheint zunächst keinen Unterschied zwischen normal und infiziert zu ergeben, erklärt sich aber durch unrichtige Verhältnisse der reagierenden Substanzen. Weiteren Untersuchungen wird daher die Aufgabe zufallen, die Menge des H_2O_2 -Zusatzes in geeigneter Weise zu variieren. Es wäre zu prüfen, ob in diesem Fall die titrimetrische Methode mit Kaliumpermanganat der volumetrischen überlegen ist. Die optimale Wasserstoffionenkonzentration für die Katalasewirkung liegt bei 6,8—7,0; die Konstanthaltung der Wasserstoffionenkonzentration und der Elektrolyte während der Versuchsdauer, nebst der Bestimmung des Trockengewichts der verwendeten Muskelmenge muß auch hier beachtet werden.

Die Untersuchungen von *Sieber*, *Grinjew* und *Großmann* (angeführt nach *Oppenheimer*, Die Fermente und ihre Wirkungen) vermitteln einen Überblick bezüglich des Gehaltes einiger Organe an Fermenten unter dem Einfluß verschiedener bakterieller Infektionen.

Der Gehalt an *Diastasen* ist bei allen untersuchten Infektionen stark gesteigert. Die Stärkespaltung ist am stärksten vermehrt bei Dysenterie und Tetanus, die Zuckerspaltung bei Tetanus und Diphtherie. Bei

Tuberkulose war die Amylasetätigkeit in den Muskeln ziemlich stark, in der Leber nur wenig gesteigert, in Herz, Knochenmark und Milz kaum verändert, in den übrigen Organen dagegen gehemmt.

Die *Lipasen* sind bei akuten Diphtherie-Intoxikationen vermehrt, bei chronischen dagegen vermindert, außer im Knochenmark. Bei Tetanus sind sie auch in Gehirn und Muskulatur vermehrt.

Tuberkulose ruft eine Abnahme der Lipasen in allen Organen, besonders aber in Knochenmark und Gehirn hervor. Chronische Staphylokokkeninfektionen erzeugen dagegen eine Vermehrung dieses Fermentes in allen Organen.

Die *Nucleasetätigkeit* ist bei Tuberkulose stark gesteigert in der Lunge, weniger im Herz, dagegen in Knochenmark, Muskeln und Milz um 83—50% vermindert, in Gehirn unverändert.

Der Katalasegehalt der Organe beim normalen Meerschweinchen ist am höchsten in der Leber und nimmt ab in der Reihenfolge: Pankreas, Milz, Fettgewebe, Muskulatur, Gehirn. Merkwürdigerweise ist gerade die Muskulatur verhältnismäßig arm an Katalase.

Der *Katalasegehalt* ist stark erhöht bei Tetanus und Dysenterie, ferner bei akuter Diphtherie. Chronische Diphtherie dagegen zeitigt eine Erniedrigung des Katalasegehaltes; die Verminderung beträgt bei Polyneuritis avium (Beriberi) im Mittel 44%; dagegen sind die Werte bei Skorbut kaum verändert.

Bernstein verfolgte den Katalaseindex (Katalasezahl des Blutes, berechnet auf die Zahl der Erythrocyten pro Kubikmillimeter) des Blutes von Kaninchen, die an experimenteller Hyperchromanämie litten, wobei er eine Abnahme der Katalasezahl und eine gleichzeitige Zunahme des Katalaseindex fand. Bei Taubenberiberi konnte er eine Veränderung des Katalasegehaltes des Blutes gegenüber der Norm nicht feststellen.

Pathologische Verhältnisse in einem Organismus brauchen aber nicht nur auf die Menge der Fermente einzuwirken. Es scheint sichergestellt zu sein, daß auch artmäßige Veränderungen möglich sind, z. B. bei Gegenwart von bösartigen Gewächsen, wo Peptidasen anderer Wirkung als bei der gewöhnlichen Autolyse gefunden worden sind. Endlich soll auch der Antifermente gedacht werden, die bei langsamem Krankheitsverlauf auftreten können.

Zusammenfassung.

Die Entfärbung des Methylenblaus in der mit malignem Ödem infizierten Muskulatur ist stark verzögert gegenüber der Muskulatur normaler oder mit Geflügelcholera infizierter Tiere.

Als neue Gesichtspunkte haben sich ergeben:

a) *In bezug auf das infizierte Tier:*

Vergleichende Gaswechseluntersuchungen anaerob infizierter Tiere mit aerob infizierten und normalen Tieren.

Bestimmung der Atmung und Glykolyse an Gewebsschnitten anaerob und aerob infizierter und normaler Tiere.

Untersuchung der Atmungsfermente im Gewebsbrei von anaerob, aerob infizierten und gesunden Versuchstieren.

Feinere Histologie infizierter Gewebe, verglichen mit dem funktionellen Zustand, soweit dieser experimentell faßbar ist (Schnittatmung und mikrochemischer Nachweis von Fermenten und Intermediärprodukten).

Topographische Verhältnisse der Erreger im Gewebe und Fermentlokalisationen.

b) *In bezug auf die Spaltpilze:*

Erweiterung der Züchtungsverfahren auf künstlichen Nährböden.

Untersuchung des Bakterienstoffwechsels mittels chemisch wohl bestimmter Nährböden, sowie des Gaswechsels in vitro.

Bestimmung der Redoxpotentiale.

Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von Cytochromen.

Der Unterschied zwischen anaeroben und aeroben Mikroorganismen besteht bekanntlich darin, daß diese zu ihrer Vermehrung Luftsauerstoff notwendig haben, jene aber in seiner Gegenwart sich nicht vermehren können. Die Züchtung der Anaeroben mußte infolgedessen darauf ausgehen, den Luftsauerstoff irgendwie zu entfernen, sei es durch evakuieren, sei es durch Beseitigung mit Chemikalien. Es gelingt aber immer, beispielsweise durch Zusatz von Organstücken zu Bouillon, ohne Beseitigung des Luftsauerstoffes Anaeroben zum Wachstum zu bringen. Daraus schon konnte man den Schluß ziehen, daß gewisse reduzierende Stoffe des Gewebes die Wachstumshemmungswirkung des in der Flüssigkeit enthaltenen Sauerstoffes wettmacht. Die gewöhnlich in der Chemie verwendeten reduzierenden Stoffe können infolge ihrer Giftigkeit zur praktischen Kultur nicht verwendet werden. Hingegen ist dies möglich, wie *Frei* und *Riedmüller* einerseits, sowie *R. Hosoja* und *Quastel* und *Stephenson* andererseits, unabhängig voneinander, fanden mit Cystein. Nach kürzlich veröffentlichten Versuchen von *Frei* und *Riedmüller* eignet sich auch Glutathion als Zusatz zum Nährboden der Züchtung bei ungehindertem Luftzutritt. Vielleicht ist es gerade das Glutathion, das nach *Hopkins* im Organismus eine große Verbreitung hat, auf welchem die das Wachstum begünstigende Wirkung von Organstücken in Bouillon beruht. Ob Glutathion auch die alleinige Ursache dafür ist, warum die Anaeroben so vorzüglich in Gehirnbrei wachsen, scheint fraglich. Offenbar müssen hier die Lipide als mitwirkende Faktoren ins Auge gefaßt werden. Vielleicht spielt gerade die sauerstoffhäufende Fähigkeit der Phosphatide des Gehirns hier eine Rolle. Die Phosphatide können anscheinend als Sauerstoffacceptoren funktionieren. In dem Augenblick, wo sie Sauerstoff wieder abgeben, wirken sie wie Oxydasen oder Peroxydasen.

In den letzten 3 Jahren ist die Forschung über die Anaeroben in eine neue Phase eingetreten, hauptsächlich durch Untersuchungen englischer

Forscher (*Quastel* und Mitarbeiter, *B. C. J. G. Knight*, *P. Fildes*, *L. F. Hewitt* und *D. Keilin*). Während bis dahin die wichtigsten Faktoren des Bakterienwachstums in vitro, die chemische Zusammensetzung des Substrates hinsichtlich seiner Verwendbarkeit für Protoplasma-Bausteine und für Arbeits- und Reservematerial Objekt der Forschung war, wozu sich alsdann die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bzw. des p_H Optimum gesellte, ist durch die genannten Forscher, beruhend auf den Untersuchungen über das Oxydoreduktionspotential (Redoxpotential) durch *Clark*, *Michaelis*, *Needham* u. a. das Reduktions- bzw. Oxydationsvermögen des Nährbodens in vitro, sowie in vivo in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit gerückt. Es hat sich gezeigt, daß zum Angehen der Infektion, also zur Vermehrung und zu physiologischen Leistungen der Mikroorganismen ein gewisses Redoxpotential ausschlaggebend ist. Dabei ist aber das Potential auch von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig. Beispielsweise haben *P. Fildes* und *Knight* gefunden, daß Tetanussporen nur auf einer gewissen Höhe des Reduktionspotentialies sich vermehren und die Auskeimung unterbleibt, wenn das Potential mehr als E_H (elektromotorische Kraft) $+ 0,01$ Volt bei p_H 7,0 bzw. als 0,11 Volt bei p_H 7,0—7,65 ist. *Knight* hat das Redoxpotential von Bakteriennährflüssigkeit elektrometrisch bestimmt. *P. Fildes* untersuchte das Redoxpotential der Subcutisflüssigkeit beim Meerschweinchen mit Rücksicht auf die Möglichkeit der Auskeimung von Tetanussporen. Nicht die Phagocytose ist die Ursache, warum die Infektion mit Tetanussporen nicht eintreten kann, sondern ein zu hohes Oxydationspotential. In nekrotischen Herden kann dieses beträchtlich sinken und die Auskeimung der Sporen erfolgt.

Nachdem schon früher *Gillepsie* (1921), *Cannan*, *Cohn* und *Clark* (1926), *Coulter* und *Isaacs* (1929) ähnliche Beobachtungen gemacht hatten, verfolgte *Hewitt* den Verlauf des Redoxpotentials beim Wachstum von Kulturen von Diphtheriebacillen, Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken. Eingehende Untersuchungen über die „Oxydoreduktasen“ ruhender Bakterien in Anwesenheit von Wasserstoffacceptoren und -donatoren verdanken wir *Quastel* und seinen Mitarbeitern (*Stephenson*, *Whetham*, *Wooldridge*), ferner *R. P. Cook* und *Dixon*.

Die Bedeutung des Glutathions für die Oxydation in der Zelle legte die Frage nahe, nach dem Unterschied des Glutathiongehaltes bei Aeroben und Anaeroben zu suchen. *McLeod* und *Gordon* fanden Glutathion beim *Welch-Fränkel-Bacillus*, bei Tetanus, Pararauschbrand, aber auch bei Paratyphus B und seinen Verwandten, Typhus, Cholera, Pyocyaneus, bei einigen Stämmen von Coli und Proteus, nicht aber bei Staphylo-, Strepto-, Pneumo-, Gono- und Meningokokken, Dysenteriebacillen Flexner und Shiga, Paratyphus A, Influenza, Morax-Axenfeld.

Bei fakultativen Anaeroben ist der Glutathiongehalt bei anaerober Züchtung größer. Im Gegensatz dazu sollen die Anaeroben arm an

Glutathion sein nach *Callow* und *Robinson*. Lehrreich ist auch die Wasserstoffsuperoxydbildung der Anaeroben, sowie die Anwesenheit von Peroxydasen. Bemerkenswert sind ferner die Fragen nach dem Katalasegehalt der Anaeroben. Katalasen sind bekanntlich im Tierorganismus sehr weit verbreitet und haben hier vielleicht die Aufgabe, ein verhängnisvolles Anschwellen der Wasserstoffsuperoxydkonzentration zu verhindern. Nach verschiedenen Untersuchungen sollen die Anaeroben tatsächlich keine Katalase besitzen, was darauf hindeuten würde, daß sie auch kein Wasserstoffsuperoxyd bilden.

In den letzten Jahren hat *Keilin*, nachdem *Mc Munn* schon im Jahre 1884 Untersuchungen über Respirationspigmente veröffentlicht hatte, seine Untersuchungen wieder aufgenommen und mit der Zellatmung in Beziehung gebracht. Er findet Respirationspigmente (Cytochrome) im Tier- und Pflanzenreich außerordentlich weit verbreitet, wo sie mit dem Sauerstoffwechsel sicher irgend etwas zu tun haben. Bei den anaeroben Bakterien sollen sie aber fehlen. Hingegen scheint *Keilin* in dieser Richtung nur den *Bac. sporogenes* und den *Bacillus* des malignen Ödems untersucht zu haben. Damit etwas Endgültiges über die Bedeutung der Atmungspigmente ausgesagt werden kann, müssen die Untersuchungen auf die übrigen Anaerobier ausgedehnt werden.

Das Ziel des Programms, das in dieser Arbeit entwickelt wurde, ist die Erreichung diagnostisch und immunisatorisch verwertbarer Ergebnisse und eine Erweiterung und Vertiefung der allgemeinen biologischen Kenntnisse über die Atmung.

Schrifttum.

- Abelin*: Biochem. Z. **129**. — *Arnoldi* u. *Ferber*: Z. klin. Med. **97** (1923). — *Bacq*: Ann. de Physiol. **5** (1929). — *Baer, H.*: Z. Kinderklin. **46** (1928). — *Bernstein, A.*: Biochem. Z. **179** (1926). — *Bliß, Theod.*: Ann. int. Med. **2** (1929). — *Callon* u. *Robinson*: Biochemic. J. **1925**. — *Cannan*: Biochemic. J. **1926**. — *Cook*: J. of biol. Chem. **1930**. — *Dixon* u. *Quastel*: Biochemic. J. **1923**. — *Dürr, R.*: Z. exper. Med. **46** (1925). — *v. Fenyvessy, B.*: Biochem. Z. **173** (1926). — *Fildes, P.*: Brit. J. exper. Path. **1927, 1929**. — *Fischer* u. *Frommel*: Schweiz. med. Wschr. **1929**. — *Fleisch, A.*: Biochemic. J. **1924**. — *Frei* u. *Riedmüller*: Zbl. Bakter. **119**. — *Geffler*: Arch. f. exper. Path. **91** (1921). — *Geffler, H.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **1924**. — *Ghoneim, A.*: Diss. Eidg. Techn. Hochschule Zürich 1930. — *Grafe, Reinwein* u. *Singer*: Biochem. Z. **165** (1925). — *Grafe*: Dtsch. Arch. klin. Med. **1922**. — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 1928. — *Grafshelm, K.*: Z. klin. Med. **1929, 1924**. — *Herzfeld* u. *Frieder*: Z. klin. Med. **1928**. — *Hewitt*: Biochemic. J. **1930**. — *Hokan, Rydin*: Biochem. Z. **200** (1928). — *Hopkins*: Biochemic. J. **1925**. — *Jarussowa, N.*: Biochem. Z. **179** (1926). — *Johannsen, W.*: Elemente der exakten Erblichkeitslehre 1926. — *Kartascheffsky*: Pflügers Arch. **214**. — *Keilin*: La Nature **1927**. — *Kettner*: Diss. Leipzig 1910. — *Kinoshita, Ryojym*: Trans. jap. path. Soc. **12** (1922). — *Klein, W.*: Biochem. Z. **168** (1926). — *Knight, B. C. J. G.*: Biochemic. J. **1930**. — *Krzywanek*: Biochem. Z. **134** (1923). — *Lawrow* u. *Matzko*: Biochem.

Z. 179 (1926). — *Lang*: Zit. nach *Demmel*: Arch. Tierernährg 1931. — *Leimdörfer*: Biochem. Z. 133 (1922). — *McLeod* u. *Gordon*: Biochemic. J. 1924. — *Löhning*: Arch. f. exper. Path. 66 (1911). — *Loewy* u. *Münzer*: Biochem. Z. 134 (1923). — *Lüscher, E.*: Z. Hals- usw. Heilk. 17 (1926). — *Messerle, N.*: Pflügers Arch. 213 (1926). — *Michaelis*: Naturwiss. 1926. — *Nakayama, K.*: Biochem. Z. 148 (1924). — *Needham* u. *Needham*: Proc. roy. Soc. Lond. 1926. — *Nonnenbruch*: Dtsch. Arch. klin. Med. 1926. — *Oppenheimer, C.*: Die Fermente und ihre Wirkungen. 1926—29. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere 1925—27. — *Pedotti, F.*: Biochem. Z. 123 (1921). — *Peracchia, C.*: Arch. ital. de Biol. Pisa 76 (1926). — *Plaut*: Dtsch. Arch. klin. Med. 1922, 1923. — *Ptaszek*: C. r. Soc. Biol. Paris 100 (1929). — *Quastel*: Biochemic. J. 1925, 1926. — *Quastel* u. *Stephenson*: Biochemic. J. 1926. — *Quastel* u. *Whetham*: Biochemic. J. 1924, 1925. — *Quastel* u. *Woolridge*: Biochemic. J. 1925, 1927, 1928. — *Reiß* u. *Winter*: Endocrinology 3 (1929). — *Stähelin, Hagenbach* u. *Nager*: Z. klin. Med. 99 (1924). — *Stähelin* u. *Gigon*: Z. klin. Med. 99 (1924). — *Strieck* u. *Wilson*: Dtsch. Arch. klin. Med. 1927. — *Stüber*: Z. klin. Med. 111 (1929). — *Takahashi*: Biochem. Z. 145 (1924). — *Thannhauser*: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten 1929. — *Tsubura*: Biochem. Z. 143 (1923). — *Waldbott*: Dtsch. Arch. klin. Med. 1924. — *Warburg, O.*: Der Stoffwechsel der Tumoren. 1928. — *Wieland, Hch.*: Erg. Physiol. 1922. — *Ziegler, M.*: Die Muskeln. Joests Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. 1929.
