

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. W. BARGMANN).

Über die Latenzzeit des Reticulocytenanstieges bei Sauerstoffmangel.

(Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen.)

Von

J. SAATHOFF.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. März 1950.)

Der bekannte Anstieg der Hämoglobinwerte und der Zahl der roten Blutkörperchen bald nach Einwirkung von Sauerstoffmangel wird durch Ausschüttung von Blut aus den Depots gedeutet. Erst später kommt es zu einer echten Zunahme der Erythrocyten infolge vermehrter Neubildung. Sie kommt unter anderem in einem *Ansteigen der Reticulocytenzahl* im Blut zum Ausdruck, die auf eine vermehrte Ausschüttung jugendlicher Erythrocyten aus den Blutbildungszentren zurückzuführen ist. SEYFARTH (1927) fand bei Versuchstieren schon nach wenigen Stunden ein Ansteigen der Reticulocyten, das jedoch erst nach 3 bis 4 Tagen deutlich wurde. HEILMEYER, RECKNAGEL und ALBUS (1934) geben 2—3 Tage für den Menschen an. Andere berichten über Veränderungen der Reticulocyten- und Erythrocytenwerte innerhalb der ersten Tage nach Sauerstoffmangel oder Aderlaß (ASZTALOS, ELIAS und KAUNITZ 1932, KAULBERSZ 1933 und WESTPHAL 1944). Die vorliegende Untersuchung stellt sich die Aufgabe, die Reticulocytenverhältnisse besonders in der Anfangszeit des O_2 -Mangels zu verfolgen und die Art ihres Anstieges wie dessen zeitlichen Beginn zu erfassen.

Material und Methodik¹.

Die Versuche wurden an Meerschweinchen und Kaninchen durchgeführt, die mit Grünfutter, Heu und Körnern ernährt wurden, während Mäuse, die in Vorversuchen auch zur Beobachtung kamen, Körnerfutter und Wasser erhielten. Der Sauerstoffmangel wurde in Unterdruckkammern mittels Wasserstrahl- bzw. elektrischen Pumpen erzeugt, Konstanthalten des Druckes erfolgte durch Quecksilbermanometer, welche die Frischluftzufuhr regelten. Die Sauerstoffverarmung in den Unterdruckkammern lag nach Gasanalysen unter 1 %. Die Temperatur in der Kammer schwankte zwischen 18 und 21°. Auf- und Abschleusen erfolgte rasch, gelegentlich kürzer als in einer Minute. Dabei zeigten die Tiere außer gelegentlichen Drehbewegungen, die wohl durch einseitige Labyrinthreizung bedingt

¹ Herrn Prof. Dr. med. E. OPITZ, Physiologisches Institut der Universität Kiel, sei für die Überlassung von Tiermaterial und Unterdruckkammern und die Durchführung von Gasanalysen gedankt.

waren, keine abnormen Erscheinungen. Kurzzeitiges Aufschleusen scheint dagegen nach einiger Zeit hemmenden Einfluß auf die Höhenanpassung, insbesondere die Erythropoese auszuüben (FREY und JOCHMANN 1944, AMSTRONG 1938 und MONACO 1938). Die Blutentnahme erfolgte beim Kaninchen und Meerschweinchen aus den Randgebieten der Ohren, bei den Mäusen durch Anritzen der dorsalen Schwanzvene. Die benötigten Blutmengen waren gering. Nach ISAACS (1931) bleibt eine einmalige Entnahme von $0,1 \text{ cm}^3$ Blut bei der Maus ohne Einfluß auf die Blutbildungsstätten. Es ist dies etwa $\frac{1}{20}$ der Gesamtblutmenge, ein Wert, wie ihn annähernd PICHL (1941) auch für den Menschen fand, nämlich $\frac{1}{25}$ (200 cm^3

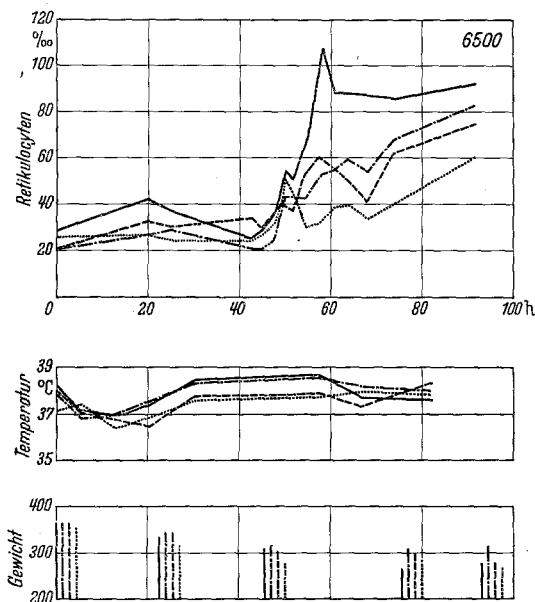


Abb. 1. Graphische Darstellung der Werte von Reticulocyten, Temperatur und Gewicht von 4 Meerschweinchen bei 80 Std Höhenaufenthalt.

Blut bei 5000 cm^3 Gesamtblutmenge). Die für die Reticulocytenzählung benötigten Blutmengen sind wesentlich geringer. Kontrollmäusen, denen innerhalb von 100 Std in der Versuchsanordnung entsprechenden Weise Blut entnommen wurde, zeigten keinen Anstieg der Reticulocytenzahl. Ihre Auszählung erfolgte um die Zeit des zu erwartenden Anstieges in 3stündlichen und kürzeren Abständen. In der Anfangszeit der Versuche wurde seltener Blut abgenommen, um die Tiere nicht zu häufig aus der Unterdruckkammer zu nehmen. Zur Herstellung der Präparate wurde ein kleiner Blutstropfen auf einem mit Brillantkresylblau überzogenen Objektträger nach SCHILLING unter dem Deckglas ausgebrettet. Die Reticulocyten wurden auf 1000 Erythrocyten ausgezählt. Als maximale Streuung gleichen Blutes ein Wert von

der Methode ergab sich bei 16 Auszählungen des gleichen Blutes ein Wert von 38 %, für die mittlere Streuung von 18 %.

Temperaturmessungen, die in den ersten Versuchstagen durchgeführt wurden, erfolgten rectal unmittelbar nach Herausnahme der Tiere aus der Unterdruckkammer mit einem Quecksilberthermometer von 3,5 mm Durchmesser, das langsam bis zu 5 cm Tiefe eingeführt wurde.

Die Reticulocytenzahl bei Meerschweinchen schwankt zu Beginn des Versuches im Rahmen der Norm oder nimmt zunächst nur unbedeutend zu. Erst nach Ablauf einer gewissen Zeit, im folgenden als *Latenzzeit* bezeichnet, steigen die Reticulocytenwerte unvermittelt an. Dies veranschaulicht Abb. 1, in der oben die Reticulocytenwerte einer Gruppe von 4 Meerschweinchen bei 6500 m kurvenmäßig dargestellt sind. Auf der Abszisse ist die Zeit, auf der Ordinate die Zahl der Reticulocyten in Promille eingetragen. Die Reticulocytenwerte steigen zwischen der 48. und 53. Std zwar verschieden stark, jedoch deutlich an. Selbst bei

halbstündlichen Zählungen der Reticulocyten ergibt sich häufig ein Anstieg innerhalb dieses kurzen Zeitintervalls. Bezuglich der Intensität als auch der Zeit, nach der die Reticulocyten zunehmen, schien es keine Rolle zu spielen, wie häufig die Tiere innerhalb der Latenzzeit aus der Kammer genommen wurden.

In weiteren Untersuchungen wurde das *Verhalten der Latenzzeit bei verschieden starkem Sauerstoffmangel* geprüft. Die Mindesthöhe, bei der mit einer Reticulocytenvermehrung gerechnet werden kann, scheint wenig unter 2000 m zu liegen (BÜRKER, JOOS, MOLL, NEUMANN 1913, VERZÁR und GERKE 1935). Um eine genügend starke Reaktion zu erzielen, wurde als untere Grenze 2500 m gewählt. Das Ergebnis unserer Untersuchungen zeigt Abb. 2. Die einzelnen Punkte stellen die Latenzzeiten bis zum Reticulocytenanstieg je Tier dar; auf der Abszisse ist die Höhe, auf der Ordinate die Zeit eingetragen. In einer Skizze darüber sind die arithmetischen Mittelwerte eingezeichnet. Bei 2500 m Höhe beträgt die Latenzzeit im Mittel 53 Std. Sie fällt mit zunehmender Höhe auf 47 ab und steigt bei 7500 m auf 60 Std an. Versuche, die bei 8000 m durchgeführt wurden, sind nur bedingt zu verwerten, da Meerschweinchen dieser Höhe nicht sofort ausgesetzt werden können, wenn sie einige Tage am Leben erhalten werden sollen. Die Aufschleusung erfolgt deshalb innerhalb von 4 Std. Trotzdem starben von 8 Versuchstieren 3. Die Ergebnisse dieser Gruppen sind als Kreise eingezeichnet.

Bei Aufenthalt auf 4500 und 5500 m Höhe erfolgte der Reticulocytenanstieg für 11 Meerschweinchen zwischen 40,5 und 49 Std, im Mittel nach 47 Std. Bei 7 Kaninchen lagen die Zeiten bei 4000 und 4700 m, zwischen 47,5 und 55 Std, im Mittel bei 52 Std. Ob hier eine Verlängerung der Latenzzeit für Kaninchen gegenüber den Werten beim Meerschweinchen vorliegt, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ist jedoch wahrscheinlich.

Versuche an 140 Mäusen zeigten ebenfalls eine Verkürzung der Latenzzeit bis zu mittleren Höhen, während bei größeren Höhen eine

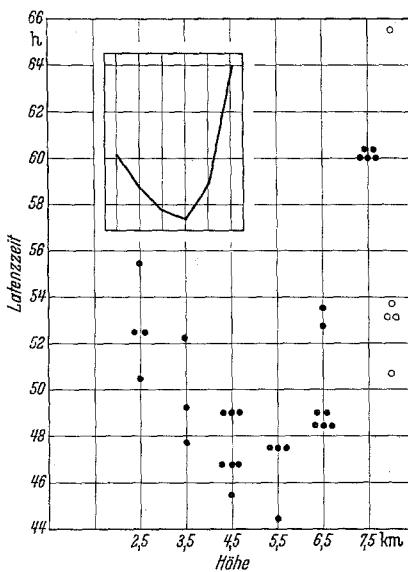


Abb. 2. Graphische Darstellung der Zeit des Reticulocytenanstieges in Abhängigkeit von der Höhe bei 35 Meerschweinchen.

starke Verlängerung eintrat. Mäuse reagieren bekanntlich schon auf ganz unspezifische Reize sehr leicht mit einem Ansteigen der Reticulocytenzahl. Häufig liegen aber auch latente Infektionen vor (REGENDANZ und KIKUTH 1928, ZUELZER 1927). Je nach Bezugsquelle waren die Reticulocytenwerte bei einem ganz verschieden großen Prozentsatz der Tier gegenüber der Norm deutlich erhöht; 20—50% gilt als Normalwert für über 6 Wochen alte Mäuse (JAFFÉ 1931). Die Streuung innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen war sehr verschieden, so daß aus diesen Gründen keine bestimmten Zeitangaben gewonnen werden konnten. Es hat den Anschein, daß die Latenzzeit für Mäuse bei mittleren Höhen gegenüber denen der Meerschweinchen eher kürzer ist.

Neben der Reticulocytenzählung wurde eine Differenzierung ihrer Reifestadien in 5 Gruppen nach HEILMEYER und TRACHTENBERG (1931), sowie HEILMEYER und WESTHÄUSER (1932) vorgenommen. Die Herstellung der Präparate erfolgte nach ROHR. Es wurden die unreifen Formen (Gruppe 0, I und II) zusammengefaßt und in Prozent der Summe aller Reifestadien (0—IV) ausgedrückt (GOLDECK 1948, RAUSCHELBACH 1947). Die Gruppe 0 kommt im Blut nicht vor, während die Gruppen I und II gegenüber III und IV in Zusammenhang mit dem Reticulocytenanstieg zunehmen, damit eine sog. Linksverschiebung verursachen. Viermal erfolgte diese Linksverschiebung gleichzeitig mit dem Reticulocytenanstieg, 8mal 2—20 Std nach dem Reticulocytenanstieg. Der Mittelwert der Summe aller Differenzierungen dieser 14 Tiere betrug vor dem Anstieg der Reticulocyten für die Gruppen I und II 35%, nach Anstieg der Reticulocyten 49%. Gesetzmäßig sind diese Veränderungen jedoch nicht. Wirklich deutlich zeigten sie sich nur bei 7 Tieren, während 2 gar keine Veränderungen aufwiesen.

Die Einteilung der Reticulocyten in die verschiedenen Reifeformen bereitet teilweise Schwierigkeiten. UNGRICKT (1938) gibt für den Menschen an, daß sich bei überstürzter Neubildung die Netze der Reticulocyten nicht auflösen, sondern verklumpen und als Klumpen ausgestoßen werden. Ähnliches konnte in den eigenen Untersuchungen, besonders bei hohen Reticulocytenwerten, insofern beobachtet werden, als die Netzform (II) mit einer diffusen Ausbreitung der Substantia reticulofilamentosa über den ganzen Erythrocytenleib nicht zustande kommt. Einen anderen Reifungsmodus gibt RAUSCHELBACH (1947) an, indem die Weiterreifung nicht durch bruchstückweise Auflösung des Netzes, sondern gleichmäßig erfolgen soll.

LOEWY und CRONHEIM (1927), HIPPKE (1945) und ROTHSCHUH (1947) wiesen bei starken Graden von Sauerstoffmangel ein *Sinken der Körpertemperatur* nach. ROTHSCHUH konnte dabei zeigen, daß dieser Abfall erst oberhalb von 5000 m Höhe gleichzeitig mit einem verminderten Sauerstoffverbrauch erfolgt. Diesen Temperaturabfall

konnte ich bei 6500 m, wie Abb. 1 in der Mitte zeigt, bestätigen. Die Temperatur sinkt nach 13 Std von 38° im Mittel auf 36,8° ab. Die eigenen Versuche zeigen darüber hinaus, daß die Temperaturen später deutlich ansteigen, um den Ausgangswert nach 30 Std wieder zu erreichen. Abb. 3 zeigt die Mittelwerte der Reticulocytenzahlen, Temperaturen und Gewichte bei verschiedenen Höhen. Diese Werte wurden aus Versuchsgruppen von jeweils 4 bzw. 5 Tieren errechnet. Auf der linken

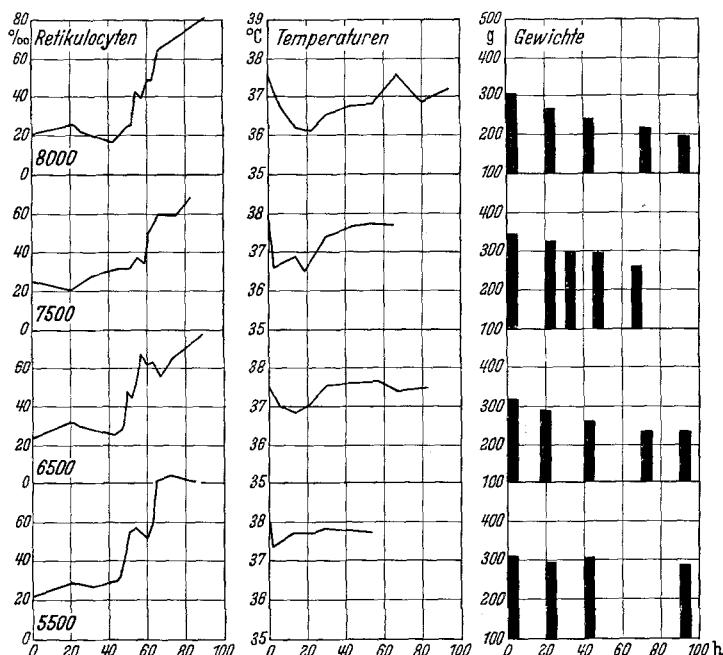


Abb. 3. Graphische Darstellung der Mittelwerte von je 4 bzw. 5 Meerschweinchen für Reticulocyten, Temperatur und Gewicht bei verschiedener Höhe.

Seite sind die Mittelwerte der Reticulocytenzahlen, in der Mitte die Temperaturen eingetragen. Bei 4500 m bleibt die Temperatur noch konstant, bei 5500 m fällt sie bei 3 Tieren schon deutlich ab, während sie bei 2 weiteren noch konstant bleibt. Von 6500 m Höhe an sinkt die Temperatur bei allen Tieren und zwar mit steigender Höhe in zunehmendem Maß, um bei 8000 m auf 34° abzufallen. Der Wiederaufstieg erfolgt erst später. Der Ausgangswert wird nur noch kurzzeitig erreicht. Die Anfangstemperaturen bis zu 12 Std Versuchzeit sind für 7500, 5500 und 4500 m aus anderen Versuchsgruppen übernommen, da bei den anfänglichen Versuchen die erste Temperaturnessung zu spät erfolgte.

Auch die Körnergewichte zeigten eine gewisse Abhängigkeit von der Höhe. In Abb. 1 sind sie unten wiedergegeben und in Abb. 3 auf

der rechten Bildseite. Sie sinken in 4 Versuchstagen bei 5500 m im Mittel um 20%, bei 6500 m um 25% und 8000 m um 30%.

Wir kennen eine ganze Reihe von Faktoren, die einen Einfluß auf die Reticulocytenzahl ausüben. So wiesen GRUNKE und DIESING (1936) beim Menschen eine Erhöhung der Reticulocytenzahl im Frühjahr nach. GOLDECK (1948) sowie GOLDECK und HEINRICH (1949) fanden einen 24-Std-Rhythmus, der auch tierexperimentell bei jugendlichen Ratten nachweisbar war. Die in den eigenen Versuchen verwendeten Tiere waren mindestens 4 Monate alt. Die Meerschweinchen wogen meistens zwischen 300 und 400 g, die Mäuse nicht unter 17 g. Der durch Sauerstoffmangel erzeugte Reticulocytenanstieg lag meist oberhalb der vorher gefundenen Spontanschwankungen. BACH (1947), GOLDECK (1948) und RAUSCHELBACH (1947) fanden bei der Ratte wie beim Menschen unter normalen Bedingungen nachts ein Absinken der Reticulocytenzahl. In unseren Versuchen erfolgte der Anstieg selbst zu dieser Zeit, wenn der Versuchsbeginn entsprechend lag. BARBIER (1939) fand in einmal täglich zu bestimmter Zeit durchgeführten Zählungen beim Menschen gleichsinnige Veränderungen der Reticulocytenzahl über mehrere Tage, die er mit dem Luftdruckwechsel in Zusammenhang bringt. Kontroll- wie Versuchstiere der eigenen Untersuchungen zeigten gelegentlich spontane Anstiege der Reticulocytenzahl, die vielleicht mit den eben erörterten Umständen zusammenhängen. In diesen Fällen war es notwendig, die Versuche zu wiederholen. Diese unberechneten Anstiege erfolgten meist allmählich, nicht so plötzlich wie die durch Sauerstoffmangel ausgelösten. Für die dargestellten Kurven wurden 42 Tiere im Herbst innerhalb von 2 Wochen untersucht. Von ihnen konnten 35 verwertet werden, während bei 6 Tieren die Reticulocyten innerhalb der Versuchszeit gar nicht, bei einem Tier nur allmählich zunahmen. Diese Tiere mit negativer Reaktion waren Höhen von 2500 und 8000 m ausgesetzt, was nicht mehr dem optimalen Reizgebiet entspricht. Bezüglich der Intensität des Reticulocytenanstieges bestand keine Abhängigkeit von der Höhe. Nur schienen die Werte bei 2500 m nicht so stark anzusteigen. 50 weitere Meerschweinchen waren über einen längeren Zeitraum in kleineren Gruppen untersucht worden. Hier gaben 34 Tiere verwertbare Resultate. Das Verhalten ihrer Reticulocytenwerte war ähnlich, die Streuung jedoch wesentlich größer.

Eine *Deutung des Zustandekommens der Latenzzzeit* bis zum Reticulocytenanstieg ist schwer möglich. ASZTALOS (1932) u. a. finden bei Sauerstoffmangel schon am Ende des 1. Tages, mehr noch am 2. und 3. Tage im Blute der Kaninchen große, blasser Zellen. Es lassen sich also schon hier sehr früh Veränderungen nachweisen. BÜCHMANN (1949) stellt die erste Vermehrung der Reticulocyten in der Peripherie bei

perniziöser Anämie am 4. oder 5. Tage nach Einleitung der Behandlung fest. Ein Tag ist dabei zur Umwandlung des megaloblastischen Knochenmarkes zur Norm notwendig; es bleiben also noch 3—4 Tage, die nach seiner Auffassung zur Reifung der Erythroblasten im Knochenmark erforderlich sind.

Es liegt nahe, das Zustandekommen der Latenzzeit bei Sauerstoffmangel auf die Ausreifung der roten Blutzellen zurückzuführen. Wie jedoch an anderem Ort mitgeteilt wird, lassen sich innerhalb der Latenzzeit *keine Veränderungen im Knochenmark* der Versuchstiere nachweisen, die vom morphologischen Standpunkte eine Erklärung geben. Es kommt lediglich, wenn man die Befunde von nur 6 Tieren zugrunde legen darf, in der zweiten Hälfte der Latenzzeit zu einer Vermehrung der Reticulocyten im Knochenmark. Nach UNGEICHT (1938) wird die Ausschüttung der Reticulocyten im wesentlichen von ihrem Gefälle im Knochenmark nach der Peripherie hin geregelt, wobei ihre Zahl im Knochenmark für den Menschen etwa das 2—4fache gegenüber der Peripherie ausmacht. Für die hier vorliegenden Verhältnisse scheint aber noch eine Rolle zu spielen, daß die Reticulocyten in großer Menge zu einem bestimmten Zeitpunkt in die Peripherie gelangen, obgleich sie schon im Knochenmark bereitliegen. In diesem Zusammenhang ist der vorhin schon erwähnte Befund von Interesse, daß eine Linksverschiebung der Reticulocyten, also ein Auftauchen jüngerer Formen häufig erst einige Zeit nach dem Ansteigen der Reticulocyten auftritt. Eine Linksverschiebung wurde nach Anstieg der Reticulocyten in der Peripherie erst dann erfolgen, wenn mit ihrer weiteren Ausschwemmung aus dem Knochenmark auf jüngere Formen zurückgegriffen wird. Das würde auch verständlich machen, warum die Linksverschiebung, wenn sie auftritt, nicht so intensiv ist. Man müßte bei einer Vermehrung der Reticulocyten um das 2—3fache innerhalb so kurzer Zeit, wie es durchaus keine Seltenheit ist, eine viel stärkere Linksverschiebung erwarten, als es tatsächlich der Fall ist.

Die Verkürzung der Latenzzeit, wie sie von 2500 m bis zu mittleren Höhen zwischen 4500 und 5500 m zu beobachten ist, dürfte ihre Erklärung in der *wachsenden Reizintensität* finden. Entsprechend dem konstanten Produkt von Reizintensität mal Zeit ($I \cdot t$) käme es hier mit wachsender Reizintensität zu einer Verkürzung der Zeit. Bei größeren Höhen (6500—7500 m) scheinen sich hemmende Einflüsse geltend zu machen, so daß es trotz Zunahme der Reizintensität nun zu einer Verlängerung der Latenzzeit kommt. Wie schon erwähnt, konnte ROTHSCHUH für größere Höhen ein Absinken der Körpertemperatur feststellen, was bestätigt und für 5500 m bei einem Teil der Versuchstiere verdeutlicht wird. Daneben findet ROTHSCHUH eine Abnahme des Sauerstoffverbrauches bei Höhen über 5500 m. Es liegt nahe, die Verlängerung

der Latenzzeit bei größeren Höhen mit dieser Verlangsamung des Stoffwechsels in Zusammenhang zu bringen.

Vergleicht man die Ergebnisse der Gewichtsbestimmungen mit dem Temperaturabfall, so wird deutlich, daß die Gewichte noch abfallen, während bei den Temperaturen (5500, 6500 m) der Organismus einen Ausgleich geschaffen hat. Die verschiedenen Funktionssysteme benötigen anscheinend ganz verschieden lange Zeit, um sich auf die veränderten Verhältnisse umzustellen.

Zusammenfassung.

1. Bei 69 von 92 Meerschweinchen und 11 Kaninchen, die unter Sauerstoffmangel gehalten wurden, erfolgt nach bestimmter Zeit (*Latenzzeit*) ein plötzlicher, deutlicher Anstieg der Reticulocytenzahl im Blut.

2. Diese Zeit wird mit zunehmendem Sauerstoffmangel bis zu mittleren Höhen kürzer, und erreicht bei Meerschweinchen bei Höhen um 5000 m ein Minimum mit 47 Std im Mittel. Beim Kaninchen beträgt diese Zeit 52 Std.

3. Bei Höhen über 5500 m tritt eine Verlängerung der Latenzzeit ein. Sie beträgt beim Meerschweinchen für 7500 m Höhe 60 Std.

4. Von 4500 m an aufwärts fällt die Körpertemperatur vorübergehend. Die Intensität dieses Abfalls wie ihre Dauer nimmt mit steigender Höhe zu.

Die Verkürzung dieser Zeit bis zu mittleren Höhen wird mit einer Zunahme der Reizintensität gedeutet. Die Verlängerung dieser Zeit bei Höhen über 5500 m kann in einer Verlangsamung des Stoffwechsels gesehen werden, die im Absinken der Temperatur und einer Verringerung des Sauerstoffverbrauches zum Ausdruck kommt.

5. Im Zusammenhang mit dem Anstieg der Reticulocytenzahl kommt es häufig bei der Reifeverteilung der Reticulocyten zu einer Verschiebung nach links. Der zeitliche Beginn der Linksverschiebung liegt meist später als der Anstieg der Reticulocytenzahl.

Literatur.

- AMSTRONG, H. G., and J. W. HEIM: Aviat. Med. **9**, 924 (1938). Zit. nach FREY. — ASZTALOS, F., H. ELIAS u. H. KAUNITZ: Wien. klin. Wschr. **1932**, 397. — BACH, H.: Diss. Hamburg 1947. — BARBIER, H.: Klin. Wschr. **1939** II, 1496. — BÜCHMANN, P., u. R. H. RUDDER: Med. Klin. **1949**. — BÜRCKER, K., E. JOOS, E. MOLL u. E. NEUMANN: Z. Biol. **61**, 379 (1913). — FREY, J., u. H. JOCHMANN: Luftfahrtmed. **8**, 281 (1944). — GERKE, D.: Z. klin. Med. **128**, 630 (1935). — GOLDECK, H.: Ärzt. Forschg **2**, 22 (1948). — GOLDECK, H., u. W. D. HEINRICH: Fol. haemat. (Lpz.) **167** (1949). — GRUNKE, W., u. J. DIESING: Klin. Wschr. **1936** II, 1190. — HEILMEYER, L.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. II. 1942. —

HEILMEYER, L., K. RECKNAGEL u. L. ALBUS: *Z. exper. Med.* **90**, 573 (1934). — HEILMEYER, L., u. TRACHTENBERG: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 123 (1931). — HEILMEYER, L., u. R. WESTHÄUSER: *Z. klin. Med.* **121**, 361 (1932). — HIPPKE, H.: *Luftfahrtmed.* **9**, 145 (1945). — ISAACS: Zit. nach JAFFÉ 1931. — JAFFÉ, H.: *Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere*. Berlin: Springer 1931. — KAULBERSZ, J.: *Z. exper. Med.* **86**, 785 (1933). — LOEWY, A., u. G. CRONHEIM: *Biochem. Z.* **185**, 287 (1927). — MONACO, B.: *Riv. Med. Aeronautic.* **1**, 88 (1938). Zit. nach FREY. — PIECHL, N.: *Dtsch. med. Wschr.* **1941 II**, 950. — RAUSCHELBACH, H. H.: *Diss. Hamburg* 1947. — REGENDANZ u. KIKUTH: *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **32**, 587 (1928). — ROTHSCHUH, K. E.: *Pflügers Arch.* **249**, 175 (1947). — SEYFARTH, C.: *Klin. Wschr.* **1927 I**, 487. — UNGERICH, M.: *Fol. haemat. (Lpz.)* **60**, 145 (1938). — VERZÁR, F.: *Schweiz. med. Wschr.* **1947**, 19, 20, 28, 54. — WESTPHAL, U.: *Erg. Physiol.* **45**, 482 (1944). — ZUELZER, M.: *Zbl. Bakter.* **102**, 450 (1927).

Dr. J. SAATHOFF, Kiel, Anatomisches Institut der Universität.