II.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Militär-medicinischen Academie in St. Petersburg (Direktor: Prof. N. D. Krawkow).

Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung von Giften auf einzellige Organismen.

Von

W. Korentschewsky.

(Mit Tafel I.)

Ueber die Wirkung verschiedener Stoffe auf einzellige Organismen, und theilweise auf Infusorien, liegen bis jetzt fast gar keine systematischen Untersuchungen vor. Das ist um so erstaunlicher, als die vergleichende Erforschungsmethode in der pharmakologischen Wissenschaft schon längst einen hervorragenden und vollständig verdienten Platz einnimmt. A priori ist zu erwarten, dass durch dieselbe viele bisher dunkle Seiten auch der Pharmakologie aufgeklärt werden könnten. Wie weit sich diese Annahme bewahrheitet, kann man aus den von uns auf diesem Gebiete unternommenen Untersuchungen und aus deren Resultaten ersehen.

Die Literatur der von uns behandelten Frage ist nicht reichhaltig. Im Jahre 1867 wurden die ersten pharmakologischen Untersuchungen über die Protisten angestellt. Binz ¹⁾ war es, der seine Experimente an „*Paramaecium colpoda*“ machte und sich zum Ziele derselben nur den Vergleich aller dazumal bekannten Antiseptica betreffs ihrer letalen Dosen gestellt hatte. Am giftigsten erwiesen sich, nach Binz, die Halogene, darnach Sublimat und Chinin.

Ein viel weiteres und nach den Resultaten wichtigeres Thema behandelt die Arbeit von M. Rossbach ²⁾, welcher dieselbe im Jahre 1872 ausführte. Allein diese Arbeit kann man vom heutigen Standpunkte nicht mehr eine ganz begründete nennen, theilweise

1) Ueber die Wirkung antiseptischer Stoffe auf Infusorien von Pflanzenjauche. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. 20. S. 305.

2) M. Rossbach, Die rhythmischen Bewegungserscheinungen der einfachsten Organismen und ihr Verhalten gegen physikalische Agentien und Arzneimittel. Verhandl. d. physik.-med. Gesellsch. in Würzburg. 1872. A. N. F.

darum, weil der Autor eine wenig demonstrative und bequeme Infusorienspecies gewählt hatte, theilweise darum, weil im Jahre 1872 die Anatomie und Physiologie der Infusorien nicht annähernd die verhältnissmässige Klarheit, welche dieselben jetzt erreichen, gewonnen hatten, endlich aber auch darum, weil die verschiedenen Reagentien ohne ein bestimmtes pharmakologisches System angewandt und viele von ihnen oberflächlich untersucht worden waren: Deshalb sind vom Autor viele, für einzelne Giftgruppen bezeichnende Erscheinungen nicht bemerkt worden. All' die genannten Gründe lassen die Arbeit von Roszbach als einen werthvollen, aber noch recht unvollkommenen Versuch zur Erklärung dieser Frage betrachten. Seine Untersuchungen unternahm der Autor hauptsächlich an zwei Infusorien „Stylonychia pustulata“ und „Euplotes Charon“. Die Hauptschlüsse, zu denen er gekommen ist, sind folgende: 1. Die Alkaloide Strychnin, Chinin und Veratrin, sowie das Digitalin und der Wasserstoff rufen eine vollständige Paralyse der contractilen Blase hervor, während die Wimpern danach noch längere Zeit ihre Bewegungen fortsetzen. 2. Concentrirte Flüssigkeiten (NaCl, Zucker) und Säuren haben ein Gerinnen des Protoplasmas der Infusorien zur Folge. Ein Anquellen des Protoplasmas bewirken Sauerstoffabschluss, Alkohol, Alkalien und Alkaloide. 3. Als Ursache der Wirkung der Alkaloide betrachtet der Autor die geschwächte Oxydationsfähigkeit des Protoplasmas.

Im Jahre 1893 erforschten Mosso und Faggioli¹⁾ die Wirkung von Phenokoll und Chininacetat am „Paramaecium aurel.“, indem sie hauptsächlich die Anwendung des ersteren bei Malaria im Auge hatten. Die Wirkung dieser beiden Präparate unterschied sich nur an Stärke und kam besonders im Quellen des Protoplasmas, der Paralyse der pulsirenden Vacuolen und in der Lähmung jeglicher Bewegung zum Ausdruck.

Aus dem Jahre 1896 sind die Untersuchungen von Grethe²⁾ zu nennen, in denen er einen Vergleich zwischen den Letaldosen von Chinin und dessen Derivaten macht. Er ist zu folgenden Schlüssen gekommen: erstens, dass im Atomencomplex von Chinin hauptsächlich die Chinolingrouppe der wirksame Theil ist; zweitens, dass die Wirkung dieser Gruppe durch die Verbindung mit einer Phenylgruppe, wie z. B. in Phenylchinaldin, wesentlich verstärkt werden kann.

1) Mosso und Faggioli, Ueber die physiol. Wirkung des Phenokoll. Dieses Archiv. XXXII. 402. 1893.

2) Grethe, Ueber die Wirkung verschiedener Chininderivate auf Infusorien. Deutsches Archiv f. klin. Med. LVI. 1896.

Endlich sind im letzten Jahre drei Arbeiten erschienen. Die Versuche von R. Sand¹⁾, über die Wirkung von Arsenik, Chinin, Eisen und Alkohol haben gezeigt, dass Arsenik und Chinin in schwachen Lösungen (0,00001 Proc.) die Lebensthätigkeit der einzelligen Organismen erhöhen, indem sie eine verstärkte Vermehrung der letzteren hervorrufen. Alkohol und Eisen wirkten nicht auf diese Weise.

Stefanowskaja²⁾, welche die Wirkung der anästhesirenden Stoffe auf „Vorticella“ studirte, fand, dass unter dem Einflusse derselben das Protoplasma einen bedeutenden Theil seines Wassers verliert, welches sich in Form einzelner Tropfen-Vacuolen im Innern der Zelle ansammelt. Wie weit diese Ansicht richtig ist, werden wir weiterhin an der diese Gifte betreffenden Stelle besprechen.

P. Enriques³⁾ endlich hat die sehr interessanten Erscheinungen von Osmose beim Angewöhnen der Infusorien an hypertonische Lösungen untersucht. Nach Enriques kann man an Infusorien, die sich in einer concentrirteren Lösung befinden, als die, in welcher sie gewöhnlich leben, eine momentane Reaction beobachten: Verkleinerung des Umfanges und Zusammenschrumpfen des Protoplasmas, was man durch Wasserverlust in Folge Osmose erklären muss. Einige Zeit darauf kann man eine zweite Reaction bemerken — die Wiederkehr des Protoplasmas zum früheren Zustande. Wenn die sich im Stadium der ersten Reaction befindenden Infusorien in eine stärkere Lösung, in der normale Infusorien umkommen, übertragen werden, so sterben sie früher als die normalen ab. Diejenigen Infusorien aber, welche sich im Stadium der zweiten Reaction befinden, leben viel länger als die normalen. Ueberträgt man jetzt diese Infusorien wieder in ihre normalen Lebensverhältnisse, so kommen sie sehr schnell unter Erscheinungen von Anschwellung und nachfolgendem Zerplatzen des Protoplasmas um.

Ich gehe nun zu meinen Beobachtungen über, für welche ich fast ausschliesslich „Paramaecium caudatum“, weiterhin auch „Vorticella microstoma“ benutzte, hin und wieder, wenn es besonders interessant erschien, wurden auch die Erscheinungen, welche bei

1) R. Sand, Journal médicale de Bruxelles. 1902. 6.

2) Stefanowskaja, Bericht der Sitzung der Societé de Biologie vom 10. Mai 1902.

3) P. Enriques, Ricerche osmotiche 1. sugli Infusori, 2. sui Protozoi delle infusioni, 3. sulla Limnaea stagnalis, 4. osmosi ed assorbimento nelle reazioni a soluzioni anisotoniche (Protozoi e Limnaea stagnalis). Rendiconti della R. Acad. dei Lincei. Classe di scienze fisiche, matem. e natur. Vol. XI. sem. 1o. p. 340, 392, 440 e 495. 1902. Centralbl. f. Physiol. Bd. XIV. 301. 1902.

anderen Infusorienspecies zur Beobachtung kommen, berücksichtigt. Von den letzteren sind zu nennen: „Spirostomum ambiguum“, „Stylo-nychia mytilus“, „Euplotes Charon“, „Paramaecium bursaria“.

Zum besseren Verständniss des Folgenden erlaube ich mir in kurzer Fassung die Anatomie und Physiologie von „Paramaecium caudatum“ und „Vorticella microstoma“ anzuführen.

Paramaecium (s. Fig. 1) erscheint als zarte durchsichtige Infusorie, welche in der Länge 0,1—0,3 mm misst und dem Aussehen nach grob mit einem Pantoffelehen verglichen werden kann. Die Vertiefung im Pantoffelehen heisst „peristomum“ (p); der engste Theil des „peristomum“ heisst der Mund — „cytostoma“ (b), welcher in ein enges Canälchen, den Schlund — „cytopharynx“ (f) führt. Am Ende des Schlundes befindet sich eine Nahrungsvacuole (d), wohin die Nahrung (Bakterien, Wasserpflänzchen u. s. w.) durch die Bewegungen der Peristomwimpern und einer besonderen undulirenden Membran, die sich im Cytopharynx befindet, gebracht wird. Nachdem diese Nahrungsvacuole eine gewisse Grösse erreicht hat, löst sie sich vom Schlund ab und vollführt ihren Kreislauf im Körper der Infusorie (d₁, d₂, d₃ u. s. w.), indem die Nahrung allmählich verdaut und aufgesogen wird. An Stelle der abgegangenen Vacuole bildet sich eine neue u. s. w. Das Fortführen des Wassers, nach neueren Untersuchungen auch der löslichen Extractivstoffe, wird mittelst zweier pulsirender Vacuolen (a) bewerkstelligt. Die Flüssigkeit sammelt sich in denselben mittelst 8 Bildungsvacuolen an. Das Pulsiren geschieht rhythmisch, in regelmässigen Zeitzwischenräumen und ist abhängig von der Temperatur, vom Sauerstoffabschluss oder -zufluss und von vielen anderen Einflüssen auf die Infusorie. Besonders wichtig ist die Einwirkung des Sauerstoffs und der Temperatur. Nach Rossbach folgt dem Sauerstoffabschluss eine Quellung des ganzen Körpers, zuerst eine Abnahme an Bewegungsgeschwindigkeit, und endlich eine vollständige Lähmung derselben mit mässig paralytisch erweiterten pulsirenden Vacuolen. Die Einwirkung der Temperatur auf das Pulsiren der Vacuolen kann meinen Untersuchungen zu Folge durch folgende Zahlen ausgedrückt werden: Bei 16° C. zieht sich die pulsirende Vacuole alle 27 Secunden zusammen, bei 20° alle 16 Secunden, bei 21° alle 15, bei 22° alle 14, bei 23° alle 13, bei 24° alle 12, bei 25° alle 11, bei 26° alle 9—10 Secunden. Die ganze Infusorie ist von einer festen hautähnlichen Ektoplasmaschicht bedeckt. Gleich unter dieser Schicht sind besondere, dünne, nadelartige Bildungen — Trichocysten (x) gelegen. Nach den neuesten Beobachtungen erscheinen dieselben einestheils als Angriffsorgane, anderentheils als

Vertheidigungsorgane. Wirkt auf die Infusorie irgend ein reizender Stoff ein, so streckt dieselbe mit grosser Kraft ihre Trichocysten aus. Ausser diesen Bildungsformen müssen wir im Protoplasma noch den „Makronucleus“ (e) und „Mikronucleus“ (i) und die sogenannten Exeretskörnchen, welche Stoffwechselproducte darstellen, nennen.

„Vorticella microstoma“ erinnert dem Aussehen nach an eine Tulpe (s. Fig. 11). In ihr finden sich pulsirende Vacuolen (a), ein Kern (e) und Nahrungsvacuolen. Ihr Fuss oder Stiel hat die Eigenschaft, sich zu contrahiren, indem er sich schraubenartig aufwindet (2, 3, 4). Bei der Contraction legt sich ein Schraubengang an den anderen normaler Weise nicht fest an, d. h. man kann den contrahirten Fuss seinem Aussehen nach mit einem Korkenzieher vergleichen (2 und 3). Bei 20—23° C. zieht sich der Fuss schnell zusammen, ungefähr in einer Secunde, dagegen wickelt er sich in ca. 4 Secunden los. Um eine Contraction hervorzurufen, wandte ich entweder einen Inductionsstrom des Du-Bois-Reymond'schen Schlittenapparates oder recht starkes Klopfen mit dem Finger an den Rand der feuchten Kammer an.

Die von mir angewandten Untersuchungsmethoden bestanden in Folgendem:

Zwei dünne Glasröhrchen, welche gleichgrosse Tropfen gaben, wurden in der Weise hergestellt, dass eine Glasröhre dünn ausgezogen und in der Mitte durchschnitten wurde. Das eine dieser Tropfenröhrchen diente für die die Infusorien enthaltenden Flüssigkeiten, das andere für die Reagentien, die den letzteren zugesetzt wurden und deren Concentration auf's Genaueste bestimmt war. Nach sorgfältiger Mischung der beiden Flüssigkeiten auf einem Uhrgläschen (manchmal direct auf dem Deckgläschen) mittelst eines Glasstäbchens, wurde ein Tröpfchen der Mischung der Infusoriencultur mit der betreffenden Reagentienflüssigkeit auf ein Deckgläschen gebracht. Darauf drehte man das letztere über der feuchten Kammer um, deren Ränder mit Vaseline bestrichen waren, und stellte das Präparat auf das Mikroskoptischehen. Ich benutzte immer zu gleicher Zeit die feuchten Kammern von Koch und die geräumigen feuchten Kammern von Tischutkin, welche letzteren ihrer Dimensionen und Form wegen sich bei den Untersuchungen als sehr passend und bequem erwiesen haben. Da die Temperatur grossen Einfluss auf die Lebenserscheinungen der Infusorien ausübt, so wurde am Mikroskop immer der Reichert'sche heizbare Objecttisch bei constanten Temperaturen angewandt. Der letztere hält die Temperatur sehr gut auf

constanter Höhe. Das Wasser zur Lösung der Gifte wurde direct aus der Wasserleitung, undestillirt, genommen. Die vergleichende Tabelle der tödtlichen Dosen wurde von mir auf die Weise festgestellt, dass ich die Infusorien immer aus ein und derselben Cultur nahm, und dass alle Untersuchungen in einer Sitzung ausgeführt wurden, da die Virulenz der verschiedenen Culturen oft sehr verschieden ist. Jeder Stoff wurde in Lösungen verschiedener Stärke untersucht. Etwaige Veränderungen wurden nur dann notirt, wenn sie regelmässig beobachtet werden konnten. Um durch Degenerationerscheinungen nicht irre geführt zu werden (denn dieselben entwickeln sich recht oft in alten Culturen), wurden immer Controlpräparate angefertigt, indem denselben, anstatt ein Tropfen des Giftes, ein Tropfen gewöhnlichen, undestillirten Wassers zugesetzt wurde.

Die folgende Tabelle giebt eine Uebersicht über die tödtlichen Gaben verschiedener Stoffe. Als tödtlich wurde die Gabe angenommen, welche die Bewegungen der Infusorien sofort dauernd vernichtete.

	Reagent. Wasserleitungs- wasser
1. Hydrargyrum bichloratum	1 : 50000
2. Acid. hydrochloricum	1 : 2300
3. Acid. salicylicum	1 : 1300
4. Acid. benzoicum	1 : 1200
5. Natrium causticum	1 : 1000
6. Natrium chloratum	1 : 20
7. Natrium salicylicum	1 : 35
8. Natrium benzoicum	1 : 28
9. Natrium bromatum	1 : 13
10. Natrium jodatum	1 : 13
11. Kalium chloratum	1 : 20
12. Kalium jodatum	1 : 13
13. Kalium bromatum	1 : 13
14. Ammonium bromatum	1 : 13
15. Coffeinum purum tödtet nach mehreren Secunden; eine momentan tödtende Dose ist nicht ge- funden worden	1 : 90
16. Coffeinum natrio-salicylicum	1 : 40
17. Coffeinum natrio-benzoicum	1 : 30
18. Theobrominum natrio-salicylicum	1 : 41
19. Strychninum nitricum	1 : 1700
20. Veratrinum muriaticum	1 : 1300
21. Physostigminum salicylicum	1 : 180
22. Strophantinum purum (tödtet nach einigen Secunden)	1 : 100
23. Morphinum muriaticum	1 : 40
24. Cocainum muriaticum	1 : 40

	Reagent.	Wasserleitungs- wasser
25. Atropinum sulfuricum	1	: 20
26. Antipyrinum	1	: 15
27. Neutralroth	1	: 350

1. Alkalien in grossen Quantitäten bewirken ein momentanes Zerschmelzen des ganzen Protoplasmas. Mittelstarke Lösungen (1:3000—4000) bringen die Bewegungen zum Stillstand, rufen eine Verflüssigung des Protoplasma hervor, zerstören die Differenzierung desselben, wobei die Trichocysten, die Nahrungs- und pulsirenden Vacuolen u. s. w. verschwinden. Zuletzt geht die Infusorie unter Erscheinungen von Auflösung des Protoplasmas zu Grunde. In grösseren Verdünnungen (1:5000—7000) haben die Alkalien eine Quellung und eine Klärung des Protoplasmas zur Folge; die pulsirenden Vacuolen sind Anfangs in ihren Dimensionen normal oder sogar vergrössert ($1\frac{1}{2}$ —2 mal), wobei sie sich in den normalen Zwischenzeiten contrahiren. Späterhin tritt eine Verlangsamung der Pulsationen, eine Erweiterung der pulsirenden Vacuolen bis zur 5—6 maligen normalen Grösse und der Untergang unter den stärksten Erscheinungen des Aufquellens und der Klärung ein. Bei diesen Dosen kann man mit wundervoller Klarheit beobachten, wie im ganzen Protoplasma sich aus sehr kleinen, mit dem Auge bei starker Vergrösserung kaum sichtbaren Flüssigkeitströpfchen, welche zwischen den Protoplastmakörnchen gelegen sind, Anfangs sehr enge Canälchen bilden. Die letzteren fliessen allmählich zusammen; verbinden sich zu grösseren, bis sich endlich die 8 Bildungsvacuolen bilden, die auch normaler Weise zu sehen sind, jetzt aber sehr erweitert erscheinen (siehe Fig. 3). Die Wirkung der Alkalien in sehr verdünnten Lösungen besteht also, wenn man sich so ausdrücken kann, im Durchspülen des Protoplasmas mit Wasser, wobei dessen Lebensfähigkeit durch solche Lösungen, wie es scheint, nicht leidet. Es kommt mehr Wasser ins Protoplasma von Aussen und ebenso viel Flüssigkeit wird mittelst der pulsirenden Vacuolen nach Aussen hin ausgeführt. Es ist interessant hier eine gewisse Analogie im Baue des Gallenausführungssystems der Leberzelle mit dem Ausführungsapparate der Infusorien feststellen zu können. So enthält nach neueren Untersuchungen die Leberzelle eine Vacuole, zu welcher sehr dünne Canälchen, die hauptsächlich um den Kern herum ein sehr dichtes Netz bilden, die Galle zuführen. Aus dieser Vacuole entspringt ein Canälchen, welches mit den intercellulären Gallengängen in Verbindung steht.

2. Säuren (anorganische) rufen in grossen Quantitäten ein Gerinnen des Protoplasmas, in mittleren (1:1500—2000) eine Contraction des ganzen Körpers, eine ca. zweimalige Verkleinerung der pulsirenden Vacuolen, Verlangsamung aller Bewegungen nach vorhergegangener geringer Erregung mit nachfolgendem Gerinnen des Protoplasma hervor. Bei kleinen Quantitäten (1:2300—2800) von Säuren sind die Erscheinungen fast identisch mit denen, welche unter dem Einfluss von kleinen Alkaliensquantitäten hervorgerufen werden. Nur sind alle diese Veränderungen nicht so scharf ausgesprochen und zeichnen sich durch folgende wichtige Besonderheit aus: nämlich in der auf diese Weise gequollenen und durchsichtig gewordenen Infusorie beginnt unvermerkt die Bildung vieler Vacuolen. Die pulsirenden Vacuolen contrahiren sich sehr langsam, indem sie die gleiche Grösse behalten (durch NaHO dagegen vergrössern sie sich), und endlich stirbt die Infusorie unter den Erscheinungen des Gerinnens des Protoplasmas ab.

3. *Acidum Salicylicum*. Die charakteristischen Erscheinungen, welche bei diesem Gifte beobachtet werden (in Lösung 1:1500), bestehen in der Lähmung jeglicher Bewegung, in der Bildung vieler unbedeutender Vacuolen in der ganzen Infusorie, in Klärung, Aufquellen und Schlaffheit des Protoplasmas. Diese Erscheinungen erreichen jedoch keinen höheren Grad (siehe Fig. 4). Einerseits erweist sich die Bildung der Vacuolen als Folge einer mangelhaften Verdauung und Ausnutzung des Inhaltes der Nahrungsvacuolen, indem man bei Infusorien, die in sich Wasserpflänzchen aufgenommen haben (besonders bei *Paromacodium bursaria*), die ganze Zeit die grüne, unveränderte Farbe der letzteren beobachten kann, während unter normalen Bedingungen dieselben recht schnell in ein Zerfallhäufchen mit verändertem braunem, statt grünem Pigment übergehen. Andererseits ist die Bildung der Vacuolen durch die Lähmung des Contractionsapparates der pulsirenden Vacuolen und durch die Unmöglichkeit, das in das Protoplasma eintretende Wasser auszuführen, bedingt. Die pulsirenden Vacuolen vergrössern sich nicht oder erweitern sich nur ein wenig paralytisch.

4. *Acidum benzoicum*. Der Hauptunterschied dieser Säure von der Salicylsäure besteht darin, dass die letztere anfangs einen erregenden Einfluss auf die Infusorien ausübt, jedenfalls keine so schnellen und tiefen Veränderungen in den Lebensverrichtungen derselben verursacht. Die Bildung der Nahrungsvacuolen am Schlunde geht sehr langsam vor sich, was eine bedeutende Vergrösserung der-

selben hervorruft (besonders charakteristisch für die Lösung 1 : 2400). Auf diese Weise kann man nach einiger Zeit im Protoplasma der Infusorien die Bildung grösserer jedoch nicht zahlreicher Vacuolen feststellen. Diese Veränderungen verursacht die Benzoëssäure verhältnissmässig später, als eine Lösung von Salicylsäure von entsprechender Stärke. Der Grund der Vacuolenbildung ist derselbe wie bei der Salicylsäure. Bei der letzteren sind die Vacuolen nur viel kleiner, bilden sich aber in grösserer Zahl und leichter. Ausserdem erscheint das Protoplasma selbst mehr verändert und schlaffer. Unter Einwirkung der Benzoëssäure, besonders während der ersten Stunden, kann man des öfteren sogar eine Rigidität der Infusorien beobachten, was man nach Salicylsäure niemals wahrnimmt. Die pulsirenden Vacuolen vergrössern sich nicht.

Bei der Wirkung der Salicylsäure, und in geringerem Maasse auch der Benzoëssäure, fällt einem bei der oben beschriebenen Schwächung der Lebensthätigkeit der Infusorien die Lähmung ihres Verdauungsapparates, welche von Anfang der Einwirkung dieser Stoffe an zu beobachten ist, am meisten auf. Die Nahrungsvacuolen verkleinern sich nicht mit der allmählichen Metamorphose der Ausführungsvacuolen, ihr Inhalt wird nicht aufgesaugt und verändert sich nicht. Man erhält den Eindruck, als wirkte die Salicylsäure und in geringerem Maasse auch die Benzoëssäure schädlich auf die Fermente der Infusorien ein (angenommen, dass nach Analogie mit den höheren Thieren auch bei den Infusorien sich solche finden). Zu Gunsten einer solchen Erklärung sprechen auch folgende Daten, die wir Wernitz¹⁾ entnehmen:

Die Wirkung der Gährungsstoffe halten in vitro in wässriger Lösung auf:

	Salicylsäure	Benzoëssäure
Die Wirkung der Diastase	1 : 5100	1 : 1025
„ „ des Ptyalins	1 : 1250	1 : 2600
„ „ „ Pankreatins	1 : 9000	1 : 2600
„ „ „ Pepsins	1 : 250	1 : 200

Auf diese Weise sprechen auch die physiologischen Thatsachen zu Gunsten unserer Erklärung.

5. Natrium salicylicum, 1:100—150. Die Infusorien erscheinen recht bald ausserordentlich schlaff, angequollen und durchscheinend. Man kann die Beobachtung machen, dass bei einigen

1) Citirt nach Lauder Brunton in dessen „Pharmakologie“. S. 78.

Infusorien von den Wimpernbewegungen die Protoplasmakörnehen erzittern. Die Infusorien nehmen die wunderlichsten Formen an, verdrehen sich leicht, wickeln sich z.B. um Wasserpflanzen ein paar Mal herum. Das Protoplasma derselben ergiesst sich sozusagen hin und her. Das Pulsiren der Vacuolen ist stark verlangsamt. Die pulsirenden Vacuolen vergrössern sich manchmal um das Vierfache. Manchmal geht eine Vacuole der Schlaffheit des Protoplasma wegen in die entgegengesetzte Hälfte der Infusorien über, um dort mit der anderen zusammenzufliessen, sodass bei der Infusorie nur eine, höchst langsam pulsirende und um das 4—5fache vergrösserte Vacuole beobachtet werden kann. Mit einem Worte, die Infusorie verliert jegliche normale Lage ihrer Bestandtheile, welche durch eine zufällige ersetzt wird.

6. Natrium benzoicum, 1:100—150. Vor allen Dingen lässt sich noch eine sehr bedeutende, aber nur anfängliche und zeitweilige Erregung feststellen. Darauf, aber viel später und nicht in so hohem Grade wie beim salicylsaurem Natrium, fangen die Infusorien an aufzuquellen und durchscheinend zu werden. Eine Verlangsamung der Pulsationen kann vorkommen, aber nur in geringem Maasse. Eine bedeutendere Erweiterung der pulsirenden Vacuolen war nicht zu bemerken. Die Nahrungsvacuolen am Schlunde, besonders in der Erregungsperiode, vergrössern sich um das 2- und sogar um das 7fache. Im Allgemeinen aber wirkt das benzoësaure Natrium auf alle Lebensverrichtungen der Infusorien viel weniger giftig als das salicylsaure Natrium. — Wenn also mit den Ionen der Salicylsäure oder der Benzoësaure Natriumionen sich verbinden, so beobachtet man die oben beschriebenen Erscheinungen, welche einestheils von den Säureionen und anderentheils von den Natriumionen hervorgerufen werden.

7. Coffeinum purum. Dessen Wirkung auf „Vorticella“: Erweiterung der pulsirenden Vacuolen bis zu enormen Dimensionen. Die Contractionen des Stieles sind sehr energisch, von langer Dauer, die Periode des Loswickelns um das 4—5fache verlängert. Bei „Paramaecium“ ist anfänglich die Energie aller Bewegungen bedeutend vergrössert. Im Protoplasma sind keine besonderen Veränderungen, ausser einer geringen Quellung in stärkeren Lösungen (1:400—1000) festzustellen. Das Centrum aller Veränderungen bilden die pulsirenden Vacuolen (am charakteristischsten in Lösungen von 1:1400). Das Pulsiren wird in recht kurzer Zeit langsamer, und die pulsirenden Vacuolen beginnen dem Grade der Verlangsamung entsprechend sich zu vergrössern. Anfangs contrahiren sich die

pulsirenden Vacuolen noch stark und energisch, späterhin aber hört ihr Pulsiren allmählich auf. Unterdessen geht die Vergrösserung derselben ihrerseits vorwärts, die Vacuolen erreichen eine solche Grösse, dass sie fast die ganze Infusorie ausfüllen und einander fast berühren (siehe Fig. 5). Endlich findet an einer Berührungsstelle ihre Vereinigung statt. Nach Verbindung der beiden pulsirenden Vacuolen zu einer grossen (siehe Fig. 4) dient die letztere zur fortgesetzten Aufnahme der Flüssigkeit aus dem Protoplasma, sodass nach mehr weniger langer Frist, je nach der Stärke der Lösung, alle Infusorien als regelmässige, runde Kugeln, aus einer Vacuole bestehend und von einer dünnen Schicht Protoplasma umgeben, erscheinen. Eine solche Kugel-Infusorie bewegt sich trotzdem, häufig sogar sehr lebhaft. Die gleichen Veränderungen zeigen „*Stylonychia mytilus*“, „*Euplotes Charon*“. „*Stylonychia*“ und „*Euplotes*“ lassen sich nur durch grosse Härchen, welche an den Kugeln stecken und für die Infusorien charakteristisch sind, unterscheiden, im Uebrigen sind sie den Kugeln des „*Paramaecium*“ vollständig ähnlich (normal sind scharfe Unterschiede vorhanden). Zu alledem muss man noch bemerken, dass im Protoplasma gar keine besonderen Veränderungen, keine Schlawheit, keine Klärung u.s.w. zu bemerken waren. Die Kugel-Infusorien konnten recht lange leben, sogar stundenlang, ungeachtet solch' grosser Störungen im normalen anatomischen Baue. Coffein ist folglich dadurch ausgezeichnet, dass es in schwachen Lösungen alle Bewegungen anregt, welche zwar langsamer, aber energischer werden. Darauf ist besonders seine Eigenschaft zurückzuführen, die Secretionsprocesse im Protoplasma zu erhöhen. Diese Eigenschaft ist am stärksten ausgeprägt zu der Zeit, in welcher das Coffein bereits giftig auf die Contractionselemente des Protoplasma einwirkt, welche dabei rigid werden. Seine secernirende Wirkung ist fortgesetzt sehr stark, und die Kugel-Infusorie scheidet aus dem Protoplasma in die enorm vergrösserte Vacuole ebenso regelmässig Flüssigkeit aus wie vor der Einwirkung des Coffeins. Es ist erstaunlich, wie wenig giftig das Coffein ist, obgleich es so grosse anatomische Veränderungen in der Structur der Infusorie hervorruft.

8. Coffeinum natrio-salicylicum. Bei der Mehrzahl der Infusorien (Lösungen von 1:150—200) ist vor allen Dingen eine sehr starke Quellung, Klärung und Schlawheit des Protoplasma, sowie eine sehr bedeutende Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen (siehe Fig. 8) zu beobachten. Die Energie aller Bewegungen erscheint sehr gesunken. Man trifft Infusorien mit weniger stark ausgeprägten

Veränderungen im Protoplasma an, und bei solchen konnte man späterhin beständig eine Vereinigung zweier enormen Vacuolen und eine Umgestaltung zu einer Kugel-Infusorie beobachten. Das sind, wie es scheint, diejenigen Infusorien, welche kraft ihrer individuellen Eigenschaften der Wirkung des Coffeïns mehr als derjenigen der Salicylsäure und des Natrons ausgesetzt sind. Folglich verursachen die Ionen des Natriumsalicylats in der Verbindung mit Coffeïn folgende Veränderungen, welche beim reinen Coffeïn nicht vorhanden sind: 1) ein sehr starkes Quellen, Klärung und Schlawheit des Protoplasmas, im Gegensatz zu der fast vollständigen Erhaltung oder sogar Vergrösserung der Protoplasmaconsistenz beim reinen Coffeïn; 2) bedeutende Energieabnahme und Kraftverminderung aller Bewegungen; 3) keine so bedeutende Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen: Vereinigung der letzteren zu einer allgemeinen Vacuole; die Bildung von Kugel-Infusorien, wie man das bei reinem Coffeïn beobachten kann, ist bei Coffeïnum natrio-salicylicum nicht Regel; 4) die pulsirenden Vacuolen verändern ihre Form im schlaffen Protoplasma (siehe Fig. 9) im Gegensatze zu der, ungeachtet der enormen Dimensionen vollständig regelmässig runden Form nach reinem Coffeïn.

9. Coffeïnum natrio-benzoicum. Vor allem macht sich bei Einwirkung dieser Coffeïnverbindung eine starke Erregung bemerkbar. Die Pulsation der Vacuolen ist bei weitem nicht so stark verlangsamt wie nach Coffeïn-Natriumsalicylat. Die Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen erreicht keine enormen Dimensionen. Quellung, Schlawheit und Klärung des Protoplasmas werden verhältnissmässig in geringem Maasse und erst später beobachtet. Recht oft konnte man eine bedeutende Vergrösserung der Nahrungsvacuolen am Schlunde constatiren (1:150—200).

10. Theobrominum natriosalicylicum. Am bezeichnendsten für dieses Reagens war eine starke Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen bei starker Quellung und Klärung des Protoplasmas. Die Schlawheit war weniger scharf ausgeprägt. Diese enormen Vacuolen contrahiren sich zwar, aber nur sehr langsam. Merkwürdig ist die Beobachtung, dass in degenerativen Infusorienformen, in deren Protoplasma sich grössere Vacuolen bilden, die letzteren unter dem Einflusse der Theobromins durch kleinere und viel weniger ausgebildete ersetzt werden.

11. Natrium chloratum. Hier ist vor Allem (Lösungen von 1:20—200) eine vollständige Umgestaltung des Protoplasmas in eine durchsichtige, glasartige Masse hervorzuheben. Bei voller Form-

erhaltung entsteht, wenigstens in erster Zeit, eine Verflachung der Infusorie und eine Verkleinerung ihrer Dimensionen, so dass dieselbe in dieser Zeit ganz und gar an ein hübsches, goldenes, durchsichtiges Pantoffelchen mit grossen Vertiefungen und schmalen Rändern erinnert. Die Pulsation ist verlangsamt. Die Energie aller Contractions-elemente sinkt bedeutend, nach einer vorausgehenden sehr kurzen, unregelmässigen Erregung. Die pulsirenden Vacuolen, die in der ersten Zeit sich fast bis zum Schwunde verkleinern, nehmen späterhin wieder ihre normale Form an, ebenso wie auch die Infusorie selbst zu ihrem früheren Zustande zurückkehrt. Diese Vorgänge sind sehr schön in den ausführlichen Untersuchungen von Enriques, welche oben von uns citirt wurden, erklärt worden. In unserem Falle ist natürlich dieselbe Erklärung vollständig anwendbar. Der Untergang der Infusorien geht unter Erscheinungen von Trübung und Gerinnen des Protoplasmas, unter Paralysisirung aller Bewegungen vor sich.

12. Kalium chloratum. Nach Chlorkalium können dieselben anatomischen Veränderungen wie nach NaCl verzeichnet werden; nur kann man hier noch eine anhaltende Erregung der Contractions-elemente der Infusorien beobachten. Bei vielen Infusorien kann man eine Art „Krämpfe“ feststellen (1 : 50—200), indem an einer oder mehreren Stellen ihres Körpers sich Einschnürungen bilden, oder aber ihr Körper sich unter einem Winkel umlegt, oder nur Einbuchtungen des Protoplasmas an einer Seite entstehen. Diese Erscheinungen werden, unseren Beobachtungen zufolge, durch tetanusartige Contraktionen derjenigen Längscontractil-Fibrillen (sog. Myoneme) erklärt, welche sich im „Paramaecium“ unter der Ektoplasماغeschicht befinden. Besonders deutlich ist das an „Spirostoma ambiguum“ zu beobachten, dessen langer Körper sich tetanusartig krümmt und an einigen Stellen sich unter einem Winkel in verschiedenen Richtungen biegt oder aber sich manchmal zum Knoten wickelt.

13. Kalium jodatum. In starken Lösungen (1 : 20—70) kommen die Infusorien unter den oben angegebenen, durch Chlorkalium bewirkten Erscheinungen um, die in Wasserverlust des Protoplasma bestehen. Es ist unzweifelhaft, dass bei solchen Lösungen das Jodkalium nach einfachen physikalischen Gesetzen der Osmose wirkt. Bei mittleren Dosen (1 : 50—100) beobachtet man, ausser den angeführten Erscheinungen der osmotischen Wasserverarmung des Protoplasmas, auch die schon bei Chlorkalium beschriebenen Krämpfe. Diese Erscheinungen vergehen nach mehr weniger langer Zeit, die Infusorien nehmen wieder ihre anfänglichen Dimensionen an, ihr Protoplasma wird trübe, quillt ein wenig an, sie verlieren

ihre Form und sterben unter diesen Erscheinungen ab. Schwächere Lösungen von Jodkalium (1 : 110—140) geben folgendes Bild: Körperform normal, ebenso die Bewegungen, die Pulsation der Vacuolen im Allgemeinen nur wenig verlangsamt. Die Verdauungsprocesse in den Nahrungsvacuolen gehen langsamer vor sich, die letzteren sammeln sich in grösserer Zahl als normal an, das Protoplasma selbst erscheint im ersten Stadium ärmer an Wasser. Im Protoplasma lagert sich eine Menge von Excretkörperchen ab. Nach Verlauf einiger Zeit (die im Vergleiche mit Jodnatrium länger ist) fängt die Bildung von Vacuolen in der Infusorie nach vorausgegangener Verlangsamung der Pulsationen an.

14. Natrium jodatum. Die Erscheinungen bei starken und mittleren Lösungen sind dieselben, wie nach Jodkalium mit dem Unterschiede nur, dass hier die „Krämpfe“ der Infusorien, ebenso wie die äusserst erregten Bewegungen, die unter der Wirkung des Jodkaliums zu Stande kommen, nicht beobachtet werden. Ebenso unterscheiden sich einigermassen die Erscheinungen bei recht verdünnten Lösungen (1 : 140—180). Nach einem sehr kurzdauernden und ziemlich indifferenten Stadium beginnt eine plötzliche und starke Abschwächung aller Functionen der Infusorie. Die Bewegungen werden langsamer, unregelmässiger, es treten Erscheinungen der Paralyse, der pulsirenden Vacuolen, Bildung kleiner Vacuolen ein. Die Nahrung in den Nahrungsvacuolen wird nicht verdaut; endlich wird durch abermaligen Zusatz von Jodnatrium ein Aufquellen und eine Trübung des Protoplasmas, eine Verunstaltung der Formen hervorgerufen. Folglich bestehen die Unterschiede zwischen den Wirkungen des Jodkaliums und Jodnatriums darin, dass 1) beim Jodnatrium keine Erregungserscheinungen auftreten, wie nach Jodkalium (Krämpfe Erregung der Bewegungen u. s. w.); 2) dass die pulsirenden Vacuolen stark und unmittelbar nach dem Zusatz von Jodnatrium betroffen werden, während nach Jodkalium die Thätigkeit derselben eine viel längere Zeit eine regelmässige bleibt; 3) dass die Erscheinungen von Formverunstaltung, die von der Quellung, der Schlawheit und Trübung des Protoplasmas abhängen, bei Jodnatrium sehr scharf und schnell auftreten.

15. Kalium bromatum. 16. Natrium bromatum. 17. Ammonium bromatum.

Bei den Untersuchungen dieser 3 Reagentien, habe ich hinsichtlich der Veränderungen, welche durch dieselben bei den Infusorien hervorgerufen werden, keinen Unterschied, weder qualitativ, noch auch quantitativ, im Vergleich mit denen nach Jodkalium und

Jodnatrium beobachten können. Auch hier müssen wir die Aufmerksamkeit auf den stark erregenden Einfluss (Krämpfe u. s. w.) des Kaliumsalzes und im geringeren Maasse des Ammoniumsalzes, ebenso wie auf die paralyisirende und mehr giftige Wirkung des Natriumsalzes richten. Durch letzteres werden die Lebensfunctionen des Protoplasmas schneller und stärker betroffen, als durch Bromkalium und Bromammonium. Wir erklären uns diese Erscheinungen dadurch, dass die Ionen K und NH_4 gleichsam als erregende Antagonisten der paralyisirenden Ionen Br und I angesehen werden können.

18. *Veratrinum muriaticum*. Die Wirkung auf „Vorticella“: sehr starke Veratrinlösungen (1:1000—1500) rufen den Tod hervor, indem der Stiel von Vorticella nach einigen krampfartigen Contractionen sich zu einer dichten Spirale aufwickelt. In mittelstarken Lösungen (1:1500—2000) contrahiren sich die Stiele sehr energisch; wie lang die letzteren auch seien, bei den Contractionen bilden sie immer eine dichte Spirale, deren jeder Gang fest dem andern anliegt (siehe Fig. 11, 4). Die Periode des Loswickelns dauert 4—7 mal länger. Der Tod tritt bei „Vorticella“ entweder mit einem, eine dichte Spirale bildenden Stiele, oder mit einem ganz geraden und erstarrten ein. Die in ihnen hervorgerufenen Erscheinungen gleichen denjenigen, welche bei der Wirkung dieses Giftes an den Muskelfasern der Wirbelthiere beobachtet werden. Wie bekannt, besteht die Wirkung des Veratrins darin, dass es, ohne die Schnelligkeit der Contraction zu vermindern, die Höhe der Muskelcurve vergrössert, indem es den absteigenden Schenkel der letzteren ungemein stark verlängert. Genau ebenso wirkt es auch auf den Stiel von „Vorticella“.

Die Wirkung auf „Paramaecium“: Alle Contractionselemente der Infusorien gewinnen nach Veratrin eine kolossale Energie und Kraft. Oefters kann man in Lösungen, die den Tod der Paramaecien in Verlauf von 2—12 Stunden (1:2000—2800) verursachen, beobachten, wie dieselben ihre Trichocysten auf das 4—5fache ihrer Körperlänge ausspreizen und darauf sogar ihre Nahrungsvacuolen und andere Protoplasmaeinschlüsse auswerfen. Nicht selten konnte man Infusorien beobachten, die einige Zeit ohne Nahrungs- und Excretvacuolen herumschwammen. Die Contractionen der pulsirenden Vacuolen werden langsamer, sie selbst jedoch vergrössern sich in der ersten Zeit nicht; im Gegentheile, oft verkleinern sie sich bedeutend, als ob sie im Tetanus erstarrten. Das Anfüllen derselben geht langsam und mit Mühe vor sich. In schwachen Lösungen werden Er-

scheinungen noch anderer Art beobachtet, nämlich: das Protoplasma der Infusorien wird heller, quillt an, die pulsirenden Vacuolen, anfangs nicht vergrössert und sich in normalen Zeitzwischenräumen contrahirend, schlagen später langsamer. Kurz vor ihrem Untergang vergrössern sich die Vacuolen um das 4fache und die Infusorien sterben unter Erscheinungen des Protoplasmagerinnens. Auf diese Weise bieten einige Infusorien in schwachen Veratrinlösungen auch solche Veränderungen, welche der Wirkung anorganischer Säuren eigen sind (in unserem Falle HCl).

19. *Physostigminum salicylicum*. Wirkung auf „Vorticella“: in starken Lösungen entstehen energische tetanusartige Contractionen des Stieles; die Periode der Erschlaffung ist 2—4 Mal länger; jedoch schon nach ca. 5 Minuten kann man durch keinen Reiz die Contractionen hervorrufen. In schwächeren Lösungen (1:250—450) erhält man dieselben Erscheinungen, nur hören die Contractionen des Stieles, als Reaction auf äusseren Reiz, ein wenig später auf, indem jener vollständig erstarrt.

Wirkung auf „Paramaecium“: in stärkeren Lösungen (1:200 bis 350) kann man die gleichen Krämpfe der Infusorien, wie unter der Einwirkung von Jodkalium, Bromkalium und Chlorkalium beobachten. Wenn die Infusorie aufzuquellen und heller zu werden beginnt — ein bei Salicylphysostigmin recht früh beginnendes Stadium — verschwinden all' diese Erscheinungen. Anfänglich contrahiren sich die pulsirenden, etwas vergrösserten Vacuolen energisch und haben eine regelmässige Form trotz ihrer Vergrösserung; weiterhin, mit Veränderung des Protoplasmas, nehmen die pulsirenden Vacuolen in ihrer Erweiterung einen paralytischen Charakter an. Bei einigen Infusorien, die, wie anzunehmen ist, dem Einflusse der Salicylsäure mehr unterworfen sind, kann man nach Verlauf längerer Zeit, seit Beginn der Wirkung, Erscheinungen constatiren, die der Säure eigen sind, d. h. Vacuolenbildung im schlaffen Protoplasma ohne starke Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen und Untergang der Infusorien in diesem Stadium.

20. *Strophantinum*. Anfangs bemerkt man, wie in starken (1:120—150) so auch in schwächeren Lösungen (1:150—500), eine unbedeutende Verkleinerung der pulsirenden Vacuolen, eine sehr rasche und sehr energische Contraction derselben und ein sehr langsames Ineinanderfliessen der Bildungsvacuolen. Die Contraction der letzteren wiederholt sich entweder in normalen Zeitzwischenräumen, oder sie geht 2 mal langsamer vor sich. Das Protoplasma zeigt in dieser Periode, ebenso wie in den nächstfolgenden, keine scharfen

Veränderungen gegenüber der Norm, was an die Coffëinwirkung erinnert. Darauf, nach einiger Zeit, werden die Contractionen langsamer, die pulsirenden Vacuolen vergrössern sich, indem sie endlich den Querdurchschnitt der Infusorie erreichen; jedoch pulsiren solche Vacuolen trotz ihrer Vergrösserung frequent und energisch, nur die Füllung derselben dauerte längere Zeit. Darin eben besteht der Unterschied der Wirkung des Strophantins von derjenigen des Coffëins. Späterhin, wenn die Concentration der Lösung stark genug ist, kann man eine Paralyse der pulsirenden Vacuolen beobachten. Bei einigen Infusorien sah ich eine so langsame Pulsation, dass eine Vereinigung zweier pulsirenden Vacuolen zu einer einzigen grossen, wie nach Coffëin, zu Stande kam. Hier ist es am Platze, auf die Analogie der Wirkung des Strophantins auf die rythmischen Contractionen der Vacuolen bei den Infusorien und auf die rythmischen Pulsationen des Herzmuskels bei den Wirbelthieren hingewiesen: wie in diesem, so auch in jenem Falle wird die Systole energischer, dagegen die Periode der Diastole viel andauernder.

2. Strychninum nitricum. Wirkung auf „Vorticella“. Die Reizbarkeit wird erhöht. Um eine Contraction des Stieles zu erzielen, genügten Reize geringerer Stärke. Manchmal contrahirte „Vorticella“ während der ganzen Zeit der Beobachtung fast unaufhörlich und sehr stark ihren Stiel, weil sie beim Ausstrecken desselben jedesmal, z. B. an ein Wasserpflänzchen, anstiess. Normaler Weise habe ich diese Erscheinung nicht constatiren können. Mehrmals gelang es mir bei ganzen Vorticellagruppen im Verlaufe von 12 Minuten ihren Stiel in einer krampfartigen maximalen Contraction zu erhalten, indem ich alle 2–3 Secunden mit dem Finger nicht besonders stark an den Rand der feuchten Kammer anschlug. Normaler Weise ist Vorticella nie fähig, eine so lange Contraction des Stieles auszuführen; trotz der stärksten Reize streckt sich der letztere doch gerade. Nach einiger, im Verhältnisse zur Stärke der Lösung stehender Zeit trat eine Paralyse der Stiele ein, bei der die Contractionen auch durch starke Reize nicht hervorgerufen werden konnten. Auch hier kann man auf einige Aehnlichkeit in der Wirkung dieses Giftes auf Wirbelthiere und auf Infusorien hinweisen, nämlich auf die Erhöhung der Reflexreizbarkeit und auf die tetanusartigen Erscheinungen. Wirkung auf „Paramaecium“: Anfangs eine starke Erregung, Energieaufschwung aller Contractionselemente. Der 2–3 maligen Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen bei einigen Infusorien ungeachtet gingen die Contractionen der ersteren in normalen Zeitzwischenräumen vor sich (Lösung 1 : 3500–5000). Darauf tritt eine

eine Paralyse aller Bewegungen, Schaffheit, geringe Vacuolenbildung und ein Aufquellen des Protoplasmas, sowie eine Erweiterung der pulsirenden Vacuolen bis zur Vereinigung derselben zu einer einzigen grossen ein (siehe Fig. 10). Das war jedoch nur bei „Paramaecium“ der Fall; bei „Stylonychia“ und „Euplotes“ wurde eine so bedeutende Vergrösserung keinmal beobachtet. Dadurch unterscheidet sich Strychnin von Coffein. Ausserdem waren beim letzteren, sogar bei recht giftigen Concentrationen, niemals solche Veränderungen des Protoplasmas wie nach Strychnin erkennbar. Hin und wieder wurden Erscheinungen beobachtet, welche der Wirkung schwacher Lösungen anorganischer Säuren eigen sind (Jon der HNO_3).

22. *Atropinum sulfuricum*. Zuerst beginnt eine geringe Erregung, welcher eine Lähmung der Energie aller Contractions-elemente der Infusorien folgt. Ihr Protoplasma wird schlaff, aufgequollen; bei vielen bilden sich grosse Vacuolen; die pulsirenden Vacuolen erweitern sich paralytisch, bei einigen bis zum Betrag des Querdurchmessers der Infusorien, bei anderen entsteht eine Vereinigung der pulsirenden Vacuolen zu einer grossen, schlaffen und formveränderlichen Vacuole (1:350—450). Nach einer solchen Vereinigung gingen die Infusorien schnell zu Grunde. Seltener konnte man Erscheinungen beobachten, die der Wirkung schwacher Lösungen anorganischer Säuren eigen sind (Jon der H_2SO_4).

23. *Cocainum muriaticum*. In concentrirten Lösungen (1:60—150) gehen die Infusorien bei starker Trübung des Protoplasmas zu Grunde. Bei mittelstarken Concentrationen (1:160—220) beobachtet man folgende Erscheinungen: alle Bewegungen werden, langsamer und zeichnen sich durch unregelmässigen Charakter aus, die Pulsation der Vacuolen fängt bald an, sich zu verlangsamen, wonach bei den Infusorien eine Bildung kleiner Vacuolen beginnt; das Protoplasma erscheint gequollen. Noch vor der Vacuolenbildung, die von der Paralysisirung der pulsirenden Vacuolen abhängt, macht sich eine an Zahl und Umfang vergrösserte Ansammlung von Nahrungsvacuolen mit unverdaulichem Inhalte bemerkbar. Die Infusorien sterben nach mehr oder weniger langer Zeit ab, je nach der Concentration, unter Erscheinungen einer Vacuolendegeneration, Quellung, Trübung des Protoplasmas, doch ohne Vergrösserung der pulsirenden Vacuolen oder mit einer sehr geringen paralytischen Erweiterung derselben. Bei einigen lagert sich eine grosse Excretkörpermengung im Protoplasma ab.

24. *Morphinum muriaticum*. Beim Morphin fällt einem eine Lähmung aller Lebensverrichtungen der Infusorien auf; alle

Bewegungen werden äusserst matt, schwach. Im aufgequollenen und trüben Protoplasma bildet sich eine Menge kleiner Vacuolen (der Grund davon ist anscheinend derselbe wie bei der Salicylsäure, den Jodsalzen, Cocain etc.), die pulsirenden Vacuolen vergrössern sich nicht, ihr Pulsiren ist äusserst langsam und matt. Von Zeit zu Zeit trifft man Infusorien an, die der Wirkung schwacher Mineralsäurenlösungen entsprechende eigene Veränderungen bieten.

Dr. Stefanowskaja hat bei Untersuchungen der Wirkung anästhesirender Stoffe an *Vorticella* gefunden, dass unter dem Einfluss derselben das lebende Protoplasma einen bedeutenden Theil seines Wassers verliert, welches sich in Form einzelner Tropfen-Vacuolen ansammelt. Ihre Schlussfolgerung ist unserer Meinung nach nicht zutreffend. Denn die Bildung kleinster Vacuolen im Protoplasma weist absolut nicht auf Verarmung des Protoplasmas an Wasser, sondern im Gegentheil auf Bereicherung desselben hin. Weshalb sich das Wasser in Vacuolen ansammelt, das wird einem klar, wenn man sich des feinen Baues und der Physiologie des pulsirenden Apparates, den man so deutlich unter der Wirkung von Alkalien beobachten kann, erinnert. In letzterem Falle erscheint bei mittelstarken Vergrösserungen das ganze Protoplasma, wie wir das früher beschrieben haben, aus sehr kleinen Protoplasmakörnchen mit sehr geringen zwischen ihnen gelagerten Flüssigkeitströpfchen bestehend. Diese Tröpfchen sammeln sich in der Richtung der Bildungs- und pulsirenden Vacuolen zu grösseren und immer grösseren an, sodass bei geschwächter Lebensthätigkeit des Protoplasmas die pulsirenden Vacuolen nicht im Stande sind, dank der Contractionskraft des Protoplasmas, die Flüssigkeit vollständig hinaus zu befördern. Das Protoplasma selbst quillt dabei stark an. Hinzuzusetzen ist, dass vor der Bildung der Vacuolen, die von der Paralysisirung des pulsirenden Apparates abhängt, das Auftreten von Vacuolen als Folge vermehrter Nahrungsvacuolen mit unverdaulichem Inhalte beobachtet wird. Auf diese Weise wird unserer Meinung nach eine Vacuolenbildung constatirt, die ohne Zweifel auf einen Mangel an Wasserausscheidung aus dem Protoplasma und zu gleicher Zeit der im Wasser gelösten Producte des Stoffwechsels hinweist.

25. Antipyrinum. In starken Lösungen (1:20—40) gehen die Infusorien unter Erscheinungen von Quellung des Protoplasmas und Austreten durchsichtiger Bläschen zu Grunde. In mittelstarken Dosen (1:70—100) werden zweierlei Veränderungen, den 2 Stadien der Wirkung des Antipyrins entsprechend, beobachtet. Nach einer in-

differenten Periode von kurzer Dauer tritt das erste Wirkungsstadium ein: dasselbe wird dadurch gekennzeichnet, dass das Protoplasma der Infusorien aufquillt, heller wird, die pulsirenden Vacuolen mit ihren Bildungsvacuolen ein sich verzweigendes Netz, ähnlich dem nach Natriumhydroxyd, bilden. Nur ist diese Erscheinung schwächer ausgeprägt, das Protoplasma erreicht hier nicht einen so hohen Quellungsgrad wie nach Natron. Die pulsirenden Vacuolen, welche ein wenig vergrößert erscheinen, contrahiren sich in normalen Zeitzwischenräumen. Es geht sozusagen ein Durchspülen der Infusorien vor sich; überhaupt kann man Antipyrin nach den Veränderungen, die es in diesem Stadium bei den Infusorien hervorruft, zwischen die Alkalien und dem Natriumsalicylat stellen. Danach tritt das zweite Stadium, das Stadium der Vacuolenbildung, im Protoplasma ein. Es prägt und zeichnet sich ebenso aus, wie dasjenige nach Cocain, Morphin u.s.w. Auch hier müssen wir im Protoplasma einiger Infusorien auf das Ansammeln ganzer Krystallmassen hinweisen, die, wie gesagt, für Producte des Stoffwechsels anzusehen sind. Der Untergang der Infusorien geht unter Erscheinungen von Vacuolendegeneration, Quellung und Trübung des Protoplasmas und unter Verlust der normalen Form der Infusorien, jedoch ohne Vergrößerung oder nur mit geringer Erweiterung der pulsirenden Vacuolen vor sich.

26. Hydrargyrum bichloratum. Sublimat erweist sich vor allen Dingen als ein sehr giftiger Stoff, dessen letale Dose 1:50 000 (siehe die Tabelle der tödtlich wirkenden Dosen) beträgt. Bei weniger concentrirten und giftigen Lösungen wird man besonders davon überrascht, wie tief alle Verrichtungen des Protoplasmas bei den Infusorien betroffen werden. Sogleich nach dem Zuträufeln von Sublimat, sogar in Lösungen von 1:60 000, bemerkt man, dass die Bewegungen langsamer und äusserst matt werden; das Protoplasma wird schlaff, quillt an, an einem Ende desselben, wo sich der Schlund befindet, bilden sich in ihm des öfteren Bläschen. Die pulsirenden Vacuolen, manchmal paralytisch, erweitern sich im Maximum ungefähr 4 mal: ihr Schlagen ist äusserst langsam.

27. Neutralroth. Dieser Farbstoff erweist sich als recht giftig: Seine tödtliche Gabe ist 1:350. In stärkeren Lösungen (1:800—1000) nimmt das Protoplasma sehr rasch eine dunkele carminrothe Färbung an, sodass man den anatomischen Bau der Infusorie nicht mehr unterscheiden kann; das Protoplasma quillt auf, aus demselben treten durchsichtige Bläschen hervor, und unter energischen kreiselartigen Bewegungen gehen die Paramaecien zu Grunde.

Erst die Lösung 1:15000 ruft bei den Infusorien gar keine bemerkbare Wirkung hervor. In der feuchten Kammer von Tischutkin lebten sie in meinen Versuchen in diesen Lösungen eine Woche ohne irgend welche augenscheinliche Veränderungen. Das Protoplasma der Infusorien gewinnt dabei eine sehr hübsche, diffuse Rosafärbung; nur die Nahrungsvacuolen nehmen eine himbeerenrothe Färbung an. Die pulsirenden Vacuolen färben sich garnicht. Ausserdem kann man an beiden Polen der Infusorie und an der Stelle des Peristomum eine Ausscheidung kleiner, dunkel himbeerenrother, glänzender Tröpflein bemerken. Diese Erscheinung wurde auch schon von Zoologen beobachtet, doch ist bis jetzt keine Erklärung dafür gefunden worden.

Mit diesem Farbstoff schliessen wir die Reihe derjenigen Stoffe, deren Wirkung auf die Infusorien uns vorläufig zu erforschen gelungen ist. Ich erlaube mir jetzt auf Grund der erhaltenen That-sachen folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Temperaturerhöhung beschleunigt den Beginn der Protoplasma-veränderungen der Infusorien unter der Wirkung verschiedener Stoffe, Temperaturerniedrigung hält dieselben auf.

2. Damit ein beliebiger Stoff seine für ihn am meisten charakteristische Wirkung entwickeln kann, darf man ihn nicht in sehr grossen Quantitäten anwenden.

3. Von den meisten Stoffen kann man sagen, dass jeder von ihnen in der Anatomie und Physiologie der Infusorien diejenigen charakteristischen Veränderungen hervorruft, welche ihm oder der Gruppe, zu der der angewandte Stoff gehört, mehr oder weniger eigen sind.

4. Bei der Uebersicht der anatomischen und physiologischen Veränderungen im Ausführungsapparate der Infusorien unter Einfluss verschiedener Gifte können wir die letzteren in 2 grosse Gruppen eintheilen. Zur ersten gehören diejenigen Stoffe, welche alle Theile des Ausführungsapparates der Infusorien paraly-siren; einestheils verursachen sie Vacuolenbildung, welche von der Paraly-sirung der pulsirenden Vacuolen abhängig ist, anderentheils rufen sie eine Vacuolenbildung durch Nahrungsvacuolen hervor, indem sie die Verdauungsprocesse, welche mit den Ausführungsprocessen so eng verbunden sind, aufhalten (siehe die Anatomie und Physiologie der Infusorien). Der zweiten Gruppe zählen wir diejenigen Stoffe zu, durch deren Wirkung die Producte des Stoffwechsels, jedenfalls in nicht geringerem Maasse als im normalen Zustande, **aus dem Protoplasma** ausgeschieden werden. Wir unterstreichen — „aus

dem Protoplasma“ — weil z. B. beim Coffein die in eine enorme Vacuole ausgeschiedenen Producte des Stoffwechsels sich augenscheinlich in der Infusorie befinden, sie sind sozusagen den Säften des Protoplasmas entnommen und können daher keinen verderblichen Einfluss auf die Lebensfunctionen desselben ausüben. Wir gruppiren diese Stoffe folgendermaassen:

I. Gruppe.	II. Gruppe.
Salicylsäure. Natriumsalicylat (in geringerem Maasse). Benzoësäure (im letzten Stadium seiner Wirkung). Natriumbenzoat (ebenso). Bromsalze. Jodsalze. Morphin. Cocain. Antipyrin (besonders im zweiten Stadium seiner Wirkung).	Coffein. Coffeinnatriumsalicylat. Theobrominnatriumsalicylat. Strophantin. Strychninnitrat (obengenannte geringe Vacuolenbildung ist bei ihm das Resultat giftiger Einwirkung grosser und mittelgrosser Dosen). Veratrinchlorhydrat. Physostigminsalicylat (bis zum Beginn der Wirkung der Ionen der Salicylsäure).

In der Mitte zwischen den Gruppen I und II steht das Atropinsulfat. Unwillkürlich fällt es einem auf, dass unter den Stoffen der I. Gruppe sich diejenigen befinden, welche lähmend, besonders auf das Nervensystem der Wirbelthiere, einwirken. In der II. Gruppe treffen wir dagegen solche Stoffe an, welche auf das Nerven- und Muskelsystem der Wirbelthiere erregend wirken. Diese Thatsache scheint keine zufällige zu sein. Auf Grund ihrer Untersuchungen über die Wirkung der anästhesirenden Stoffe (siehe die Literatur), ist auch Dr. Stefanowskaja zu dem Schlusse gekommen, dass **alle** anästhesirenden Stoffe eine Vacuolenbildung hervorrufen, nur hat sie diese Erscheinung nicht richtig erklärt. Sie betrachtet die Vacuolenbildung als Folge der Wasserverarmung des Protoplasmas. Weiter oben haben wir bei der Untersuchung über die Wirkung des Morphins gezeigt, dass diese Ansicht nicht richtig ist, und dass dagegen bei dem Process der Vacuolenbildung Folgendes zu beachten ist: 1. hängt derselbe mit einer Wasserbereicherung des Protoplasmas zusammen; 2. ist er durch Ansammlung der Producte des Stoffwechsels im Protoplasma bedingt; 3. beansprucht die volle Aufmerksamkeit auch die Vacuolenbildung durch die Nahrungsvacuolen. Diese erscheint immer vor Beginn der Vacuolenbildung durch Paralysisirung der pulsirenden Vacuolen, und liefert hiermit den Beweis, dass **all** diese Stoffe die Wirkung der Fermente aufheben.

Man kann auf Grund dieser Thatsachen die folgenden, unter a und b angeführten Ansichten aussprechen.

a) Als unumgängliche Bedingung bei der Wirkung der das Muskel- und Nervensystem erregenden Stoffe erscheint eine regelmässige Entfernung der Producte des Stoffwechsels aus dem Protoplasma. Im Falle grosser und folglich paralysirender Dosen der erregenden Stoffe, kann man zu allererst am Ausscheidungsapparate beobachten, dass die Erregungsperiode durch eine Paralysirungsperiode ersetzt worden ist.

b) Bei den lähmend wirkenden Stoffen kann man als Regel eine vollständig mangelhafte fermentative Thätigkeit, ebenso wie eine unvollkommene Ausscheidung des Wassers und der Producte des Stoffwechsels aus dem Protoplasma beobachten (besonders bezeichnend sind die in Massen angesammelten Excretkörnerchen bei einigen paralysirenden Giften).

5. In vielen Fällen sind die von den Giften in den Infusorien verursachten Veränderungen fast gänzlich denjenigen ähnlich, welche durch die Wirkung derselben Stoffe bei den Wirbelthieren hervorgerufen werden (z. B. die Wirkung des Veratrins und Strychnins auf den Stiel von „Vorticella“, die Wirkung des Coffeins und Theobromins auf die Ausscheidungsthätigkeit der pulsirenden Vacuolen, die Wirkung von Strophantin auf das rhythmische Schlagen derselben u. s. w.).

6. Am wenigsten erklärlich in ihrem ganzen Umfange erscheinen die Unterschiede in der Wirkung der einzelnen Stoffe, die durch einen besonders auf das Nervensystem paralysirenden Einfluss charakterisirt werden. Das ergibt sich daraus, dass bei den Infusorien von einem Nervensystem, wie z. B. von einem Muskel-, Ausscheidungs- und Verdauungssysteme, garnicht die Rede sein kann; hier müssen augenscheinlich noch weitere vergleichende Untersuchungen ausgeführt werden.

7. Auf die degenerativen Formen der Infusorien wirken verschiedene Agentien viel stärker und schneller, jedoch der Charakter der Wirkung bleibt für ein und denselben Stoff stets derselbe. Merkwürdig ist z. B. der gewissermaassen heilsame Einfluss des Theobromins auf degenerative, mit Vacuolenbildung behaftete Formen des *Paramecium* (s. Untersuchung der Wirkung von Theobrominum natriosalicyclicum).

8. Die Wirkung tödtlicher Dosen verschiedener Stoffe besteht, ausgenommen Aetznatron, hauptsächlich im Gerinnen des Protoplasmas der Infusorien. Natron löst momentan das Protoplasma auf.

9. An Infusorien sind die Untersuchungen über die Jonenwirkung der Stoffe am bequemsten auszuführen. Zusammengesetzte Verbindungen zerlegen sich, einige früher, andere später, je nach der Beschaffenheit ihrer chemischen Bindung, in grösserem oder geringerem Maasse im Protoplasma der Infusorien in einzelne, sie zusammensetzende Jonen. Jedes dieser Jonen entwickelt die ihm eigene Wirkung auf die Infusorie, so dass zuletzt die Veränderungen, von den zusammengesetzten Verbindungen hervorgerufen, als Resultante der Einflüsse all' der einzelnen Jonen, die in diese Verbindung eingehen, angesehen werden müssen. Um sich von der Richtigkeit dieses Satzes zu überzeugen, braucht man sich bloss der vom Coffeinnatriumsalicylat und -benzoat hervorgerufenen Veränderungen und dann der Wirkung jedes einzelnen dieser Stoffe zu erinnern. Ebenso verhält sich der Einfluss der Salicylsäure bei der Wirkung von salicylsaurem Physostigmin, sowie die Wirkung der Säuren in den Alkaloidsalzen, mit welchen sich als ein Jon eine anorganische Säure verbindet.

10. Die gewonnenen Thatsachen können viele pharmakologische Erscheinungen erklären: so z. B. wirken die Jonen der Salicylsäure und in geringerem Maasse der Benzoësäure in den Verbindungen Coffeinnatriumsalicylat und -benzoat und Theobrominnatriumsalicylat bis zu einem gewissen Grade hemmend, hin und wieder sogar sehr bedeutend auf den erwünschten therapeutischen Effect, der vom reinen Coffein und Theobromin zu erwarten ist.

11. Manchmal kann man die Beobachtung machen, dass einige von den Infusorien sich verschieden zu einem oder dem anderen Jon einer zusammengesetzten Verbindung verhalten. Daher werden in denselben diejenigen Veränderungen, welche diesem Jon entsprechen, hauptsächlich zum Vorschein kommen, was an die Erscheinungen der Idiosynkrasie erinnert.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

1. „Paramaecium caudatum“. Vergr. 230. Zu äusserst die zilienträgende Pellicula, darunter im Corticalplasma die Trichocystenschicht (x). a = pulsirende Vacuole mit seinen Bildungsvacuolen. b = Cystotoma. e = Macronucleus. i = Micronucleus. d = Wasservacuole, die sich eben aus dem durch den Cytopharynx (f) hinein gestrudelten Wasser gebildet hat, und welche ein Häufchen eben hinein gestrudelter Bakterien einschliesst. d₁ d₂ d₃ u. s. w. = Nahrungsvacuolen in Cyclose begriffen. d₇ d₈ = zu Kothvacuolen gewordene Nahrungsvacuolen. d₉ = Excrementballen nahe dem After. p = Peristom. x = Trichocysten.

2. Halbschematische Zeichnung des „Paramaec. caud.“ Vergr. 120, mit welcher alle übrigen Zeichnungen zu vergleichen sind.

3. „Paramaec. caud.“ nach der Alkalieinwirkung (NaHO). Vergr. 120.
 4. „Paramaec. caud.“ nach der Salicylsäureeinwirkung. Vergr. 120.
 5. „Paramaec. caud.“ im Anfangsstadium der Einwirkung des Coffeins (pur.). Vergr. 120.
 6. „Paramaec. caud.“ in dem folgenden Wirkungsstadium des Coffeins, bei welchem zwei pulsirende Vacuolen zu einer (a) zusammengefloßen sind. Vergr. 120.
 7. „Paramaec. caud.“ im letzten Wirkungsstadium des Coffeins: ein Kugelinfusorium mit einer mächtigen runden Vacuole.
 8. „Paramaec. caud.“ nach der Einwirkung von Coffeinum natrio-salicylicum. Vergr. 120. a = puls. Vacuolen. e = aufgequollener Kern.
 9. Ebenso. a = sehr schlaffe, seine Form ändernde pulsirende Vacuole. Vergr. 120.
 10. „Paramaec. caud.“ nach der Einwirkung von Strychninum nitricum. Vergr. 120. Das Protoplasma vacuolisirt, die pulsir. Vacuole sehr erweitert.
 11. Halbschematische Zeichnung der „Vorticella microstoma“. Gruppe von 4 Individuen mit zum Theil entfaltetem, zum Theil zurückgezogenem Peristom (p). Vergr. 180.
a = pulsir. Vacuole. e = Nucleus. 1. „Vortic. micr.“ im ruhenden Zustande. 2. Der Stiel der „Vortic. micr.“ wenig zusammengezogen. 3. Der Stiel der „Vortic. micr.“ stärker zusammengezogen. 4. Der Stiel der „Vortic. micr.“ in dichten Spiralwindungen zusammengezogen.
-