VI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Pharmakologische Untersuchungen über die biologische Wirkung des Fluoreszenzlichtes am isolierten Froschherzen.

Von

Cäsar Amsler (Baden-Schweiz) und Ernst P. Pick.

(Mit 1 Figur und 32 Kurven.)

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Lichtenstein-Spende.)

I. Einleitung.

Die biologische Wirkung der Fluoreszenzstrahlen, die von v. Tappeiner und Raab(1) 1900 entdeckt worden ist, hat eine größere Bedeutung gewonnen, seitdem durch die Untersuchungen von Jodlbauer und Busck(2), Hausmann(3), Hans Fischer(4), Meyer-Betz(5), Schumm(6) u. a. gewisse klinische und experimentelle Erscheinungen sowohl beim Menschen, als auch bei Tieren, auf diese Strahlenarten zurückgeführt wurden. Hierbei handelt es sich um trophische Störungen der Gewebe, über deren Ätiologie die bisher an sensibilisierten einzelligen Organismen und roten Blutkörperchen ausgeführten Lichtexperimente keinerlei Aufschluß geben konnten. Die vorliegenden Untersuchungen, über deren Ergebnis in Kürze bereits berichtet wurde¹⁾, gingen von der Frage aus, ob es möglich sei, eine Wirkung des Fluoreszenzlichtes an hochentwickelten überlebenden Organen zu erzielen und dabei der Ursache jener merkwürdigen Erscheinungen näher zu kommen. Als typische Vertreter der fluoreszierenden Stoffe wählten wir das von v. Tappeiner und Jodlbauer(7) vielfach angewandte Eosin und das durch Hausmann und Hans Fischer in seinen photodynamischen und chemischen Eigenschaften studierte salzsaure

1) Wiener klin. Wochenschr. 1917, Nr. 10, S. 300.

Hämatoporphyrin. Letzteres verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Hans Fischer in Innsbruck. Zur Bestrahlung benutzten wir elektrisches Licht. Eine Reihe von Vorversuchen, die wir an verschiedenen Organen von Warm- und Kaltblütern anstellten, ergab, daß sich für unsere Zwecke das Herz und der Magen-Darmtraktus des Frosches wegen ihrer außerordentlichen Empfindlichkeit am geeignetsten erwiesen. In dieser Mitteilung berichten wir über unsere Versuche am isolierten Froschherzen.

II. Methodik.

Wir verwendeten durchweg Eskulentenherzen, welche nach der Straubischen Versuchsanordnung¹⁾ suspendiert waren. Die Herztätigkeit wurde mittels Kymographions registriert. Die Herzen wurden mit Ringerlösung gespeist und unter ständiger Sauerstoffzufuhr²⁾ gehalten. Die fluoreszierenden Stoffe lösten wir in Ringer. Zur Lösung des Hämatoporphyrins war ein geringer Sodazusatz nötig. Von den gelösten Substanzen wurden der 1 cm betragenden Nährlösung zugesetzt: Hämatoporphyrin in Mengen von 0,0001—0,001 g, Eosin in solchen von 0,00001—0,00002 g. Zur Belichtung dienten sowohl Kohlen- als Metallfadenlampen in der Stärke von 16—200 Kerzen. Die Lichtquelle befand sich in variierten Abständen in gleicher Höhe mit den suspendierten Organen. Die Bestrahlung war teils eine diffuse, teils eine konzentrierte, indem das Licht durch einen mit Wasser gefüllten, etwa 10 cm Durchmesser haltenden Rundkolben (Schusterkugel) auf das Herz geworfen wurde. Das Einhalten einer konstanten Temperatur war natürlich eine unerläßliche Vorbedingung unserer Experimente und erfolgte durch einen das Herz umgebenden, etwa 2 cm dicken Wassermantel, welcher, wie aus der beigegebenen Figur ersichtlich ist, beliebig erneut werden konnte. Sowohl die Temperatur des Wassermantels, wie diejenige der das Herz umgebenden Luftschicht, wurden durch ständig eingeführte Thermometer gemessen. In gleicher Weise sind die Lichtkontrollversuche mit nicht sensibilisierten Herzen durchgeführt worden. Die Dunkelkontrollen machten wir in einer photographischen Dunkelkammer, da es sich

1) Biochem. Zeitschr. 1910, XXVIII, S. 394.

2) Die Gegenwart von Sauerstoff, auf deren Bedeutung für photodynamische Reaktionen Straub (Dieses Archiv Bd. 51, 1904, S. 383), v. Tappeiner und Jodlbauer (Münch. mediz. Wochenschr. Nr. 26, 1904 und Deutsches Arch. f. klin. Medizin Bd. 82, 1905, S. 520) schon hingewiesen haben, spielt auch in unseren Versuchen eine so wichtige Rolle, daß eine ausgiebige Sauerstoffzufuhr nicht allein für tadelloses Funktionieren der Froschherzen, sondern für das Einsetzen der geschilderten Phänomene überhaupt vielfach unbedingt erforderlich ist.

zeigte, daß das sensibilisierte Herz bereits auf die geringsten Lichtwirkungen äußerst empfindlich reagiert.

- 1 Feuchte Kammer.
- 2 Wassermantel.
- 3 Zum Schreibhebel.
- 4 Wassergefäß.

III. Lichtversuche mit nicht sensibilisierten Herzen.

Da über reine Lichtwirkungen auf überlebende Organe keinerlei Erfahrungen vorliegen, war es zunächst nötig, zu untersuchen, ob die

Kurve 1. Nicht sensibilisiertes Froschherz. Regelmäßige Funktion nach 2 stündiger Bestrahlung mit konzentriertem Licht aus einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 18 cm Entfernung bei konstant 10° C.

von uns verwandten Lichtstärken an sich einen deutlichen Einfluß auf die Tätigkeit des nicht sensibilisierten Froschherzens ausüben.

Zu diesem Zweck ließen wir in zahlreichen Versuchen während mehrerer Stunden diffuses und konzentriertes Licht bei konstanten Temperaturen einwirken. Dabei zeigte es sich, daß in der Regel keine in Betracht kommende Änderung der normalen Herz-tätigkeit zu beobachten ist. Nur einmal trat eine deutliche Unregelmäßigkeit auf. Darüber geben Kurven 1 und 2 Aufschluß, von denen Kurve 1 die völlig unveränderte

Kurve 2. Nicht sensibilisiertes Froschherz. Bestrahlt mit konzentriertem Licht aus 200 kerziger Metallfadenlampe in 15 cm Abstand bei konstant 10° C. *a* Beginnende Leitungsunterbrechung nach 10 Minuten. *b* Zunahme derselben nach 30 Minuten. *c* Nach 45 Minuten. *d* 1 Stunde: nur jeder zweite Vorhofschlag überträgt sich auf den Ventrikel.

Kurve 3. Gleiches Herz wie Kurve 2. Bei *a* 1 Stunde 37 Minuten belichtet (Übertragung jedes zweiten Vorhofschlages auf den Ventrikel); jetzt Zusatz von 0,0005 g Hämatorporphyrin bei fortdauernder Belichtung. *b* 9 Minuten später.

Herzfunktion nach zweistündiger konzentrierter Bestrahlung zeigt, während Kurve 2 unter sehr zahlreichen Kontrollen den einzigen Lichtversuch am nicht sensibilisierten Herzen darstellt, in welchem

eine deutliche Störung der Herzarbeit zu beobachten war. Der gewaltige Unterschied aber zwischen dieser vereinzelt Lichtwirkung auf das ungefärbte Herz und derjenigen auf das sensibilisierte Organ wird durch die vom gleichen Versuche stammende Kurve 3 aufs deutlichste gekennzeichnet.

IV. Dunkelversuche mit sensibilisierten Herzen.

Wie bereits erwähnt, wurden diese Versuche in einer Dunkelkammer ausgeführt. Meistens verwandten wir dabei von Hämatoporphyrin 0,0005 g, von Eosin 0,00002 g. Als Regel können wir angeben, daß bei diesen Dosen keine Schädigung der Herzen eintritt. Vgl. hierzu Kurve 4: man sieht, daß nach nahezu zweistündiger Einwirkung von 0,0005 g Hämatoporphyrin im Dunkeln die Herzfunktion völlig unverändert ist. Verwendet man größere Mengen, so kann man unter Umständen eine leichte Veränderung der Herztätigkeit beobachten (s. Kurve 5).

Die Eosin-Dunkelkurven verhalten sich gleich.

Einer besonderen Bemerkung bedarf ein Versuch (Kurve 6), in welchem ein nicht sensibilisiertes Herz mit einer Glühbirne von 200 Kerzen in 12 cm Abstand bei konstant 12° C durch 1 Stunde 8 Minuten ohne Beeinflussung seiner Tätigkeit diffus belichtet wurde. Zusatz von 0,0001 g Hämatoporphyrin 5 Minuten nach Auslöschten des Lichtes blieb durch

a Kurve 4. Mit 0,0005 g Hämatoporphyrin sensibilisiertes Froschherz während 1 Stunde 50 Minuten im Dunkeln gehalten. Völlig reguläre Tätigkeit *a* nach 12 Minuten, *b* nach 1 Stunde 50 Minuten. *c* 12 Minuten nach Bestrahlung mit diffusum Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 15 cm Abstand bei konstant 12° C.

$\frac{1}{2}$ Stunde ohne Erfolg, während jetzt erneute Bestrahlung sofortige Schädigung zur Folge hatte.

Kurve 5. Mit 0,001 g Hämatorporphyrin sensibilisiertes Froschherz. Schädigung im Dunkeln. *a* Nach 12 Minuten. *b* Nach 1 Stunde 30 Minuten. Bei *c* 1 Stunde 50 Minuten. Hier Einsetzen der Bestrahlung; konzentriertes Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 18 cm Entfernung. Temperatur konstant 13° C.

Kurve 6. Nicht sensibilisiertes Froschherz. Bei *a* 1 Stunde 8 Minuten bestrahlt mit diffusum Licht einer Metallfadenlampe von 200 Kerzen in 12 cm Abstand bei konstanter Temperatur von 12° C. Hier wird das Licht gelöscht und 5 Minuten später bei $\times 0,0001$ g Hämatorporphyrin zugesetzt. *b* Wiedereinsetzen der Belichtung. *c* 9 Minuten später.

V. Lichtversuche mit sensibilisierten Herzen.

Über die beobachteten Lichtwirkungen dürfte die Anführung einiger Protokolle am besten orientieren.

a) Mit Hämatoporphyrin vorbehandelte Herzen.

Versuch 1 (Kurve 7).

Eskulentenherz nach Straub. Zusatz von 0,0005 g Hämatoporphyrin zu der 1 cm betragenden Nährlösung. Zugleich diffuses Licht einer Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand. Temperatur konstant 12° C.

Wie Kurve 7 zeigt, tritt unmittelbar nach Zusatz von Hämatoporphyrin und Einsetzen der Belichtung diastolischer Herzstillstand ein.

Kurve 7. Froschherz. Bei *a* gleichzeitig 0,0005 g Hämatoporphyrin und diffuses Licht einer Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand. Temperatur konstant 12° C. *b* Nach 1½ Minuten.

Andere, mit denselben Hämatoporphyrin- und Lichtdosen angestellten Versuche zeigten statt der plötzlichen diastolischen Shockwirkung einen länger oder kürzer sich hinziehenden, völlig unregelmäßigen, zum schließlichen, mehr oder minder ausgesprochenen diastolischen Stillstand führenden Verlauf, wie es der folgende Fall beweist.

Versuch 2 (Kurve 8).

Diffuses Licht einer Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Entfernung. Temperatur konstant 12° C. Zugleich 0,0005 g Hämatoporphyrin. Nach 1½ Minuten Einsetzen der unregelmäßigen Herzaktion. Es entwickelt sich Halbierung und Gruppenbildung. Bald fallen mehrere Ventrikelkontraktionen aus. Zugleich besteht starke Peristaltik. In 25 Minuten kommt es unter systolischem Anstieg zum Stillstand in Diastole. Vorhöfe und Sinus pulsieren unregelmäßig weiter.

Einen ganz ähnlichen Verlauf nahm

Versuch 3 (Kurve 9).

Diffuses Licht einer Kohlenfadenlampe von 16 Kerzen in 6 cm Abstand. Temperatur konstant 15° C. Zugleich 0,0005 g Hämatoporphyrin. Nach 2½ Minuten Einsetzen der Herzarhythmie. In 30 Minuten Stillstand des Ventrikels.

Versuch 4 (Kurve 10).

Kohlenfadenlampe von 32 Kerzen mit mattem Glas in 30 cm Entfernung. Licht diffus. Temperatur konstant 14° C. Zugleich 0,0001 g Hämatoporphyrin. Nach 20 Minuten setzt die Schädigung ein. Unter zunehmender Peristaltik fallen immer mehr Ventrikelschläge aus, während

a

b

c

Fortsetzung

Kurve 8. Froschherz. Bei a gleichzeitig diffuses Licht einer Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand und 0,0005 g Hämato porphyrin. Temperatur konstant 12° C. b Nach 1½ Minuten. c Nach 25 Minuten.

a

b

+ Fortsetzung

Kurve 9. Froschherz. Diffuses Licht einer Kohlenfadenlampe von 16 Kerzen in 6 cm Abstand. Temperatur konstant 15°C. Zugleich 0,0005 g Hämato porphyrin. a 2½ Minuten nach Zugabe des Sensibilisators und Einsetzens der Belichtung. b Nach 30 Minuten. (Bis + war die »Sinusseite« des Herzens vom Licht abgewendet, hier wird sie diesem zugekehrt. Vgl. hierzu die Fußnote auf S. 105.)

Vorhöfe und Sinus unverändert fort pulsieren. So entstehen kürzer und kürzer werdende Gruppen, deren Bildung beinahe mathematisch genau erscheint. Es folgen sich Gruppen von 23, 19, 15, 13, 11, 10, 9, 8, 7,

Kurve 10. Froschherz. Gleichzeitig 0,0001 g Hämatorporphyrin und Belichtung mit 32kerziger Kohlenfadenlampe mit mattem Glas in 30 cm Abstand. Licht diffus. Temperatur konstant 14° C. *a* Nach 10 Minuten. *b* Nach 20 Minuten. *c* Nach 32 Minuten. *d* Nach 45 Minuten. *e* Nach 1 Stunde. *f* Nach 1 Stunde 25 Minuten. *g* Nach 1 Stunde 55 Minuten. *h* Nach 4 Stunden 20 Minuten die bisher beschattete »Sinusseite« ins Licht gedreht (s. hierzu Fußnote auf S. 105). *i* Nach 4 Stunden 35 Minuten. Bei *k* Verlängerung des A.V.-Intervalls (vgl. dazu S. 106).

6, 5, 4, 3, 2 Ventrikelkontraktionen, bis es nach 1 Stunde 50 Minuten zur Halbierung kommt, die, einmal unterbrochen, 1½ Stunden regelmäßig andauert. Danach fallen ab und zu weitere Schläge des Ventrikels aus,

doch erholt sich das Herz zum Teil nochmals, indem wieder durch einige Zeit regelmäßige Halbierung auftritt, obwohl inzwischen noch 0,0004 g Hämatoporphyrin gegeben worden waren. Nach 4 Stunden 20 Minuten wird die bisher vom Licht abgekehrte »Sinusseite« des Herzens dem Licht zugekehrt, und nun nimmt die Schädigung rasch zu. Der Ventrikel kontrahiert sich immer seltener, strebt allmählich einer Systole zu und bleibt schließlich relativ diastolisch stehen. Vorhöfe und Sinus schlagen noch.

Versuch 5 (Kurve 11).

Metallfadenlampe von 200 Kerzen in 20 cm Entfernung. Schusterkugel. Temperatur konstant 12° C. Gleichzeitig mit der Belichtung 0,0005 g Hämatoporphyrin. Fast sofort Einsetzen der unregelmäßigen Herzstätigkeit. Nach Ablauf von 4—5 Minuten völliger systolischer Stillstand des Ventrikels.

Kurve 11. Froschherz. Bei *a* konzentriertes Licht einer 200kerzigen Metallfadenlampe in 20 cm Abstand und gleichzeitig 0,0005 g Hämatoporphyrin. Temperatur konstant 12° C. *b* Nach 5 Minuten.

Versuch 6 (Kurve 12).

100kerzige Metallfadenlampe in 20 cm Abstand. Schusterkugel. Temperatur konstant 12° C. Gleichzeitig 0,0005 g Hämatoporphyrin. Nach etwa 5 Minuten Einsetzen der Schädigung mit protrahiertem Verlauf. Verkürzung der Ventrikelexkursionen. Nach 7 Minuten Peristaltik, auf welche bald ein langanhaltendes Stadium von Halbierung folgt, wobei der Ventrikel mehr und mehr der Systole zustrebt. Nach 30 Minuten mehren sich die Ventrikelausfälle. Bald darauf setzt der Ventrikel ganz aus, während Vorhöfe und Sinus noch eine Zeitlang weiterschlagen.

Zeigen bereits die angeführten Versuche, daß die Intensität der Herzschädigung in erster Linie eine Funktion der Lichtstärke, weniger eine solche der Konzentration des Sensibilisators ist (von individuellen Schwankungen der Herzen abgesehen), so geht dies noch deutlicher aus folgendem Experiment hervor.

Versuch 7 (Kurve 13).

0,0001 g Hämatoporphyrin; zugleich zunächst diffuses Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 20 cm Abstand bei konstant 15° C. Nach 4 Minuten Einsetzen von Halbierung, welche mit Peristaltik und Bildung von Gruppen abwechselt. Nach Ablauf von 15 Minuten wird das

Kurve 12. Froschherz. Konzentriertes Licht einer 100 kerzigen Metallfadenlampe in 20 cm Abstand und gleichzeitig Zusatz von 0,0005 g Hämatorporphyrin. Temperatur konstant 12° C. *a* Nach 5 Minuten. *b* Nach 7 Minuten. *c* Nach 15 Minuten. *d* Nach 25 Minuten. *e* Nach 35 Minuten.

Fortsetzung

Kurve 13. Froschherz. Bei *a* diffuses Licht aus 100 kerziger Metallfadenlampe in 20 cm Abstand und gleichzeitig 0,0001 g Hämatorporphyrin bei konstant 15° C. Bei *b* Einschalten der Schusterkugel nach 15 Minuten. *c* Einige Minuten später.

Licht durch Einschalten der Schusterkugel konzentriert, wobei trotz Sinkens der Temperatur auf $12,5^{\circ}\text{C}$ sofort ein systolischer Shock eintritt.

b) Mit Eosin sensibilisierte Herzen.

Die mit Eosinlicht erzielten Ergebnisse schließen sich im wesentlichen den eben besprochenen Resultaten an. Wir begnügen uns daher mit der Angabe folgender, einer langen Versuchsreihe entnommenen Protokolle:

Versuch vom 22. I. 1917
(Kurve 14).

Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Entfernung. Schusterkugel. Temperatur konstant 10°C . Zugleich 0,00001 g Eosin. Nach 20 Minuten beginnt Peristaltik; nach 30 Minuten nimmt diese stark zu und wechselt mit halbierten Herzaktionen ab, die sich rascher und rascher folgen. Nach Ablauf von 45 Minuten mehrt sich das Ausfallen der Ventrikelkontraktionen, während Vorhöfe und Sinus noch unverändert fortschlagen. Bei Abbruch des Versuches nach 1 Stunde 20 Minuten kommt nur noch eine Ventrikelkontraktion auf ungefähr 15 Sinus- und Vorhofschläge. Sinus und Vorhöfe arbeiten jetzt auch unregelmäßig. Die Kurve hat sich nur wenig über die Abszisse erhoben.

Versuch vom 27. I. 1917
(Kurve 15).

200 kerzige Metallfadenlampe in 15 cm Abstand. Schusterkugel. Konstante Temperatur

Kurve 14. Froschherz. Zu gleicher Zeit konzentriertes Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe aus 20 cm Entfernung und Zusatz von 0,00001 g Eosin. Temperatur konstant 10°C . a Nach 20 Minuten. b Nach 30 Minuten. c Nach 45 Minuten. d Nach 1 Stunde und 20 Minuten. Vor c Verlängerung des A.V.-Intervalls (s. hierzu S. 106).

Kurve 15. Frosehherz. Konzentriertes Licht einer 200kerzigen Metallfadenlampe in 15 cm Entfernung und gleichzeitig 0,00001 g Eosin. Temperatur konstant 10° C. *a* Nach 25 Minuten. *b* Nach 30 Minuten. *c* Fortsetzung von *b*. *d* Nach 1 Stunde.

von 10° C. Zu gleicher Zeit 0,00001 g Eosin. Nach etwa 25 Minuten entwickeln sich gleichzeitig und ziemlich rasch ein peristaltisches und Halbierungsstadium. Letzteres nimmt bald überhand. Im weiteren Verlauf nehmen die Ventrikelexkursionen mehr und mehr ab, der Ventrikel strebt der Systole zu und bleibt, nachdem auf die Halbierung ein Zustand gefolgt war, in welchem die Ventrikeltätigkeit noch öfters aussetzte, schließlich halb systolisch, halb diastolisch stehen, während Sinus und Vorhöfe, allerdings stark geschädigt, noch weiterschlagen.

VI. Nachwirkung der Fluoreszenzlichtschädigung im Dunkeln.

Es lag nahe, zu prüfen, ob der Einfluß des Fluoreszenzlichtes auf die Funktion des Herzens Prozesse auszulösen imstande sei, welche auch nach Verlöschen der Lichtquelle im Dunkeln noch weiterwirken, in gewissem Sinne analog dem Luminiszenzphänomen, welches man nach Röntgen- und Radiumbestrahlung bestimmter Körper beobachtet und als Folge gespeicherter Strahlungsenergie auffaßt. Es ergab sich, daß in Fällen, in denen die Funktionsschädigung bereits eine mehr oder minder intensive war, diese nach Löschen des Lichtes nicht nur fortwirkte, sondern sich noch bis zum völligen Stillstand des Herzens steigerte. Kurven 16 und 17 illustrieren diese Tatsache. Wie stark unter Umständen die Nachwirkung der Bestrahlung allein sein kann, zeigt ein Versuch, in welchem das unmittelbar nach Verlöschen des Lichtes zugesetzte Hämatoporphyrin (0,001 g) eine schwere, innerhalb von 30 Minuten zum diastolischen Stillstand des Ventrikels führende Schädigung erzeugte (s. Kurve 18). Wenn wir auch vorläufig nur über diese Einzelbeobachtung verfügen, so macht sie es doch wahrscheinlich, daß es die durch die Lichtstrahlen im Gewebe gesetzten chemischen Prozesse sind, welche in Verbindung mit dem Sensibilisator gleiche Veränderungen auslösen, wie das toxische Fluoreszenzphänomen. Wie rasch jedoch diese chemischen Veränderungen rückgebildet werden, geht aus dem bereits erwähnten Versuch 6 hervor, in welchem schon 5 Minuten nach Verlöschen des Lichtes Zusatz von Hämatoporphyrin keine Wirkung mehr auslöste. Diese merkwürdigen Erscheinungen werfen vielleicht Licht auf die rätselhaften, oft schweren trophischen Störungen, die sich nach Einwirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen manchmal entwickeln und in Fällen von Hämatoporphyrinurie einstellen können.

Diesbezügliche Versuche wurden nur mit Hämatoporphyrinherzen ausgeführt.

VII. Über Reversibilität der Fluoreszenzwirkung.

Haben uns die eben angeführten Versuche gelehrt, daß in gewissen Fällen die einmal in Erscheinung getretene Störung der Herz-

funktion durch Fluoreszenzlicht auch noch im Dunkeln nachzuwirken und zu schwerster Schädigung der Herztätigkeit zu führen vermag,

Kurve 16. Mit 0,0005 g Hämatoporphyrin sensibilisiertes Froschherz. Zugleich diffus bestrahlt mit 16 kerziger Kohlenfadenlampe aus 10 cm Abstand. Temperatur konstant 14° C. Bei *a* wird das Licht nach einer Dauer von 20 Minuten gelöscht. *b* Fortsetzung von *a*. *c* 25 Minuten später.

so zeigten uns andere Experimente, daß in manchen Fällen im Dunkeln eine völlige Reversibilität der Fluoreszenzlichtschädigung eintreten

kann, wenn die Lichteinwirkung auf das sensibilisierte Herz nicht zu lange dauerte. Der folgende Versuch soll dies dartun.

Kurve 17. Froschherz sensibilisiert mit 0,0005 g Hämatoxylin und gleichzeitig bestrahlt mit konzentriertem Licht aus 100kerziger Metallfadenlampe in 20 cm Entfernung. Temperatur konstant 13° C. Bei * Verlöschen des Lichtes.

a

b

Kurve 18. Froschherz diffus bestrahlt mit 16 kerziger Kohlenfadenlampe in 8 cm Entfernung bei konstanter Temperatur von 13° C., Bei a Löschen des Lichtes und Zusatz von 0,001 g Hämatoxylin. b 20 Minuten später.

Versuch vom 30. III. 1917 (Kurve 19).

Eskulentenherz, sensibilisiert mit 0,0005 g Hämatoporphyrin. Während 1 Stunde 30 Minuten schlägt das Herz im Dunkeln völlig regulär und wird

Kurve 19. Froschherz mit 0,0005 g Hämatoporphyrin sensibilisiert. Nach 1 Stunde 30 Minuten während, völlig regulärer Tätigkeit im Dunkeln wird das Herz durch 20 Minuten belichtet. Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand. Schusterkugel. Temperatur konstant 14° C. Bei *a* Aussetzen der Bestrahlung. *b* Nach 50 Minuten. *c* Nach 3 Stunden.

dann während 20 Minuten belichtet. Gegen Ende der Belichtung kommt es zur Irregularität. Bei Auslöschen des Lichtes zeigt das Herz deutliche Peristaltik und beginnende Halbierung. Trotz Verlöschen der Lichtquelle nimmt die Schädigung zunächst durch etwa 25 Minuten noch zu und verschwindet dann ziemlich schnell. Das Herz wird während mehrerer Stunden im Dunkeln weiterbeobachtet und schlägt, ohne daß das Hämatoporphyrin ausgewaschen worden wäre, gänzlich erholt.

Unter Umständen gelingt es, mehrmals nacheinander ein sensibilisiertes Herz durch Anzünden und Auslöschen des Lichtes zu schädigen und sich wieder erholen zu lassen, wie es Kurve 20 zeigt.

Auch diese Versuche sind nur am mit Hämatoporphyrin vorbehandelten Herzen ausgeführt worden.

Es sei hier noch bemerkt, daß es bei der individuellen Verschiedenheit der Herzen nicht leicht ist, sowohl für die »Nachwirkungs-«, wie die »Reversibilitätsver-

suche« den richtigen Zeitpunkt zur Unterbrechung der Belichtung zu treffen. Endlich sei erwähnt, daß das einmal schwer geschädigte Herz weder durch Auswaschen der fluoreszierenden Substanzen, noch durch Beseitigung der Lichtquelle, noch durch beides wieder zu beleben ist. Auch mit »Herzmitteln« vermag man in diesem Stadium nichts mehr zu erreichen.

VIII. Über den Angriffspunkt der Fluoreszenzlichtschädigung.

Die geschilderten Tatsachen lehren, daß Lichtstrahlen (elektrisches Licht) das mit Hämatoporphyrin bzw. Eosin sensibilisierte isolierte Froschherz schwer zu schädigen imstande sind. Diese Fluoreszenzlichtschädigung ist eine verschiedenartige und hauptsächlich von der Intensität der Bestrahlung abhängig. Wir sehen einerseits plötzliches Einsetzen eines zum diastolischen Stillstand des Ventrikels führenden Shocks, andererseits einen je nach der Stärke der Belichtung sich früher oder später entwickelnden systolischen Anstieg- und Stillstand der Herzkammer und zwischen diesen beiden Extremen, einer schwächeren Lichtquelle entsprechend, eine oft durch Stunden anhaltende

Kurve 20. Oben: durch Stannius II isolierter Froschherzventrikel mit 0,0005 g Hämatoporphyrin sensibilisiert; zugleich bestrahlt mit Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand. Schusterkugel. Temperatur konstant 11° C. Bei *a* und *c* Einsetzen, bei *b* und *d* Verlöschen des Lichtes. — Unten: der isolierte Vorhof desselben Herzens. *a* Durch Licht zum Stillstand gebracht. *b* 30 Minuten nach Löschen des Lichtes.

Irregularität der Herztätigkeit, welche, schematisch ausgedrückt, Phasen von Halbierung und Gruppenbildung, Perioden mit Alternans

Kurve 21. Froschherz. Metallfadenlampe von 100 Kerzen in 20 cm Abstand. Schusterkugel. Temperatur konstant 12° C. Zugleich 0,0005 g Hämatorporphyrin. Bei * steht der Ventrikel in Diastole still, während Sinus und Vorhöfe noch weiter pulsieren.

a b c d

v t s

Kurve 22. Mit 0,00001 g Eosin sensibilisiertes, lichtgeschädigtes Froschherz im Zustand des diastolischen Ventrikelstillstandes. a, b, c, d usw. bis s, t, u, v galvanische Reize. Die untere Kurve ist 40 Minuten nach der oberen geschrieben.

und Peristaltik aufweist und zu mehr oder minder ausgebildeter Diastole oder Systole führt.

Die pharmakologische Analyse dieser höchst komplizierten Phänomene wurde in der Weise ausgeführt, daß wir zunächst Experimente am intakten Herzen nach der Straubschen Versuchsanordnung machten. Dabei zeigte es sich, daß während des Einsetzens der Ventrikelschädigung und selbst zu einer Zeit, in welcher der Ventrikel diastolisch stillsteht, Vorhöfe und Sinus ihre regelmäßige Tätigkeit fortsetzen (s. Kurve 21). Diese Tatsache lehrt, daß die Reizerzeugung im Moment des frühzeitigen diastolischen Ventrikelstillstandes nicht gelitten hat. Die Ursache des diastolischen Shocks kann somit nur liegen entweder in der Unterbrechung der Reizleitung oder in der Herabsetzung der Erregbarkeit und Kontraktilität der Muskulatur. Versuche, die Erregbarkeit und Kontraktilität des Muskels mit schwächstem elektrischen Strom zu prüfen, ergaben, daß sich der in Diastole stillstehende Ventrikel in dieser Periode daraufhin noch kräftig kontrahiert (vgl. Kurve 22), so daß es keinem Zweifel unterliegt, daß der frühzeitige diastolische Stillstand des Ventrikels nicht auf eine Schädigung der Kontraktilität der Muskulatur zurückgeführt werden kann, was auch schon daraus hervorgeht, daß Zusatz geringer Mengen von Chlorbarium zu einem systolischen Krampf führt. Die unveränderte Anspruchsfähigkeit auf schwache elektrische Reize weist aber mit Wahrscheinlichkeit auch darauf hin, daß in diesem Stadium der Herzschädigung die Erregbarkeit der Muskulatur keinen wesentlichen Schaden erlitten haben kann. Daraus läßt sich wohl folgerichtig schließen, daß an dem diastolischen Ventrikelstillstand, wie er innerhalb der ersten Minuten nach Beginn der Bestrahlung eines sensibilisierten Herzens eintreten kann, nicht jene Elemente beteiligt sind, welche die Bathmotropie und die Inotropie bedingen, sondern daß die wesentlichste Ursache eine Schädigung der Reizleitung zwischen Vorhöfen und Ventrikel ist¹⁾. Wir wissen aus Engelmanns (8) Untersuchungen und der menschlichen Pathologie, daß gerade die Reizleitung für die verschiedensten Schädigungen äußerst empfindlich ist, so daß a priori mit Wahrscheinlichkeit zu erwarten war, daß die im Verlaufe unserer Experimente beobachteten

1) Wir möchten nicht unterlassen, an dieser Stelle hinzuzufügen, daß wir in mehreren Fällen, in welchen die Belichtung eine schwächere war, die Beobachtung gemacht zu haben glauben, daß die schädigende Einwirkung des Fluoreszenzlichtes rascher in Erscheinung trete, wenn die »Sinusseite« des Herzens, d. h. also die Seite der Einmündung der Hohlvenen, dem Lichte zugekehrt sei, was vielleicht dafür sprechen könnte, daß sich lichtempfindliche

Erscheinungen der Halbierung, Gruppenbildung, des Pulsus alternans usw. auf eine Schädigung des Leistungsvermögens zurückzuführen seien. Den Beweis jedoch für das Vorhandensein einer Reizleitungsstörung als primäre Ursache des Stillstandes liefern uns unter anderem Kurven 10 und 14, in denen dem Stillstand ein protrahierter und daher der Analyse zugänglicher Verlauf vorausging. Wir sehen hier

Elemente der Reizleitung auf dieser Seite des Herzens befinden. Wir verweisen diesbezüglich auf die Kurven 9, 10, 23 und 24.

a

b

Kurve 23. Froschherz. Gleichzeitig mit 0,0001 g Hämatoporphyrin sensibilisiert und belichtet. (Diffuses Licht einer 32kerzigen Kohlenfadenlampe in 25 cm Abstand. Temperatur konstant 12° C.) Zwischen *a* und *b* (2½ Stunden) wird die bisher vom Licht abgewendete »Sinusseite« des Herzens bestrahlt.

a

b

Kurve 24. Froschherz. Metallfadenlampe von 50 Kerzen in 30 cm Entfernung ohne Schusterkugel. Temperatur konstant 13° C. Zugleich 0,0005 g Hämatoporphyrin. Bei *a* 1 Stunde 25 Minuten. Zwischen *a* und *b* wird die bis jetzt beschattete »Sinusseite« ins Licht gerückt.

die für eine Reizleitungsstörung typische Verlängerung des A_sV_s -Intervalls, in dem der Anschluß der Ventrikelsystole an die Vorhofsystole

a

b

c

Kurve 25. Froschherz nach Engelman: unten Vorhof-, in der Mitte Ventrikel-, oben Zeitschreibung in Sekunden (Jaquet). Injektion von 3 mg Hämatoporphyrin in 1 cem verdünnter Natriumkarbonatlösung in die Bauchvene. Belichtung mit 200kerziger Metallfadenlampe in 20 cm Entfernung mit eingeschalteter Schusterkugel; Temperatur konstant 12° C. *a* Unmittelbar nach Beginn der Belichtung und Hämatoporphyrininjektion. *b* Nach 35 Minuten Belichtungsdauer: Verlängerung des A_sV_s -Intervalls gegenüber *a* deutlich. *c* Nach 42 Minuten bedeutende Verlängerung des A_sV_s -Intervalls.

mehr und mehr verlangsamt wird, um endlich zur Gruppenbildung zu führen (Kurve 14).

Die allmähliche Verlangsamung der Reizüberleitung und damit Verlängerung des A_sV_s -Intervalls ließ sich sehr schön an bloßgelegten, nach Engelmanscher Methode suspendierten Herzen zeigen, welche bei getrennter Vorhof- und Ventrikelschreibung nach Injektion von Hämatoporphyrin in die Bauchvene des Frosches bestrahlt worden waren; Kurve 25 zeigt einen derartigen Versuch.

Es soll hier gleich vorweg bemerkt werden, daß bei längerer Einwirkung des Lichtes auch eine Schädigung der Ventrikelaufrechterhaltung

a

b

Kurve 26. Froschherz. Bei *a* 2 Tropfen 5‰ weinsaures Nikotin. Bei *b* gleichzeitig 0,0005 g Hämatoporphyrin und konzentriertes Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 20 cm Abstand bei konstant 12° C. *c* 6 Minuten später.

eintritt, die sich aber nur langsam ausbildet und daher am Zustandekommen des shockartig einsetzenden diastolischen Stillstandes nicht beteiligt sein kann.

In einer Reihe weiterer Versuche konnten wir ferner zeigen, daß die Fluoreszenzlichtschädigung nicht auf einer hemmenden Einwirkung vagaler Elemente beruht. Wie Kurven 26 und 27 dartun, tritt die Schädigung in gleicher Weise sowohl am nikotinierten, wie am atropinisierten Herzen auf, so daß weder den Synapsen, noch den Endapparaten des Vagus eine pathogenetische Bedeutung zukommt.

Wie bereits angedeutet, ergreift die Lichtschädigung später auch die Ventrikelaufrechterhaltung. Um dies mit voller Sicherheit nach-

zuweisen, wurden Versuche am nach Stannius durch Ligatur an der Atrioventrikulargrenze isolierten Ventrikel angestellt. Der so abgetrennte Ventrikel erholte sich entweder spontan, oder nach Zusatz von einer Spur Adrenalin, wurde dann sensibilisiert und gleichzeitig belichtet (s. Kurve 28). Man sieht, daß die Fluoreszenzlichtschädigung sich viel langsamer auf die isolierte Herzkammer erstreckt, als auf die mit Vorhöfen und Sinus in Verbindung stehende, ein Moment, das auch dafür spricht, daß am intakten Herzen das frühzeitige Einsetzen der Schädigung und des Stillstandes des Ventrikels in Diastole im wesentlichen auf eine Reizleitungsstörung zurückzuführen ist. Hier dagegen ist es der automatische Apparat, der zuerst ergriffen wird, da die Muskulatur noch lange auf schwache induzierte und galvanische Ströme sich kontrahiert. Versuche, mit Adrenalin und Physostigmin in dieser Periode der Schädigung die Ventrikelautomatie wieder herzustellen, hatten entweder gar keinen oder nur einen sehr ungenügenden Erfolg, so daß daraus gefolgert werden muß, daß die exzitomotorischen Gangliengruppen, für welche das Adrenalin nach Gottlieb (9) einen ungemein energischen Reiz darstellt, in diesem Zeitpunkt ihre Funktion bereits teilweise oder ganz eingestellt haben müssen. Ob neben der Schädigung der automatischen Ventrikelganglien auch eine solche der ventrikulären Reizleitung eingetreten ist, muß dahingestellt bleiben.

Haben wir bisher gesehen, daß sich die in Frage stehende Lichtstörung zunächst auf Reizleitung und Ventrikelautomatie erstreckt, so wird bei fortdauernder Belichtung auch die Muskulatur mehr und mehr davon betroffen, indem zuerst ihre Anspruchsfähigkeit auf den induzierten, später auch auf den galvanischen Strom erlischt. Dabei strebt dann der Ven-

Kurve 27. Froschherz. Bei *a* 1 Tropfen 5‰ Atropin. sulfuric. Bei *b* gleichzeitig 0,0005 g Hämatoporphyrin und konzentriertes Licht wie bei Kurve 26. Temperatur konstant 11° C. *c* 6 Minuten später.

trikel dem Kontraktionszustand zu und bleibt schließlich in Systole stehen (vgl. hierzu Kurve 29). Es hat sich gezeigt, daß die Wirkung auf die Muskulatur eine um so ausgesprochenere ist, je intensiver

a *b* *c* *d*

Kurve 28. Froschherz. Isolierter Ventrikel (Stannius II). Bei *a* 47 Minuten belichtet (der Ventrikel wurde gleichzeitig mit 0,00002 g Eosin sensibilisiert und bei konstanter Temperatur von 16° C mit konzentriertem Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe aus 18 cm Abstand bestrahlt). *b* Nach 1 Stunde 20 Minuten. *c* Nach 1 Stunde 40 Minuten. *d* Nach 2 Stunden 10 Minuten.

Kurve 29. Froschherz sensibilisiert mit 0,0005 g Hämatoxylin und gleichzeitig bestrahlt mit konzentriertem Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 20 cm Abstand. Temperatur konstant 15° C. *a* Nach 10 Minuten. *b* Nach 20 Minuten. *c* Nach 50 Minuten. *α*, *β*, *γ*, *δ* bis *ω* galvanische Reize.

Kurve 30. Froschherz. Zugleich 0,0005 g Hämatoxylin und diffuses Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe in 25 cm Abstand bei konstant 11° C. *a* Nach 45 Minuten. *b* Einschalten der Schutzkugel nach 55 Minuten.

man das Herz belichtet. Der Gegensatz zwischen der Lichtwirkung, welche den Herzmuskel noch nicht sichtbar ergreift und derjenigen, die ihn deutlich schädigt, wird durch einen Versuch ersichtlich, von dem Kurve 30 stammt. Bis *b* handelt es sich, einer weniger intensiven Belichtung entsprechend, um eine mehr diastolische Schädigung, welche, wie wir bereits wissen, die Muskulatur des Ventrikels so gut

Kurve 31. Froschherz. Ventrikel (unten) und Vorhof (oben) getrennt. Beide gleichzeitig mit 0,0005 g Hämatoporphyrin sensibilisiert und mit konzentriertem Licht einer 100kerzigen Metallfadenlampe bestrahlt in einer Entfernung von 20 cm. Temperatur konstant 10° C. *a* 1 Stunde 10 Minuten. *b* 1 Stunde 25 Minuten. *c* 1 Stunde 50 Minuten.

wie intakt läßt. Bei *b* setzt dann die intensive Bestrahlung ein, die sofort die Muskulatur mitergreift, wie man an dem fast sofortigen systolischen Anstieg sieht. Ist die Belichtung von vornherein eine starke, so überwiegt die Wirkung auf die Muskulatur, und es kommt innerhalb weniger Minuten zum systolischen Stillstand, wie es Kurve 11 illustriert.

Die am isolierten Ventrikel ausgeführten Versuche gaben Anlaß, dieselben Experimente auch am isolierten Vorhof auszuführen,

zumal die Versuche am ganzen Herzen zeigten, daß Sinus und Vorhöfe der Fluoreszenzlichtschädigung länger widerstehen, als der Ventrikel. Die Isolierung der Vorhöfe (rechter Vorhof mit Sinus) geschah nach der vor kurzem von Straub (10) angegebenen Methode. Die diesbezüglichen Versuche ergeben ein Verhalten von Vorhöfen und Sinus, welches dem des isolierten Ventrikels entspricht, doch widerstehen diese Herzteile der Schädigung länger, als der Ventrikel. Kurve 31 stellt das Resultat eines Versuches dar, in welchem Vorhof und Ventrikel desselben Herzens getrennt und gleichzeitig beobachtet

Kurve 32. Froschherz nach Engelmann: unten Vorhof-, oben Ventrikelschreibung. Injektion von 2 mg Hämatoporphyrin in die Bauchvene des Frosches. Belichtung mit 32kerziger Metallfadenlampe in 20 cm Entfernung mit eingeschalteter Schusterkugel. Temperatur 12° C. *a* Unmittelbar nach Injektion und Beginn der Belichtung. *b* 25 Minuten später: Abnahme der Ventrikelsystolen, unveränderte Vorhofaktion. *c* Nach 44 Minuten. *d* Nach 76 Minuten: Ventrikeltätigkeit nur mehr angedeutet, Vorhof arbeitet kräftig weiter.

wurden. Man sieht, daß der Vorhof (der Sinus verhält sich gleich) später erkrankt, als der Ventrikel und diesen auch überdauert. Noch deutlicher geht dieses Verhalten des Vorhofs aus einem Versuche hervor, in welchem das nach Engelmann suspendierte Herz (getrennte Vorhof- und Ventrikelschreibung) belichtet wurde, nachdem in die Bauchvene des Frosches 2 mg Hämatoporphyrin in schwach alkalischer Lösung eingespritzt worden waren; nach allmählicher Abnahme der Ventrikelkontraktionen tritt fast völliger Ventrikellstillstand ein, während der Vorhof nahezu unverändert weiter arbeitet s. Kurve 32).

Schließlich ist zu bemerken, daß man auch an Vorhöfen und Sinus ähnliche Störungen beobachten kann, wie am Ventrikel und daß auch hier die Muskulatur zuletzt, d. h. erst bei stärkerer Intensität der Belichtung, ergriffen wird. Dem induzierten und galvanischen Strom gegenüber verhalten sich Vorhöfe und Sinus wie der Ventrikel.

IX. Schlußbemerkungen.

Die hier zum erstenmal an einem isolierten überlebenden Organ angestellten Lichtexperimente zeigen, welch tief eingreifende funktionelle Veränderungen photodynamisch wirkende Körper hervorzurufen imstande sind. Die Beobachtungen am Froschherzen lehren, daß unter bestimmten Verhältnissen die Fluoreszenzlichtwirkung spezifische funktionelle Läsionen setzt, die einer Analyse zugänglich sind. Hierbei scheint es uns nicht ohne Bedeutung, daß gerade das Reizleitungssystem in hervorragendem Maße, und, wie es scheint, zunächst allein in Mitleidenschaft gezogen wird, während die anderen Herzfunktionen, wie Reizerzeugung, Ventrikelautomatie, Erregbarkeit und Kontraktilität der Muskulatur, erst später erkranken. Aus dem früheren oder späteren Ergriffenwerden der verschiedenen Herzelemente ergeben sich Phasenbilder der registrierten Herztätigkeit, die nicht einer gewissen Analogie mit bestimmten pathologischen Herzerscheinungen entbehren. Es darf vielleicht angenommen werden, daß, bei der weiten Verbreitung photobiologischer Sensibilisatoren, auch andere Gifte des pathologischen Stoffwechsels, als nur das Hämatoporphyrin, sowie in den Organismus eingeführte Körper unter günstigen, uns nicht bekannten Bedingungen, ähnliche Herzwirkungen auslösen. Die von uns beobachteten Lichtwirkungen, welche, einmal in Gang gebracht, sich auch ohne Anwesenheit des Lichtes unter Umständen weiterentfalten und zu intensiven Veränderungen führen, legen den Gedanken nahe, daß auch unter gewissen pathologischen Bedingungen ähnliche funktionelle Störungen eintreten können. Dafür sprechen, wie bereits erwähnt, die schweren trophischen Störungen, die in einzelnen Fällen von Hämatoporphyrinurie, ferner nach Röntgen- und Radiumbestrahlung beschrieben worden sind.

Fassen wir zum Schluß die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen, so ergibt sich:

1. Während in der Regel weder Licht noch Sensibilisatoren (Hämatoporphyrin und Eosin) an sich Schädigungen am isolierten Froschherzen hervorrufen, erzeugt die Kombination beider schwere funktionelle Störungen desselben.

2. Diese sind im wesentlichen abhängig von der Lichtintensität, und zwar derart, daß schwächeres Licht eine mehr diastolische, intensiveres eine mehr systolische Wirkung ausübt. Es gelingt auf diese Weise, Abstufungen der Störung zu setzen, die hervorgerufen werden hauptsächlich durch Schädigung der Reizleitung, in zweiter Linie durch Schädigung der Ventrikelautomatie, der Erregbarkeit und Kontraktilität der Muskulatur und endlich der Reizerzeugung.

3. Vagalen Elementen kommt keine pathogenetische Bedeutung zu.

4. Die einmal durch Fluoreszenzstrahlen gesetzte Schädigung dauert, falls sie bereits intensiv genug war, auch noch im Dunkeln an und kann zu einem irreversiblen Herzstillstand führen. Schwächere Schädigungen können gänzlich reversibel sein. Unter Umständen vermag man sogar, ein sensibilisiertes Herz mehrmals nacheinander durch Licht zu schädigen und im Dunkeln sich immer wieder erholen zu lassen.

5. Es gelingt zuweilen, latent gebliebene Strahlungsenergie durch Zusatz des photodynamisch wirkenden Körpers unmittelbar nach Verlöschen des Lichtes noch im Dunkeln zu sensibilisieren und so eine schwere Herzschildigung herbeizuführen. Die Möglichkeit, dieses Phänomen auszulösen, besteht jedoch schon wenige Minuten nach Aussetzen der Belichtung nicht mehr.

Literatur.

1. H. v. Tappeiner, Münchener med. Wochenschr. 1900, Nr. 1 und 1901, Nr. 1; ferner Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. 1903, Bd. 36, S. 3035. O. Raab, Zeitschrift f. Biologie Bd. 39, S. 524 und Bd. 44, S. 16. A. Jodlbauer, Strahlentherapie 1913, Bd. II, S. 71. A. Jodlbauer und H. v. Tappeiner, Ebenda S. 84. — 2. A. Jodlbauer und G. Busck, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie 1905, Vol. 15, p. 263. — 3. W. Hausmann, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12, S. 331 sowie 1910, Bd. 30, S. 276 und Bd. 67, S. 309; siehe auch: Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 52; ferner: Fortschritte der naturwiss. Forschung 1912, Bd. 6, S. 243 und Strahlentherapie 1913, Bd. III, S. 112. — 4. H. Fischer, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 95, S. 34; Bd. 96, S. 143 und 309; Bd. 97, S. 109 und 148; 1916, Bd. 98, S. 16; ferner: Münchener med. Wochenschr. 1916, Nr. 11, S. 377. — 5. H. Fischer und Meyer-Betz, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 82, S. 96. H. Fischer, Bartholomäus und Röse, Ebenda Bd. 84, S. 269. — 6. O. Schumm, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 96, S. 191 und Bd. 98, S. 65. — 7. H. v. Tappeiner und A. Jodlbauer, Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1904, Bd. 80, S. 427. — 8. Th. W. Engelmann, Pflügers Archiv 1894, Bd. 56, S. 149. — 9. R. Gottlieb, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 38, S. 99 und Bd. 42, S. 286. — 10. W. Straub, Ebenda Bd. 79, S. 19.