

Physiologische Prüfung

des

Fleischextractes auf Ermüdungsstoffe.

Inaugural - Dissertation

der

medizinischen Facultät zu Jena

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

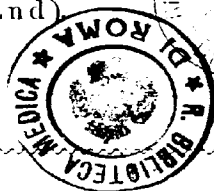
Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Ibrahim Rahimoff

aus

Tiflis
(Russland)



JENA,

Druck von M. Hermsdorf

1880.

Diese Frage ist leicht zu beantworten: sie liegt in dem zu untersuchenden Materiale selbst. Mangelhafte chemische Analyse desselben, Unbekanntheit noch vieler Bestandtheile, die fast unüberwindlichen Schwierigkeiten bei den Versuchen, einige der Bestandtheile zu entfernen und dabei den Rückstand möglichst intact zu erhalten, endlich die Kostspieligkeit der bekannten organischen Bestandtheile der Fleischbrühe resp. des Fleischextractes, all das sind Umstände, welche für die Anstellung von differentiellen Experimenten, d. h. für die physiologische Prüfung von verschiedenen Bestandtheilen des Extractes und von Gruppen derselben, höchst ungünstige Verhältnisse schaffen.

Die chemische Bearbeitung des Fleischextractes zu physiologischen Zwecken wird immer noch als ein gefürchtetes Terrain betrachtet, und darin findet die Thatsache ihre Erklärung, dass bis jetzt mit Ausnahme von wenigen mit einigen Bestandtheilen des Extractes angestellten Versuchen, bloß das Extract und die Extractasche untersucht wurden. Das Verbrennen also ist die bis jetzt hauptsächlich geübte Methode bei derartigen Untersuchungen.

In der ganzen Literatur des uns zu beschäftigenden Gegenstandes begegnen wir nur einem einzigen Beispiele einer anderweitigen chemischen Behandlung des Fleischextractes.

G. Bunge hat sich die Aufgabe gestellt, das

Extract von den Kaliverbindungen zu befreien. Und in der That ist es ihm gelungen — wie wir unten sehen werden — das Kalium desselben bis auf ein minimales Quantum auszuschcheiden.

Trotzdem meine Aufgabe, die mir Herr Hofrath Professor Dr. Preyer vorschlug, eine ganz specielle noch nicht in Angriff genommene war, nämlich zu untersuchen, ob das Liebig'sche Fleischextract ermüdende Bestandtheile enthält, ist es doch unmöglich die Ergebnisse der bisherigen Forschungen ganz zu umgehen, weil der schwierigste Theil meiner Untersuchung eben in der Ausschliessung der durch die gedachten Forschungen festgestellten erregenden Wirkung des Extractes bestand.

Es wurden von Kemmerich in seiner oben erwähnten Mittheilung die folgenden drei Sätze aufgestellt:

1) „In kleiner Dosis bewirkt die concentrirte Fleischbrühe Zunahme der Anzahl und der Stärke der Herzcontractionen; in grosser Gabe wirkt sie als Gift und tödtet unter den Erscheinungen der Herzparalyse.“

2) „Das wirksame Princip in der Fleischbrühe, welchem in kleinen Dosen die erregende, in grösseren die vergiftende Wirkung zukommt, sind hauptsächlich die Kaliverbindungen derselben,“ und

3) „Die Kalisalze wirken in kleinen und mittleren Dosen nicht verlangsamend auf die Herzthätigkeit, sondern erregend“.

Was die sogenannten Extractivstoffe anlangt, so zeichnen sich dieselben nach Kemmerich bloß dadurch aus, dass sie der Fleischbrühe ihren bekannten Geruch und Geschmack verleihen.

Die später von dem genannten Autor veröffentlichte Reihe ausgedehnter Untersuchungen¹⁾ soll die angeführten Sätze vollkommen bestätigen.

Es würde zu weit führen hier die zahlreichen von Kemmerich angestellten Versuche zu durchmustern; uns interessirt besonders sein zweiter Satz, dass nämlich das wirksame Princip in der Fleischbrühe, folglich auch in dem Fleischextracte, die Kaliverbindungen seien. Nur möchte ich einige Worte über die mit Kreatin angestellten Versuche hinzufügen.

Kemmerich zieht aus denselben den Schluss, dass, abgesehen von einigen unbedeutenden Störungen, die Injectionen relativ grosser Kreatinmengen ohne besondere Wirkung bleiben.

Wenn wir aber den Versuch V, wobei die Brühe aus 750 Gramm Fleisch injicirt wurde, mit dem Versuche LX, wobei eine demselben Quantum Fleisch entsprechende Kreatinmenge eingeführt wurde, ver-

¹⁾ Pflüger's Archiv für Physiologie 1869.

gleichen, so sehen wir, dass im Versuche V die Pulsfrequenz von 244 Contractionen in einer Minute bis auf 290 gestiegen ist, im Versuche IX von 260 bis auf 300.

Und der Schlussact des ersten Versuches ist der Tod des Kaninchens, nach dem zweiten bleibt es gesund.

Auch im Versuche X., wobei 1. 0 Gramm Kreatin verwendet wurde, lässt sich sowohl eine Frequenzzunahme des Pulses um 20 Schläge in der Minute, als auch eine Verlangsamung der Athmung constatiren. Ausserdem sitzt nach Verlauf von 20 Minuten nach der Injection „das Kaninchen ruhig, lässt die Ohren hängen und ist ziemlich gleichgiltig gegen Kneifen“.

Die Ergebnisse dieser Versuche nun sind wirklich nicht in dem Grade bedeutungslos, wie es Kemmerich annehmen wollte. Vielmehr zeigen die Versuche:

1) dass das Kreatin keine den Kaliverbindungen zukommende, heftig giftige Eigenschaften besitzt;

2) dass aber die Wirkung des Kreatins auf das Circulations- und Respirationssystem analog der der Kalisalze angenommen werden kann; und

3) dass durch Kreatin das Thier in einen Zustand der Depression versetzt wird, so dass es sich theilnahmlos gegen äussere Einwirkungen verhält, während die nicht toxischen Dosen der Kalisalze nach Kemmerich eine erregende resp. belebende Wirkung haben.

Die zweite über den uns beschäftigendn Gegenstand erschienene Arbeit ist die von Beljowsky ¹⁾.

Dieser Autor betont auf Grund seiner Untersuchungen sehr entschieden, dass den Kalisalzen jede erregende Wirkung fehle und dass das Fleischextract an und für sich ein schädliches Mittel sei. Diese Eigenschaft des Extractes glaubt Beljowsky dem Kaligehalt desselben zuschreiben zu können.

Wir stehen somit schon im Beginne der betreffenden Untersuchungen verschiedenen Meinungen gegenüber. Und leider muss ich hinzufügen, dass dieser Streit durch die folgenden Forschungen nicht nur nicht beteitigt, sondern noch mehr verwickelt wird.

Es wurde im Jahre 1871 von Gustav Bunge eine Reihe von Versuchen mit Fleischextract und Kalisalzen an verschiedenen Thieren und an Menschen an gestellt ²⁾. Die Schlüsse, welche Bunge aus seinen Experimenten zieht, stehen im grellen Widerspruche mit denen von Kemmerich. Er war nicht im Stande irgend eine der Kemmerich'schen Angaben zu bestätigen; nach jedem Versuche von Bunge lesen wir den stereotypen negativen Schluss: „ein Einfluss auf die Herzthätigkeit und die Körpertemperatur ist nicht nachweisbar.“

Blos die Versuche an Kaninchen — wie Bunge

¹⁾ Beljowsky. Inauguraldissertation. St. Petersburg 1870.

²⁾ Pflüger's Archiv für Physiologie, 1871.

selbst zugiebt — gaben im Allgemeinen mit denen Kemmerich's übereinstimmende Resultate.

Doch durch die Kontrolversuche mit Knebeln, Einführen von Sonden und Wasserinjection kommt er zu der Erklärung, dass das Auftreten der vermehrten Pulsfrequenz beim Kaninchen sowohl in den eigenen Versuchen, als in denen von Kemmerich eben in den genannten Manipulationen seine Ursache habe. Wir können die Schlüsse dieses Autors folgendermassen formuliren:

1) Ein Einfluss des Fleischextractes und der Kalisalze auf die Herzthätigkeit und die Körpertemperatur ist nicht zu constatiren.

2) Die Dosis letalis der Kaliumverbindungen führt nicht etwa durch directe Beeinträchtigung der Herzthätigkeit zum Tode, sondern durch Gastroenteritis toxica.

Es ist nun ganz natürlich, wenn Bunge den Werth der Fleischbrühe als Genussmittel auf Null reducirt. Er sagt, dass die Fleischbrühe eine „psychisch erregende“ Wirkung, analog der einer „duftenden Blume, einer Raphael'schen Madonna oder einer Symphonie von Beethoven“, habe. Was die alltägliche Meinung über die die Verdauung fördernde Wirkung des Fleischextractes resp. der Brühe anlangt, so ist dieselbe nach Bunge ganz und gar falsch, da „diese appetitreizende, verdauungsfördernde Wirkung der Fleischbrühe wohl kaum eine grössere sein dürfte, als

die, welche schon die Durchmusterung einer Speisekarte hervorbringen kann“.

Es befremdet in den Untersuchungen von Bunge am meisten seine Meinung über die Wirkung der Kalisalze. Er leugnet vollständig die von vielen hervorragenden Forschern, wie Claude Bernard, Traube, Gutmann, Podkopaew, Kemmerich u. a. m., festgestellte Thatsache einer directen Beeinflussung der Herzthätigkeit durch Kalisalze. Ob nun dieses Mittel erst eine Verminderung der Pulsfrequenz (Traube), oder eine Beschleunigung derselben (Kemmerich) hervorbringe; ob es par excellence auf das Herz (Gutmann), oder auf die Gesamtmusculatur, das Herz mit eingeschlossen (Podkopaew) wirke — das sind schon untergeordnete Fragen.

Die Thatsache eines directen Einflusses der Kalisalze auf die Herzthätigkeit wird von diesen Autoren als unzweifelhaft angenommen.

Ja die Kaliverbindungen haben sich schon längst den Titel eines Herzgiftes erworben. Nach Bunge aber, wie vorhin erörtert wurde, kommt weder den Kalisalzen noch dem Fleischextract irgend eine nennenswerthe Wirkung auf den thierischen Organismus zu. Die Kalivergiftung fasst er als entzündliche Affection des Digestionstractus, bedingt durch locale Einwirkung einer concentrirten Salzlösung, auf.

Angesichts dieses starken Widerspruches mit allen in der Literatur vorhandenen Angaben sind wir

nicht im Stande den Schriften von Bunge, mit ihren belletristischen Eigenschaften, eine maassgebende Rolle in den Fragen über die physiologische Wirkung des Fleischextractes zuzuschreiben.

Für uns sind nur zwei von seinen Angaben von Belang:

1) Seine Methode der Fällung des Kaliums aus dem Fleischextracte durch saures weinsaures Natrium, und

2) der Versuch mit diesem verhältnissmässig kaliarmen Extracte. Die Wirkung dieses Mittels wird von Bunge fast mit denselben Worten beschrieben wie die des Kreatins von Kemmerich.

Doch ist Bunge geneigt diese deprimirende Wirkung des kalifreien Extractes nicht auf das Kreatin oder sonst einen anderen der sogenannten „Extractivstoffe“, sondern auf die Phosphate zu beziehen. Er will nämlich eben denselben Effect durch Injection von 1,9 Gramm phosphorsauren Natriums erhalten haben.

Wenn man die Reihe der uns jetzt beschäftigenden Fragen gruppiren will, so beginnt mit den Untersuchungen von Bogosslovsky¹⁾ die zweite Periode ihrer Entwicklung. Seit Kemmerich's trefflichen Arbeiten hat man im Fleischextracte bloß ein einziges, wirksames Princip angenommen, nämlich das Kalium.

¹⁾ Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv für Physiologie 1872.

Bogossowsky hat nun einen anderen wirksamen Stoff in demselben aufzufinden und die Wirkung des letzteren von der des Kaliums zu trennen versucht. Ob aber in der Lösung dieser wichtigen Aufgabe der genannte Forscher sich eines Erfolges erfreuen kann — das ist freilich eine andere Frage.

Es wurde zuerst eine Reihe von Versuchen mit toxischen Gaben von Fleischextract und Fleischbrühe und deren Asche angestellt. Die Ergebnisse dieser Versuche sollen die Kemmerich'schen Angaben in sofern corrigiren, als die Asche von toxischen Dosen der genannten Substanzen nicht in dem Grade giftig wirke, wie die Substanzen selbst, dass also zur Erzeugung eines exquisit toxischen Effectes es nöthig sei, die Asche von einer grösseren Dosis, als von einer minimalen an und für sich schon giftigen Dose dieser Substanzen, zu verwenden.

Nun liegt es auf der Hand aus diesen Versuchsergebnissen den Schluss zu ziehen, dass die giftige Wirkung der Fleischbrühe und des Liebig'schen Extractes nicht einzig den in ihnen enthaltenen Kalisalzen (wie Kemmerich behauptet) zuzuschreiben ist.

Allerdings die giftige Wirkung der Kalisalze wird von Bogossowsky als bekannt vorausgesetzt.

Die Versuche mit nicht toxischen Gaben von Fleischbrühe und ihnen entsprechenden Quantitäten Kali, und die Controlversuche mit Wasser gaben höchst

merkwürdige Resultate. Bogosslofsky zieht aus diesen Experimenten den Schluss, dass „auch Wasser bis zur Temperatur des Körpers erwärmt allein schon und zwar in demselben Grade, wie die Salze, die Frequenz der Herzschläge steigern kann“. Ja im Versuche IX. war die Steigerung der Pulsfrequenz nach Salzen sogar weniger anhaltend, als nach Einführung von Wasser. Was die Schwankungen der Körpertemperatur nach Einführung der genannten Stoffe anlangt, so soll nach Bogosslofsky die geringere Steigerung der Temperatur der Anwendung von warmem Wasser entsprechen.

Nun aber ist im Versuche VII die Steigerung der Körpertemperatur nach Kali und nach Wasser eine und dieselbe, nämlich 0.4° ; im Versuche IX ist die Temperatur nach Anwendung von Wasser sogar höher (von 38.3° auf 38.8°), als die nach Anwendung von Salz (von 38.4° auf 38.7°).

Der Schluss von Bogosslofsky also bezüglich der Temperaturschwankungen ist, nach seinen eigenen Untersuchungen, nicht ganz correct.

Nach den oben erörterten Angaben über die physiologische Wirkung der Kalisalze erscheint der jetzt nachfolgende Satz dieses Autors noch frappanter; er sagt: „Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Reizwirkung des Extractes grössten Theils dem Gehalte desselben an Kalisalzen zugeschrieben werden muss“. Wenn wir ein freies Urtheil über die Wirkung der



Kalisalze nach den Experimenten von Bogossowsky bilden wollen, so müssen wir das Entgegengesetzte behaupten. Die mit nicht tödtlichen Dosen angestellten Experimente haben ja gezeigt, dass man dem Kalium irgend einen nennenswerthen Einfluss auf die Pulsfrequenz, und auf die Körpertemperatur nicht zuschreiben kann. Diese Inconsequenz in Schlüssen könnte man vielleicht darauf zurückführen, dass der genannte Autor selbst damals über die Wirkung der Kalisalze noch nicht ganz im Klaren war.

Die wichtigste Angabe in der ganzen Untersuchung von Bogossowsky besteht darin — wie oben angedeutet — dass es in der Fleischbrühe ausser dem Kalium noch irgend ein anderes Princip geben muss, dessen Wirkung analog der der Kalisalze, also giftig sei. Die mehr ausgesprochene toxische Eigenschaft der Brühe, resp. des Extractes, im Vergleiche mit der ihrer Asche soll eben darauf beruhen, dass sich die Wirkung der Salze mit der dieses neuen Principis cumulirt.

Bogossowsky ist geneigt das Kreatinin als zweiten in der Fleischbrühe toxisch wirkenden Körper zu betrachten. Die Versuche mit diesem Körper lassen allerdings eine Zunahme der Pulsfrequenz und Körpertemperatur wahrnehmen, aber eine Rolle im Sinne des genannten Forschers nach diesen Experimenten demselben zuzuschreiben sind wir nicht im Stande. Er beruft sich auf die Untersuchungen von

Perls, welcher, nach Exstirpation der Nieren, die Kaninchen mit Kreatinin tödtete.

Nun ist aber die Exstirpation der Nieren eine so tief eingreifende Operation, dass nach derselben die Erscheinungen der Kreatinineinwirkungen verschwinden oder dass wir doch wenigstens über dieselben kein bestimmtes Urtheil abgeben können. Kurz wir müssen ohne die Zulässigkeit der Voraussetzungen von Bogossowsky über die physiologische Bedeutung des im Fleischextracte enthaltenen Kreatinins zu bestreiten, ihre beweiskräftige Begründung einstweilen noch bezweifeln. Es ist noch zu erwähnen, dass die Versuche mit Kreatinin eine depressorische Wirkung dieses Mittels sowohl auf das Kaninchen, wie auf den Menschen constatiren lassen. Die Wirkung von 0.4 Grm. in die V. jugularis des Kaninchens injicirten Kreatinins wird ungefähr mit folgenden Worten beschrieben: „Erst aufgeregter Zustand, später Unbeholfenheit, Apathie; das Thier bewegt sich ungerne, liegt platt auf dem Bauche, ist gleichgiltig gegen Reize“.

Allgemeine Schwäche, Mattigkeit, Schwere im Kopfe, Unlust zum Sprechen waren die Folgen der Einwirkung des Kreatinins auf den Menschen.

Es bleibt uns nur noch eine Arbeit zu durchmustern, um die ganze Literatur des betreffenden Gegenstandes zu erschöpfen, nämlich die Untersuchungen von H. Aubert und A. Dehn über die Wirkung

des Kaffee's des Fleischextractes und der Kalisalze auf Herzthätigkeit und Blutdruck ¹⁾. Die genannten Forscher glauben aus ihren Versuchen den Satz ableiten zu können, dass der Gehalt der angeführten Präparate an Kalium es ist, welcher als maassgebend für ihre tödtliche Wirkung betrachtet werden muss.

Es wurde aber gleichzeitig — ganz übereinstimmend mit den Angaben von Bogossowsky — constatirt, dass Fleischextractlösung eine höhere toxische Eigenschaft besitzt, als dessen Asche. Die tödtliche Dosis des Extractes wurde auf 6, 225 Milligrm. Kalium pro ein Kilo Hund herechnet. Die Asche aber wirkt noch nicht tödtlich bei 7, 1 Milligrm. Kalium und tödtet erst bei 7, 67 Milligrm. Kalium pro Kilo. Durch eine Reihe von Experimenten und Berechnungen ist dieses Factum festgestellt worden, ohne irgend einen Versuch dasselbe zu erklären.

Es wäre höchst interessant und auf die Ansichten von Bogossowsky von entscheidendem Einflusse festzustellen, ob die giftige Wirkung des in einem gewissen Quantum Fleischextract enthaltenen Kreatinins physiologisch aequivalent ist der eines Quantums Asche, welches zur Vervollständigung der Giftigkeit der aus jener Menge Fleischextract gewonnenen nothwendig ist. Parallelversuche mit solchen stricte berechneten Mengen von Kreatinin und Kalium fehlen ganz und gar.

¹⁾ Pflüger's Archiv für Physiologie 1874.

Nach den Untersuchungen von Aubert und Dehn bewirken alle Kalipräparate, Fleischextract mit-
einbegriffen, in kleineren Dosen ein Steigen des Blut-
druckes und Frequenzabnahme des Pulses.

Die Ergebnisse sind also entgegengesetzt den
Schlüssen von Kemmerich.

Fleischbrühe und Kaffee können nach Aubert
und Dehn auf die Herzthätigkeit erregend wirken,
wenn ihr Kaligehalt gross genug ist und die Resor-
ption rasch genug erfolgt; jedenfalls maassgebend ist
der Kaligehalt der beiden Getränke und es bleibt sich
gleich ob man Kaffee, Fleischbrühe oder eine ent-
sprechende kalihaltige Salzlösung zu sich nimmt. Hier
begegnen wir nicht nur einer Meinungsverschiedenheit,
sondern auch einer Meinungsverwirrung.

Wenn wir annehmen, dass mit dem unbestimm-
ten Ausdrücke „wenn ihr Kaligehalt gross genug ist“,
die nicht toxischen kleineren und mittleren Kem-
merich'schen Dosen gemeint sind, so gelangen wir
zu dem Schlusse, dass nach Kemmerich eine er-
regte Herzthätigkeit mit einer Pulsbeschleunigung,
nach Aubert und Dehn aber umgekehrt mit einer
Pulsverlangsamung Hand in Hand geht.

Es entsteht jetzt von selbst die Frage: Was
haben wir aus dieser Betrachtung der Literatur er-
fahren, das für unsere Zwecke von Bedeutung ist?

Wir haben nämlich gesehen, dass den Kern der

Discussionen über die physiologische Wirkung des Fleischextractes der Kaligehalt desselben bildet.

Durch die ganze Reihe dieser Discussionen zieht sich als rother Faden die Frage betreffend die physiologische Wirkung der Kalisalze.

In der That die Menge des im Fleischextracte enthaltenen Kaliums ist eine bedeutende und dass das Kalium einen entschiedenen Einfluss auf die Herzthätigkeit besitze, dass es ein Herzgift sei, müssen wir ebenfalls als eine Thatsache betrachten. Es ist daher die oben angedeutete dominirende Stelle des Kaliums in den Fragen über die physiologische Bedeutung des Fleischextractes vollkommen begreiflich. Hier wollen wir kurz bemerken, dass wir die Wirkung des Kaliums in Kemmerich's Sinne aufzufassen geneigt sind.

Es ist leicht ersichtlich, dass der Schwerpunkt meiner Voruntersuchungen in der Ausscheidung des Kaliums aus dem Fleischextracte mit äusserster Schonung der übrigen Bestandtheile desselben lag.

Um die Wirkung der im Extracte etwa enthaltenen „Ermüdungsstoffe“ zum Vorschein zu bringen, musste man die belebende Wirkung der Kalisalze ausschalten. Es war zuerst nothwendig, dass ich über den Kaligehalt des von mir gebrauchten Fleischextractes (*Extractum carnis* Liebig aus Fray-Bentos (Uruguay)) mir vollständige Gewissheit verschaffte. Es wurde daher eine quantitative Kalibestimmung

ausgeführt. Die Ergebnisse dieser Bestimmung sind folgende:

Verbrannt	2.0 Fleischextract
Asche in 2.0 Ext.	0.474
Also im Extracte	23.7% Asche.

Aus dieser Aschenmenge von 0.474 wurde das Kalium mit Platinchlorid gefällt und das Chlorkalium bestimmt. Es ergab sich:

Kaliumplatinchlorid	0.6976 Grm.
Chlorkalium	0.212768 „

Die Menge des Kaliums in 1.0 Ext.
auf Chlorkalium berechnet 0.106384 „

Also Kaligehalt meines Extractes auf Chlorkalium berechnet 10.6384%,
entsprechend 5.58% Kalium.

Es wurde nun eine Reihe von Versuchen ausgeführt, um das Kalium aus dem Extracte zu fällen. Zuerst habe ich das Extract mit absolutem Alkohol mittelst Kühlapparates wiederholt erschöpft, die alkoholische Lösung abfiltrirt, den Alkohol abdestillirt und die Wirkung der zurückgebliebenen alkoholfreien schwarzbraunen Masse auf Frösche untersucht.

Dieses alkoholische Extract vom Fleischextracte besitzt völlig alkoholfrei in Wasser gelöst, exquisit toxische Eigenschaften. Es genügt eine subcutane Dosis von ungefähr 0.8 bis 1.0 um einen mittelstarken Frosch zu tödten. Es war also höchst wahrscheinlich, dass ein Theil des Kaliums des Fleischextractes

sich in Alkohol gelöst hatte. Man konnte nicht umhin die Vermuthung zu hegen, dass es der Wassergehalt des Extractes und die bei derartigen Operationen schwer zu beseitigende Wirkung der Feuchtigkeit seien, wodurch der Uebergang von Kaliumverbindungen in Alkohol zu Stande komme. Zur Beseitigung der letztgenannten Uebelstände wurde ein gewisses Quantum Fleischextract mit Sand innig gemengt und lange Zeit im Trockenschrank zum Trocknen aufbewahrt. Als die vollkommene Trockenheit der Masse constatirt worden, wurde dieselbe rasch gerieben, mit absolutem Alkohol behandelt und filtrirt. Im Filtrate ist nicht nur eine bloß chemisch nachweisbare, sondern eine verhältnismässig bedeutende Menge von Kali enthalten. Kaliumverbindungen des Fleischextractes also haben sich wirklich direct in Alkohol gelöst.

Dieser Versuch erlaubt uns den Satz aufzustellen, dass ein Theil des Kaliums im Fleischextracte sich nicht in gewöhnlichen in Alkohol höchst schwerlöslichen Kalisalzen befindet, sondern dass es solche bis jetzt unbekannt organische Verbindungen eingeht, durch welche es in Alkohol leichter löslich wird. Wenn man 1.0 Grm. gewöhnlichen Extractes mehrere Male mit absolutem Alkohol behandelt, filtrirt und die Menge des im Filtrate enthaltenen Kaliums bestimmt, so ergibt sich, dass von einer auf Chlorkalium berechneten Menge von 0.106384 ungefähr 0.01403 sich in Alkohol löst; also können wir 14% des Ge-

sammtgehaltes an Kalium als in Alkohol löslich betrachten.

Somit ist der Versuch ein kalifreies alkoholisches Extract vom Fleischextracte zu erhalten gescheitert.

Ich führe hier zwei Versuche mit nicht tödtlichen Dosen von alkoholischem Extracte aus dem Fleischextracte an einem Huhne an, um die Wirkung desselben etwas zu veranschaulichen.

Versuch I.

Versuchsthier: ein sehr starkes graues Huhn.

- 11 U. 45 M. unter den Glaskasten gebracht, macht es Fluchtversuche. Resp. regelmässig 36.
- 12 U. Injection von 1.5 Grm. alkoholischen Extractes unter die Haut. Unter den Kasten gebracht, macht es Fluchtversuche. Resp. 36.
- 12 U. 10 M. Steht ruhig. Doch nichts Abnormes zu bemerken. Resp. regelmässig 36.
- 12 U. 15 M. Ebenfalls ruhig. Resp. 36.
- 12 U. 23 M. Ruhig, aber nicht deprimirt. Resp. 36
Beim Schlagen an die Scheibe des Kastens macht es lebhaftere Bewegungen.

12 U. 30 M. Ebenfalls. Resp. 36.

Das Thier wurde weiter bis 1 U. 15 M. beobachtet; es war nichts Abnormes zu bemerken.

Wir sehen also dass 1.5 Grm. alkoholischen Extractes, ausser der merklichen Ruhe des Thieres in der Zwischenzeit von 12 U. 10 M. bis 12 U. 23 M. keine weiteren Erscheinungen hervorrief.

Versuch II.

Versuchsthier: dasselbe Huhn nach mehreren Tagen.

11 U. 50 M. in den Glaskasten gebracht, ist es unruhig, macht Fluchtversuche.

11 U. 58 M. Injection von 3.0 Grm. alkoholischen Extractes. Macht Fluchtversuche, und ist dann ruhig.

12 U. 3 M. Ziemlich ruhig. Resp. 40.

12 U. 9 M. Vollkommen ruhig. Resp. 40.

12 U. 15 M. Ebenfalls. Resp. 36.

12 U. 17 M. Vollkommen ruhig. Resp. 36.

12 U. 20 M. Schnabel etwas geöffnet. Steht ruhig. Resp. 40.

12 U. 25 M. Ruhe. Resp. 40.

12 U. 35 M. Ruhe. Resp. 36. Beim Schlagen an die Scheibe des Kastens bewegt es sich kaum, während es im Versuch I. bei dieser Beunruhigung lebhaftere Bewegungen machte.

12 U. 50 M. Nicht mehr ganz so apathisch.

1U. — Etwas munterer. Weitere Beobachtung unterlassen.

In diesem Versuche ist eine deprimirende Wirkung des alkoholischen Extractes trotz seines Kaligehaltes nicht zu verkennen (das normale Controlhuhn war in diesem Versuche viel lebhafter). Doch die etwas beschleunigte Respiration scheint auf den Kaligehalt desselben zurückzuführen zu sein. Daher wurden die weiteren Versuche mit diesem Präparate unterlassen, weil wir uns ein noch kaliärmeres Präparat verschaffen wollten.

Die Versuche das Kalium mit Platinchlorid zu fällen, ergaben ebenfalls keine günstigen Resultate. Ein genau berechnetes Quantum von Platinchlorid füllt aus dem Fleischextracte nicht einmal die Hälfte der darin befindlichen Kalimenge und dazu wird noch das Material durch überschüssiges Platinchlorid verunreinigt.

Die bezüglichen Verhältnisse sind nämlich folgende:

Die Menge der Kaliverbindungen (auf Chlorkalium berechnet) in 1. 0 Extract 0. 106384

Es wurde also ungefähr $\frac{3}{6}$ des gesammten K_2O aus dem Extracte entfernt.

Doch ist die Menge des zurückgebliebenen K_2O insofern als gross zu betrachten, als bei der Anwendung bedeutender Quantitäten dieses Extractes, zumal subcutan und bei kleineren Thieren, die Erscheinungen der Kalieinwirkung sehr leicht eintreten können. Jedenfalls war es höchst wünschenswerth die Menge des im Extracte befindlichen Kaliums noch weiter herabzusetzen oder gar dasselbe vollkommen auszuscheiden.

Daher habe ich die Fällung des Kaliums aus der concentrirten Fleischextractlösung mit reiner Weinsäure versucht. Die Ergebnisse dieses Versuches sind überraschend günstig.

Es wurde 30.0 Extract in wenig Wasser gelöst und filtrirt. Auf dem Filter bleibt ein sehr dünner schmieriger Beleg. Das Filtrat wurde mit concentrirter Lösung von 6.36 Grm. Weinsäure, entsprechend dem Kaligehalte des Extractes, versetzt und die Flüssigkeitsmenge bis 100 CC. verdünnt. Sehr bald darauf bekommt man einen reichlichen Niederschlag von saurem weinsaurem Kalium. Doch wurde die Flüssigkeit nicht sogleich, sondern erst am folgenden Tage abfiltrirt und eine quantitative Kalibestimmung im Filtrate vorgenommen.

Die Resultate sind folgende:

Kalium in 2 Cub. C. des Filtrates auf Chlorkalium berechnet	0. 00427	} Chlorkalium
In der ganzen Menge von 100 Cub.C.	0. 213	
Die Menge der Kaliverbindungen in 30. 0 intacten Extractes auf Chlorkalium berechnet	3. 18	
Also wurde mit Weinsäure gefällt	2. 96	
Die Menge des Kaliums in 1. 0 Ex- tract nach der Fällung entspricht	0. 007116	
in 100. 0 also	0. 7116	

0. 7 Chlorkalium in 100 Gramm Extract anstatt 10. 6!
Ja noch weniger als 0. 7, denn nach der unvollständigen Neutralisation der überschüssigen Weinsäure mit Natronlauge bekommt man nach einiger Zeit nochmals einen Niederschlag von saurem weinsaurem Kalium. Die Kalibestimmung in dieser secundären Ausbeute wurde unterlassen, weil ja die Menge des im Filtrate enthaltenen Kaliums eine verschwindend kleine ist und weil es für die Versuchsergebnisse ohne Belang ist, ob 0,6 oder 0,5 anstatt 0,7 in 100 Gr. enthalten sind.

Nach diesen durch genaue quantitative Bestimmungen gewonnenen Zahlen glaube ich die Berechtigung zu haben die Methode der Fällung des Kalium aus dem Fleischextracte mittels reiner Weinsäure eine fast vollkommene zu nennen.

Oben haben wir von einer „unvollständigen Neutralisation“ gesprochen: Die Neutralisation wurde vor-

genommen, um die Wirkung der freien Säure auf die Thiergewebe bei der subcutanen Anwendung der Flüssigkeit zu verhüten.

Die vollständige Neutralisation ist nicht zweckmässig, weil dabei die Flüssigkeit sich trübt, höchst wahrscheinlich durch Fällung der Phosphate. Wir hatten uns aber vorgenommen das Extract blos von Kalium zu befreien und die anderweitigen Bestandtheile desselben möglichst zu schonen.

Daher wurde die schwachsaure Reaction beibehalten. Andererseits glauben wir die secundäre Ausscheidung von saurem weinsaurem Kalium eben der Neutralisation der Versuchsflüssigkeit zuschreiben zu müssen, da die neutrale oder nahezu neutrale Reaction eine günstigere Bedingung für die Ausscheidung desselben ist, als eine stark saure.

Wir haben jetzt also 98 Cub. C. kalifreien Extractes; diese wurden mit 22 Cub. C. verdünnter Natronlauge neutralisirt; im Ganzen 120 Cub. C. mit 0. 20923 CC.

Jetzt glauben wir behaupten zu können, dass die schwierigste Aufgabe in der ganzen von uns vorgenommenen Untersuchung gelöst ist; wir können behaupten, dass das nach der oben erörterten Methode behandelte Fleischextract vollkommen geeignet ist für die physiologische Prüfung desselben auf „Ermüdungstoffe“.

Gehen wir zu den physiologischen Versuchen über.

Versuch III.

Versuchsobject: ein starkes weisses Huhn (dasselbe wie oben).

11 U. 50 M. unter den Glaskasten gebracht, geht es hin und her, macht Fluchtversuche, ist höchst unruhig und daher ist die Zählung der Athembewegungen vor der Injection unmöglich.

Versuchsflüssigkeit: die oben beschriebenen 120 CC. mit 0. 2092 Clka (29.4 Ext.)

Davon wurden hypodermatisch angewendet 10 Cub. C. (0. 017 Clk, 2. 45 Extract).

11 U. 35 M. Injection. Gleich nach der Einspritzung unter den viereckigen, geräumigen, mit Fensterscheiben versehenen Kasten gebracht, bleibt das Huhn liegen. Respiration regelmässig 26. Luftzutritt reichlich.

11 U. 40 M. Es bleibt weiter sitzen. Resp. 24. Beim Schlagen an die Glasscheibe des Kastens stand es auf.

11 U. 45 M. Es bleibt stehen, macht langsame Bewegungen mit dem Kopfe. Resp. 26.

- 11 U. 47 M. Hat sich niedergesetzt; als ich näher trat, stand es auf.
- 11 U. 50 M. Es bleibt stehen in derselben Stellung. Resp. 26.
- 11 U. 54 M. Hat sich niedergesetzt.
- 11 U. 57 M. Kaum aufgestanden, macht es $\frac{1}{4}$ Wendung und setzt sich wiederum.
- 12 U. Bleibt sitzen. Der Diener kam herein, warf mit Lärm Kohlen in den Ofen — das Thier bleibt ruhig sitzen.
- 12 U. 7 M. Ich trat näher und bedeckte die Scheiben des Kastens mit einem Tuche. Das Thier hat bloß versucht aufzustehen, blieb aber sitzen. Beim Klopfen an die Scheibe bleibt es ruhig. Es wurde dem Thiere ein Stoss mit einem Stäbchen versetzt — es bewegt sich kaum. Augen offen. Respiration regelmässig 26.
- 12 U. 16 M. Ich hebe das Tuch auf, es sitzt ruhig. Resp. 28.
- 12 U. 20 M. Immer ruhig.
- 12 U. 25 M. Ebenfalls.
- 12 U. 30 M. Ebenfalls. Resp. regelmässig 26. Ich stosse mehrere Male mit dem Stäbchen — vollständige Ruhe. Das Thier hebt sich auf die Beine erst dann, als ich es an den Flügeln greife und stark schüttele.

- 12 U. 35 M. Das Thier steht, aber ganz ruhig, ohne jedwede Bewegung.
- 12 U. 40 M. Stöße mit dem Stäbchen — Ruhe, leichte Schläge auf den Kopf, das Huhn macht kaum $\frac{1}{4}$ Wendung, gackert einige Male schwach und setzt sich wieder, aber so ungeschickt und mit einem solchen Lärm, dass man es eher ein Hinfallen, als Sichsetzen nennen könnte. Es ist merkwürdig, dass das Thier gleich nach den Beunruhigungen sich niedersetzt. Ein normales Controlhuhn hat das natürlich keineswegs gethan. Die Sache muss so gedeutet werden, dass das Thier nicht im Stande war länger als ungefähr 8 Minuten auf den Beinen sich zu erhalten und daher gleich das Sichsetzen einem Fallen.
- 12 U. 50 M. Sitzt ruhig Ich trete näher, lasse das Tuch wieder hängen, schlage an die Flügel — blos ein Versuch sich aufzurichten, bleibt aber sitzen.
- 12 U. 55 M. Sitzt ruhig.
- 1 U. Sitzt ruhig. Ich gehe mit starken Lärm in das Nebenzimmer und komme zurück — kaum hebt es sich, macht halbsitzend $\frac{1}{4}$ Wendung und bleibt wiederum ruhig sitzen.

1 U. 5 M. Sitzt ruhig.

Wir sehen also, dass das Versuchshuhn von 11 U. 54 M. bis 1 U. 5 M. trotz verschiedener Misshandlungen in einer und derselben sitzenden Lage verharret.

Wenn man aus diesem einen Versuche irgend einen Schluss ziehen wollte, so könnte man einfach behaupten, dass das kalifreie Extract eine exquisit ermüdende Wirkung besitze. Aber die weiteren Versuche mahnen zur Vorsicht.

Versuch IV.

Versuchsthier: das graue Huhn mit dem in Versuch I. und II. experimentirt wurde. Dasselbe steht unter dem Kasten ziemlich ruhig, sieht sich um. Resp. regelmässig 34.

12 U. 25 M. 15 CC. (3.675 Gr. Ext. — 0.025 ClKa.)
Versuchsflüssigkeit unter die Haut injicirt.

12 U. 27 M. Das Thier hat sich niedergesetzt und ist munter wieder aufgestanden.

12 U. 33 M. Fiel auf den hinteren Theil des Körpers und ist schnell wieder aufgestanden. Respiration 40.

12 U. 40 M. Etwas matt. Resp. 36.

12 U. 50 M. Steht immer in derselben Stellung. Respiration 38.

- 12 U. 55 M. Steht immer in derselben Stellung. Resp. 36.
 1 U. 5 M. Immer dieselbe Stellung. Beim Ziehen an einem Flügel gackert es leise, die Position aber wird nicht verändert. Schweif herabgesenkt. Resp. 38.
 1 U. 15 M. Immer dieselbe Stellung. Das Thier sieht sehr matt aus.

Versuch V.

- Versuchsthier: ein mittelstarkes graugelbes Huhn,
 11 U. 45 M. unter den Kasten gebracht ist es sehr scheu. Resp. ziemlich regelmässig 36.
 Menge der injicirten Flüssigkeit 10 CC.
 (wie im Versuch I.)
 11 U. 52 M. Injection. Bei dieser Operation war das Thier höchst unruhig, hat wiederholt versucht zu beißen.
 11 U. 57 M. Das Huhn hat sich niedergesetzt.
 12 U. Es wurde angerührt und in Folge dessen stand es auf. Resp. 36.
 12 U. 5 M. Hat sich wiederum niedergesetzt.
 12 U. 8 M. Aufgestanden in Folge des von den aus dem Auditorium gehenden Studenten verursachten Lärmes. Resp. 36.
 12 U. 15 M. Ist nicht mehr so furchtsam, wie im Beginne des Versuches.

12 U. 30 M. Die ganze Viertelstunde steht es in einer und derselben Position. Beim Stossen mit dem Stäbchen kaum eine Miene dieselbe zu ändern. —

Das Thier wurde weiter bis um 1 Uhr beobachtet: es hat seine Stellung gewechselt, hat sich umgesehen, aber alle Bewegungen waren sehr langsam.

Es ist klar, dass in diesen zwei Versuchen die Erscheinungen der Depression bedeutend schwächer, als im ersten Versuche ausgebildet waren.

Aus diesen drei Versuchen können wir uns bloß den Schluss zu ziehen erlauben, dass kalifreies Extract einen mehr oder weniger merklichen Grad eines Depressionszustandes hervorrufe. —

Als Parallelversuch führe ich einen mit intactem Fleischextracte angestellten an.

Versuch VI.

Versuchthier — das graue Huhn (bekannt aus den Versuchen I, II und IV).

Versuchsflüssigkeit — I. 22 Grm. intact. Ext. in 10 CC. Wasser gelöst.

11 U. 20 M. unter den Kasten gebracht, gackert das Huhn, sieht sich munter um. Resp. 36.

12 U. 10 M. Die ganze Zeit ist das Thier sehr munter, geht hin und her. Resp. regelmässig 32.

- 12 U. 15 M. Injection. Unter den Kasten gebracht, macht es Fluchtversuche, gackert lebhaft, ist überhaupt sehr unruhig.
- 12 U. 25 M. Steht ganz ruhig. Der linke Flügel etwas gesenkt (die Injection wurde unter den rechten Flügel gemacht). Resp. 28.
- 12 U. 29 M. Hat sich niedergesetzt. Respiration beschleunigt 40.
- 12 U. 33 M. Bei der drohenden Bewegung mit der Hand, stand es auf. Resp. 36.
- 12 U. 38 M. Steht ruhig, sogar etwas schlaff. Resp. 32.
- 12 U. 43 M. Es hat eine halbe Wendung gemacht. Von Zeit zu Zeit öffnet es den Schnabel. Resp. 36.
- 12 U. 50 M. Der linke Flügel ist noch mehr gesenkt. Der Schnabel wird öfters geöffnet. Macht lebhaftere Schluckbewegungen. Resp. 50 dyspnoisch.
- 1 U. Steht ruhig. Manchmal schliesst es die Augen und öffnet sie wieder. Resp. 34.
- 1 U. 10 M. Resp. sehr unregelmässig — ungefähr 40. Den raschen bei geöffnetem Schnabel ausgeführten Respirationsbewegungen folgen langsamere.
- 1 U. 20 M. Derselbe Zustand. Die Beobachtung wurde bis 2 U. 20 M. unterlassen.
- 2 U. 30 M. Das Thier ist etwas unruhig. setzt sich

öfters nieder und steht wieder auf. Resp. regelmässig 34.

In diesem Versuche sehen wir die Erscheinungen der Depression und die der Erregung von einer gewissen Art (Dyspnöe) sich combiniren. Die Complication der Depressionserscheinungen mit denen der Erregung sind wir geneigt (wie im Versuch II.) dem Kaligehalte des Extractes (0. 12985 Gr. — auf Chlorkalium berechnet) zuzuschreiben. —

Die angeführten Versuche möchte ich blos Vorversuche nennen, weil in den die Ermüdung betreffenden Fragen bekanntlich die Thierversuche zu keinem entscheidenden Schlusse führen können. Dass ein Thier in einem Zustande der Depression ist — das können wir allerdings merken. Ob aber dasselbe ein Müdigkeitszustand ist, das ist höchst schwer zu entscheiden.

Daher habe ich eine Reihe von Versuchen mit kalifreiem Extracte an Menschen angestellt.

Kalifreie Versuchsflüssigkeit 465 CC. (99. 5 Gr. Extract.)

Versuchspersonen: Ich (R) und Herr Makowsky, (M) stud, med. Beobachter: ein anderer Mediciner.

Versuch VII. (R.)

8 U. 48 M. Vormittags Puls 76, Resp. 20.

8 U. 50 M. 100 CC. (20 Gr. Ext.) der beschriebenen Flüssigkeit nüchtern eingenommen.

9 Uhr	Puls 70	Resp. 20
9 " 15 M.	" 66	" 20
9 " 40 "	" 72	" 20
9 " 50 "	" 72	" 20
10 " 15 "	" 76	" 20
10 " 30 "	" 64	" 20
11 " — "	" 68	" 20

Versuch VIII. (M.)

8 Uhr 40 M. Puls 76 Resp. 20

8 " 50 " 100 CC. der Versuchsflüssigkeit nüchtern eingenommen.

9 " — "	Puls 72	Resp. 20
9 " 20 "	" 70	" 20
9 " 35 "	" 68	" —
9 " 45 "	" 68	" 16
10 " 15 "	" 68	" —
10 " 30 "	" 70	" —
11 " — "	" 64	" —

Versuch IX. (R.)

9 Uhr	Vormittags	Puls 74	Resp. 20
9 U.	15 M.	147 CC. (29. 5 Gr. Ext.)	der Versuchs- flüssigkeit nüchtern eingenommen.
9 Uhr	20 M.	Puls 70	Resp. 18
9 "	30 "	" 70	" 20
9 "	45 "	" 70	" 20
10 "	— "	" 68	" 20

Versuch X. (M.)

9 Uhr		Puls 76	Resp. 20
9 "	16 M.	147 CC. (29. 5 Gr. Ext.)	nüchtern eingenommen.
9 "	20 "	Puls 76	Resp. 20
9 "	30 "	" 72	" 20
9 "	45 "	" 72	" 20
10 "	— "	" 68	" 20

In allen vier Versuchen wurde die Selbstbeobachtung weiter, wenigstens noch 1½ Stunden fortgesetzt. —

Wir müssen zugeben, dass in diesen Versuchen die Beobachtung des Pulses und der Respiration in zu grossen Zeitabschnitten unternommen wurde, als dass wir zu sicheren Schlüssen gelangen könnten; doch eine Verlangsamung der Pulsfrequenz ist nicht zu verkennen.

In diesen Versuchen wurde das Hauptaugenmerk auf die subjectiven Wahrnehmungen gerichtet. Eine

Beobachtung der Wirkung des kalifreien Extractes auf die Puls- und Respirationsfrequenz geben wir noch in den nachfolgenden Versuchen XI und XII.

Die Angaben beider Versuchs-Personen (R. und M.) bezüglich der subjectiven Wahrnehmungen sind vollkommen übereinstimmend. Es sind nämlich: Kältegefühl, Mattigkeit, Schwere der Beine, etwas Eingenommensein des Kopfes und Gähnen.

Neue kalifreie Versuchsflüssigkeit — 230 CC. aus 100 Gr. Ext. bereitet.

Versuchspersonen: dieselben wie in vorigen Versuchen (R. und M.).

Versuch XI. (M.)

10 Uhr 30 M.	Puls 70	Resp. 16
10 " 40 "	115 CC. Versuchsflüssigkeit (50 Gr. Ext.) nüchtern eingenommen.	
10 " 45 "	Puls 76	Resp. 20
10 " 50 "	" 72	" 18
11 " — "	" 76	" 18
11 " 10 "	" 78	" 19
11 " 20 "	" 76	" 16
11 " 30 "	" 64	" 18
11 " 40 "	" 68	" 16
11 " 50 "	" 65	" 16
12 " — "	" 64	" 16
12 " 10 "	" 66	" 18
12 " 20 "	" 64	" 17
12 " 30 "	" 64	" 16
12 " 40 "	" 66	" —

Versuch XII. (R.)

10 Uhr 30 M.	Puls 76	Resp. 16	
10 " 40 "	115 CC.	(50 Gr. Ext.)	Versuchs- flüssigkeit nüchtern eingenommen.
10 " 45 "	Puls 70	Resp. 16	
10 " 50 "	" 72	" 20	
11 " — "	" 76	" 18	
11 " 10 "	" 72	" 18	
11 " 30 "	" 70	" 18	
11 " 40 "	" 70	" 20	
11 " 50 "	" 70	" 18	
12 " — "	" 68	" 18	
12 " 10 "	" 70	" 20	
12 " 20 "	" 65	" 18	
12 " 30 "	" 67	" 17	
12 " 40 "	" 68	" —	

Wir haben in diesen zwei Versuchen eine sehr grosse Dosis kalifreien Fleischextractes eingenommen. Bogossowsky hat schon bei 40 Gr. (intacten Extractes) bedenkliche Symptome eintreten sehen und Bunge hält 50 Gr. schon für eine toxische Quantität.

Als Controlversuch führe ich einen mit 200 CC. Trinkwasser angestellten an.

Versuch XIII.

9 U.	Puls 65	9 U. 40 M.	Puls 65
9 " 8 M.	" 68	9 " 45 "	" 68
9 " 10 "	200 CC.	9 " 50 "	" 68
Wasser nüchtern einge- nommen.		10 " — "	" 68
9 U. 17 M.	Puls 65	10 " 5 "	" 65
9 " 25 "	" 66	10 " 10 "	" 65
9 " 35 "	" 68	10 " 15 "	" 65

Während der ganzen Versuchszeit blieb ich ruhig sitzen. Aus diesem Versuche sehen wir, dass das Einnehmen von 200 CC. Wasser keinen Einfluss auf die Pulzfrequenz hat. —

Durch diese Versuche wurde unzweifelhaft constatirt, dass das kalifreie Extract eine entschiedene Verlangsamung der Pulsfrequenz, mit Herabsetzung der Pulswelle etwas unter die Norm und bedeutender Verminderung der Spannung der Gefässe, hervorruft.

Die subjectiven Erscheinungen waren dieselben wie in den vorigen Versuchen und stärker. Es gesellte sich zu denselben noch Uebelkeit hinzu. Um 1 Uhr sind wir zu Tische gegangen und nach Tische waren alle diese Erscheinungen vorüber. Eine Verstimmung oder Verminderung des Appetites wurde nicht bemerkt.

Es ist noch zu erwähnen, dass das kalifreie Extract in den von uns gebrauchten Dosen eine abführende Wirkung besitzt.

Der Schluss aus den Versuchen lautet so: das kalifreie Extract — wenigstens in der Form wie ich es bearbeitet und angewendet habe — ruft einen der Ermüdung sehr verwandten Zustand hervor. Die Zahl meiner Versuche ist zu klein, um mich von der Identität oder Verschiedenheit dieses Zustandes und desjenigen der Ermüdung bestimmt aussprechen zu können. Es muss jedoch bemerkt werden, dass zur Erzeugung des Ermüdungsgefühles das Bewusstsein der vorher geleisteten Arbeit, der der Ermüdung vor-

angegangener Anstrengung sehr viel beiträgt. Natürlich fehlte uns (den Versuchspersonen) dieses und vielleicht konnten wir bloß uns nicht entschliessen unseren Zustand als Ermüdungszustand anzuerkennen.

Es wird aber immerhin die Frage, ob die Ergebnisse der mit kalifreiem Extracte angestellten Versuche gegen die Zulässigkeit der Ermüdungstheorie sprechen mit „nein“ beantwortet werden müssen. Denn wir sind mit den während der Bereitung des Fleischextractes vor sich gehenden Umsetzungen der Stoffe noch wenig bekannt. Eine Alteration der Natur der Ermüdungsstoffe, während der zur Verfertigung des Extractes nöthigen Manipulationen liegt im Bereiche der Möglichkeit. Unsere Kenntnisse über die chemische Zusammensetzung des Extractes sind ebenfalls sehr unvollständig; daher ist die Möglichkeit, dass es in demselben andere noch unbekannte Körper geben kann, deren Wirkung ganz entgegengesetzt ist der der „Ermüdungsstoffe“, nicht ausgeschlossen. Endlich ist die Lehre der Ermüdung keineswegs an die das Fleischextract zusammensetzenden Körper gebunden: es kann sich herausstellen, dass keiner von denselben ein „Ermüdungsstoff“ ist und dass ganz andere Substanzen es sind, welche im lebendigen Organismus im Sinne der genannten Lehre fungiren. — Allerdings muss ausdrücklich betont werden, dass nach den bisherigen Erfahrungen eben einige Bestandtheile des Fleischextractes es sind (Kalisalze ausgeschlossen), denen eine solche Rolle zukommt.

Es war bekanntlich die von du-Bois-Rey-
mond entdeckte Säurebildung im thätigen Muskel und
die von Helmholtz entdeckte Thatsache, dass wäh-
rend des Tetanus die durch Alkohol extrahirbaren
Stoffe in dem Muskel zunehmen, welche für das Ver-
ständniss der chemischen Bedingungen der Lebenseigen-
schaften der Muskeln und Nerven den ersten thatsäch-
lichen Grund bildeten. Es wurden alsbald auch ver-
schiedene chemische Ermüdungstheorien aufgestellt.

Nach Harless z. B. sollte die Ermüdung auf
Verbrauch des zersetzbaren Materials im Muskel be-
ruhen ¹⁾. Nach C. Ludwig ermüdet die Zusammen-
ziehung den Muskel desswegen, weil sie die chemische
Beschaffenheit desselben umgestaltet ²⁾. Aber erst J.
Ranke gelang es Thatsachen in dieser Richtung auf-
zufinden ³⁾.

Die Steigerung der Oxydation innerhalb des Mus-
kels während des Tetanus, sagt Ranke, wird nach
dem Tetanus wieder compensirt durch eine eintretende
Verminderung der im Muskel vor sich gehenden Oxy-
dationsprocesse, und es liegt nahe diese Hemmungs-
einrichtung der Oxydation — den Grund der Ermü-
dung — in der Veränderung der chemischen Muskel-
constitution zu suchen, die eine Folge des Tetanus ist.
Der Muskel häuft nämlich im Tetanus Zersetzungspro-

¹⁾ Ranke, Tetanus. Leipzig, 1865. Capit. XIV.

²⁾ Ludwig, Lehrbuch d. Physiologie. II. Aufl. I. Bd. S. 446.

³⁾ Hermann. Handbuch d. Physiologie 1879. I. Bd. S. 123.

ducte seiner Substanz in sich auf. Diese Producte hindern den Muskel an der Ausübung seiner Function. Werden dieselben durch die normale Blutcirculation oder künstliches Auswaschen aus dem Muskel entfernt, so tritt für ihm die Fähigkeit, sich auf Reize zu contractiren, wieder ein, der ermüdete Muskel erholt sich wieder.

Ranke hat experimentell nachgewiesen, dass Muskeln, welche durch heftigen Tetanus erschöpft waren, ihre Erregbarkeit durch Verblutung des Versuchstieres, noch mehr durch Ausspritzung der Gefäße mit verdünnter Kochsalzlösung, wieder gewinnen. Und umgekehrt, ein gut leistungsfähiger Muskel ist, indem man ihn mit den normalen Zersetzungsproducten der Muskelsubstanz imprägnirt, in den Zustand, der dem normaler Ermüdung gleicht, zu versetzen.

Wie steht es nun mit der Ermüdung des Nerven? Die Ermüdung des Nerven, wie auch seine übrigen Lebens Eigenschaften, beruht auf den chemischen Vorgängen in demselben. Es ist wahrscheinlich, dass die Nerventhätigkeit mit einer Säurebildung in der Nervensubstanz Hand in Hand geht. Andererseits sind die Diffusionsverhältnisse des Nervengewebes, resp. der grauen Centralnervensubstanz mit dem Blute bei den Vorgängen der Stoffvertheilung von höchster Bedeutung¹⁾.

Es ist gewiss, dass, wenn Stoffe in das Blut gelangen, sie zuerst in die wasserreichsten Gewebe, also

¹⁾ Ranke. Die Lebensbedingungen d. Nerven 1868. S. 45.

in die nervösen Centralorgane diffundiren werden, dass Stoffe, welche an irgend einer Stelle im Organismus gebildet wurden, z. B. im tetanisirten Muskel, wenn sie in grösseren Mengen in das Blut kommen, auch in die nervösen Centralorgane hineingelangen müssen. Dadurch wird die Thatsache erklärlich, dass durch übermässige körperliche Anstrengung auch die geistigen Functionen des Menschen erschlaffen, weil die aus den arbeitenden Muskeln in das Blut gelangenden ermüdenden Stoffe sogleich auch in die nervösen Centralorgane gelangen und zwar auch in Theile derselben, welche selbst nicht an der Thätigkeit activ theilgenommen haben¹⁾.

Die Erholung des ermüdeten Muskels und Nerven kommt de norma dadurch zu Stande, dass einerseits die ermüdenden Stoffe durch die Blutcirculation weggeschafft werden, andererseits durch Neutralisation des während der Thätigkeit dieser Organe sauer gewordenen Muskel- und Nervensaftes. „Die Ermüdung tritt weit früher, wie im Muskel so auch im Nerven auf, als alles zur Arbeitsleistung vorhandene Stoffmaterial in diesen Organen verbraucht ist. Die Wirkung der Ruhe besteht primär darin, diese ermüdenden Substanzen zu entfernen oder durch Neutralisation unschädlich zu machen. Hier handelt es sich also zunächst nicht um Ersatzvorgänge²⁾. Wie haben wir uns nun die Wirkungsweise deu ermüdenden Stoffe zu denken?

¹⁾ Ranke. Die Lebensbedingungen der Nerven, 1868. S. 45.

²⁾ Ranke. Die Lebensbedingungen der Nerven, 1868. S. 117.

Es wird behauptet, dass bloß die Anhäufung der genannten Stoffe — die „Anwesenheit“ derselben — an und für sich schon eine genügende Bedingung für das Eintreten der Ermüdung bilde. Wie man den Einfluss dieser „Anwesenheit“ sich vorstellen muss — das wird nicht angegeben. Ranke hat in dieser Hinsicht eine höchst wahrscheinliche Theorie in folgendem Satze aufgestellt: „Die ermüdenden Stoffe scheinen die Leistungsfähigkeit des Muskels vor Allem darum zu sistiren, weil sie leichter oxydirbar sind als die Eiweisssubstanzen des Muskels, auf deren schwacher Oxydation und Spaltung die Arbeitsleistung des Muskels wahrscheinlich beruht. Die ermüdenden Substanzen entziehen durch ihre Anwesenheit dem Muskel den zu seiner Oxydation nöthigen Sauerstoff.“¹⁾

Auch die Preyer'sche Theorie des Schlafes beruht auf dieser Oxydation der „intermediären Producte der Muskel- und Gehirnthätigkeit“. „Bei Nacht sind es eben diese ermüdenden Stoffe, die ihn (den Sauerstoff) vorzugsweise in Beschlag nehmen, so dass die psychischen Processe und willkürlichen Muskelbewegungen still stehen“²⁾.

Welche Stoffe sind aber als ermüdende Stoffe anzusehen?

Stoffe, welche sich nach dem Tetanus im Muskel vermehrt gefunden haben, sind:

¹⁾ Ranke. Tetanus S. 455.

²⁾ W. Preyer. Ueber die Ursache des Schlafes. Stuttgart 1877. S. 19.

Milchsäure
 Kreatin
 Kreatinin
 Zucker
 Kohlensäure ¹⁾.

Doch nicht alle diese Stoffe müssen als ermüdende angenommen werden. Zucker, könnte dadurch wirksam werden, dass aus ihm Milchsäure entstände. Auch der Kohlensäure wird von Ranke keine ermüdende Eigenschaft zugeschrieben. Kreatinin soll sogar durch Neutralisation der Milchsäure auf die Leistungsfähigkeit des Muskels wiederherstellend wirken. Es bleiben also zwei Stoffe — Milchsäure und Kreatin — denen die ermüdende Wirkung zukommt. Die ermüdende Wirkung der Milchsäure wird von vielen Forschern angenommen, von vielen bestritten.

Ueber das Kreatin haben wir die experimentellen Angaben von Kemmerich. Wie oben ausführlich besprochen wurde, sah er das Kaninchen durch Einwirkung von Kreatin in einen solchen Zustand der Depression versetzt, dass das Thier nahe daran war — könnte man sagen — einzuschlafen. Ebenso haben wir über die deprimirende Wirkung des Kreatinins experimentelle Angaben von Bogossowsky. Allerdings bezeichnet er es nicht als Ermüdungsstoff, aber die Beschreibung der Erscheinungen der Kreatinineinwirkung lässt keinen Zweifel über die Analogie der Wirkung dieses Stoffes mit der der „Ermüdungsstoffe“.

¹⁾ Ranke. Tetanus Cap. XV.

Sind die Kalisalze ermüdende Stoffe oder nicht?

R a n k e hat durch eine Reihe von Versuchen zu beweisen versucht, dass die Kalisalzeinwirkung sich in allen Stücken der Wirkung der ermüdenden Stoffe anschliesst. Nun aber hält er selbst die Kalisalze für ein heftiges Muskelgift, und spätere Untersuchungen haben diese verderbliche Eigenschaft der Kalisalze vollkommen bestätigt, andererseits ist festgestellt worden, dass die Kalisalze in kleineren und mittleren Dosen eine erregende resp. belebende Wirkung besitzen. Angesichts dieser Thatsachen sind wir nicht berechtigt die Kalisalze zu den ermüdenden Stoffen zu rechnen.

Die von R a n k e beobachtete die Muskel- und Nervenregbarkeit deprimirende Eigenschaft der Kalisalze sind wir geneigt als einen gewissen Grad der Kaliintoxication der Gewebe, d. h. als eine vorübergehende mehr oder weniger eingreifende Schädigung der normalen Construction der Gewebe zu betrachten. —

Was die Fleischflüssigkeit in ihrer Gesamtheit anlangt, so sehen wir, dass R a n k e derselben eine höchst intensive ermüdende Wirkung zuschreibt. Auch B u n g e betont die ausgesprochene deprimirende Wirkung seines ziemlich kalifreien Fleischextractes.

Unser Versuchspräparat ist Liebig'sche Fleischextract. Die organischen Bestandtheile desselben sind u. a. folgende: Kreatin, Kreatinin, Carnin, Harnsäure, Xanthin, Hypoxanthin, Taurin, Harnstoff, Inosinsäure, Milchsäure, Fleischzucker und a. m.

Sehen wir von Milchsäure, Kreatin, Kreatinin und Kalisalzen ab — was haben wir von den anderweitigen Bestandtheilen desselben zu sagen: sind sie ermüdende Stoffe oder nicht? *Fiat experimentum.*

Die Natur und die physiologische Wirkung dieser Körper sind bis jetzt noch sehr wenig studirt worden.

Jedenfalls können wir behaupten, dass nach den bisherigen Erfahrungen einige Bestandtheile des Fleisch-extractes (Kalisalze ausgeschlossen) es sind, denen die Rolle der „ermüdenden Stoffe“ zukommt.

Leider waren die chemischen Arbeiten so Zeitraubend, dass ich nicht im Stande war eine grössere Zahl von physiologischen Versuchen anzustellen. Ich bin genöthigt die weitere Untersuchung dieses interessanten Gegenstandes auf eine spätere Zeit zu verschieben.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht dem Herrn Hofrath Prof. Dr. Preyer und dem Herrn Prof. Dr. Reichardt meinen ergebensten Dank für ihre gütige Unterstützung bei meiner Arbeit auszusprechen.

Die Vorversuche und physiologischen Versuche sind im Laboratorium des ersteren, die quantitativen chemischen Arbeiten in dem des letzteren ausgeführt worden.

