

Nachdruck verboten.
Übersetzungsrecht vorbehalten.

Aus dem zoologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

Weitere Untersuchungen über die oligodynamen Wirkungen der Alkaloide auf *Paramecium caudatum*.

Von

M. Feiler.

(Hierzu 11 Textfiguren.)

Inhaltsübersicht.

	Seite
Einleitung	158
Technik	160
Die normale Chininkurve	163
Chinin VIII, Charakterisierung des Kurvenverlaufes	163
Aufdeckung einer Fehlerquelle	167
Krakauer Chinin, Übereinstimmungen	170
Allgemeiner Kurvenverlauf in den übrigen Chininversuchen	172
Schüttelversuch und Chinin VII	173
Kritik der Kurven der ersten Publikation	174
Besondere Fragestellungen an Hand von Chininversuchen	178
Tatsächliche Konzentration der verwendeten Lösungen	178
Einfluß des Lichtes auf die oligodynamen Wirkungen	182
Nachwirkungen	184
Versuche mit anderen Alkaloiden	185
Strychnin	185
Akonitin	188
Solanin	188
Vergleich der ermittelten Alkaloidkurven	190
Kritik der gemeinsamen Versuchsanordnung	194
Kausalanalytische Betrachtungen über die oligodynamische Kurve der Alkaloide	196
Zusammenfassung	202
Literaturverzeichnis	204

Einleitung.

Den merkwürdigen Einfluß, welchen hochgradig verdünnte Alkaloide auf gewisse Lebensvorgänge ausüben, habe ich schon in einer meiner früheren Arbeiten (Chininwirkung auf die Tierzelle, Mitteilung I) zu schildern versucht. Da jedoch das Vorkommen oligodynamer Wirkungen auch in der letzten Zeit noch von vielen Autoren überhaupt in Abrede gestellt wird, und da ich mir überdies in der oben genannten Arbeit über mehrere wesentliche Einzelheiten selbst noch nicht ganz im Klaren gewesen war, so mußte mir die Möglichkeit, meine eigenen Versuche selbst noch einmal nachprüfen und genauer ausarbeiten zu können, höchst willkommen sein. Ich verdanke diese Möglichkeit meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. CARL CORI, der so freundlich war, mich im verflossenen Sommer nach Prag zu berufen, und der mir alle zu meiner Arbeit nötigen und oft sehr kostspieligen Mittel (vor allem die vielen fabriksneuen Serien von Glasgerät) verständnisvoll zur Verfügung gestellt hat. Auch dem Assistenten des zoologischen Instituts, Herrn Dr. ECKERT möchte ich für das meiner Arbeit erwiesene Interesse und für manchen wertvollen Ratschlag vielmals danken. Das Entgegenkommen, welches ich im zoologischen Institute der deutschen Universität in Prag gefunden habe, hat es mir ermöglicht, die oligodynamen Wirkungen von Alkaloiden zum erstenmal in exakte, auch im Detail diskutierbare Kurven zu fassen.

Das Prinzip der früheren sowie der gegenwärtigen Versuche beruht darin, daß im Vorrat bakterielle Nährlösungen angesetzt werden, welche das Alkaloid in verschiedenen nach Möglichkeit eng aufeinanderfolgenden Verdünnungen (von ausgesprochen schädigenden Konzentrationen bis möglichst an die theoretische Grenze des Vorhandenseins von Molekülen) enthalten bzw. — als Kontrolle — überhaupt alkaloidfrei bleiben, und daß festgestellt wird, inwiefern im Laufe mehrerer Tage die Teilungsfrequenz eines heterotrophen Protisten in einer jeden unter diesen Konzentrationen von der Teilungsrate der Kontrolltiere abweicht.

Die Diskussion der Resultate erfolgt zweckmäßig an Hand von Kurven, wobei auf die Abszisse die aufeinanderfolgenden Verdünnungsgrade und als Ordinaten die Teilungsgeschwindigkeiten der Versuchstiere für einen bestimmten Zeitraum aufgetragen werden.

Als allgemeines Ergebnis meiner ersten Arbeit, bei welcher als Versuchsalkaloid in erster Linie salzsaures Chinin und als Ver-

suchstier *Paramaecium caudatum* verwendet wurde, möchte ich die folgenden Feststellungen betrachten:

Bei zunehmender Verdünnung gelangt man bekanntlich jenseits der stärksten Konzentrationen, welche die Teilungsrate herabsetzen, zu nächstschwächeren Konzentrationen, die stimulierend wirken; das Maximum dieser Stimulation wurde für Chinin (besonders auf Grund von Fig. 2) zwischen n. 10^{-7} und 10^{-8} lokalisiert und für Strychnin ungefähr bei n. 10^{-12} . Jenseits dieser Maxima wird nun aber nicht alsbald eine endgültige Indifferenz der Chininlösungen erreicht, sondern es folgen bis zu 10^{-21} inkl. spezifisch hemmende und spezifisch stimulierende Konzentrationen aufeinander; die Kurven zeigen demgemäß selbst noch im Bereich ganz extrem verdünnter Lösungen typische Hebungen und Senkungen an, und es scheint also jedenfalls der Einfluß von Alkaloidlösungen auf die lebende Substanz erst knapp vor derjenigen Verdünnungsstufe aufzuhören, bei welcher theoretisch auf jeden Tropfen durchschnittlich ein Molekül des Giftes entfällt.

Der ersten Arbeit haften jedoch leider verschiedene Mängel an, welche einer Remedur dringend bedurften.

In dieser Hinsicht möchte ich vor allem einmal schon auf gewisse, in die frühere Arbeit durch Zufall hineingelangte Errata aufmerksam machen: Es handelt sich um sinnstörende Ungenauigkeiten in der Bezeichnung der einzelnen Versuche bzw. Abbildungen, welche dadurch zustande gekommen sind, daß ich die Korrekturen während einer mehrmonatigen schweren Krankheit zugeschickt bekam und sie infolgedessen nicht mit der nötigen Konzentration durchsehen konnte. Um diese Unklarheiten zu beseitigen, will ich eine neue Bezeichnung für die in der alten Arbeit abgebildeten Diagramme einführen: Die Arbeit enthält zwei Versuchsgruppen, welche sich voneinander durch die Methode unterscheiden, die bei der Herstellung der Vorratslösungen angewendet wurde (vgl. p. 568—570 dortselbst). Die Ergebnisse der Versuchsgruppe A sind auf den Fig. 1—7, jene von B auf Fig. 8 dargestellt.

Zu der ersten Versuchsgruppe A gehören 4 Versuchsserien, die nacheinander, aber mit durchaus nach der gleichen Methode neu hergestellten Lösungen angesetzt wurden. Diese Versuchsserien sollen nun als α , β , γ und δ bezeichnet werden. Fig. 1 stellt die Ergebnisse sämtlicher Einzelklone der Versuchsserie α als Gesamtsummen für den 3., 5. und 7. Versuchstag dar, Fig. 2 die entsprechenden Durchschnittswerte für dieselben Zeiten. (Die Legende von Fig. 2, welche im Druck etwas unklar angeordnet ist, besagt, daß die Kurve a dieser Figur die Durchschnittswerte aus den Kurven a, b und c von Fig. 1 wiedergibt, b die Durchschnittswerte der Kurven a', b', c' von Fig. 1 usw., während die Teilkurven a' und b' der Fig. 2 die Resultate des applizierten Versuches — welcher im Text auf p. 572—574 behandelt ist — für den 3. und für den 5. Tag darstellt.) Eine Mittelwertskurve aus dem Hauptversuch α für den 6. Tag ist dann noch in Fig. 4 als gestrichelte Linie b eingesetzt. Die Legende zu Fig. 4 hat daher richtig zu lauten: Mittelwerte für den 6. Tag aus Fig. 7 (a) und aus Fig. 1 (b).

Die Ergebnisse der Versuchsserie β wurden für den 4. Tag berechnet und auf Fig. 5 zur Darstellung gebracht; die Mittelwerte der 3 Reihen dieser Serie sind auf Fig. 3 in der Kurve a zusammengefaßt.

Der über einen Zeitraum von 6 Tagen ausgedehnte Versuch γ ist auf Fig. 6 durch die Kurven a, b und c, sowie durch die Kurven von Fig. 7 repräsentiert. Überdies stellt b auf Fig. 3 die Mittelwerte für den 4. Tag und a auf Fig. 5 die Mittelwerte für den 6. Tag dar.

Die Resultate der 4tägigen Versuchswerte δ sind auf Fig. 6 als a' und b' wiedergegeben. Die entsprechende Mittelwertskurve findet sich in Fig. 3 als c.

Schließlich sei erwähnt, daß bei der Beschreibung des Verdünnungsverfahrens auf S. 568 dreimal „100 ccm“ statt richtig „1000 ccm“ gedruckt ist.

Unter den sachlichen Mängeln meiner ersten Arbeit erschien mir vor allem der Umstand besonders störend, daß die einzelnen Verdünnungsstufen fast durchwegs in Dreierpotenzen von 10 aufeinander folgten. Eine derart enorme Weite der Verdünnungsstufen macht es — wie das Studium der damals publizierten Diagramme lehrt — sehr schwierig, über die Lage bzw. über die Beständigkeit der maximalen und der minimalen Punkte der Kurve halbwegs exakte unzweideutige Daten zu ermitteln.

Es war mir daher vor allem einmal erwünscht, den alten Versuch mit einer Serie von bedeutend engeren Verdünnungsstufen zu wiederholen. Dabei wurde selbstverständlich wiederum Chinin verwendet (schon um einen Vergleich mit den Kurven der früheren Arbeit zu ermöglichen). Um dieses Experiment gruppieren sich andere, ähnlich angesetzte Versuchsreihen mit Chinin, welche ebenfalls den Zweck hatten, den Umfang und das Ausmaß der oligodynamen Chininwirkung näher zu präzisieren.

Eine selbständige zweite Gruppe von Versuchen war der Frage gewidmet, welche Gestalt die oligodynamische Kurve bei anderen Alkaloiden (Strychnin, Akonitin und Solanin) annimmt.

Technik.

Die Herstellung der für jeden Versuch nötigen Reihe verschieden konzentrierter Alkaloidlösungen erfolgte nach dem potenzierenden Verfahren und zwar von einer eingewogenen Stammlösung ausgehend durch fortgesetztes Überpipettieren jedesmal im Verhältnis 1:100 (bzw. bei den auf Fig. 8 und 10 dargestellten Versuchen 1:1000). Nun bietet diese Methode keine Gewähr dafür, daß die wirkliche Konzentration der einzelnen Lösungen mit den errechneten Werten tatsächlich übereinstimmt, und eine nachträgliche Messung der Konzentration auf physikalischem oder chemischem Wege ist

bei den extrem verdünnten Lösungen vorderhand nicht durchführbar. Ohne späteren Überlegungen (unten S. 178 ff.) vorgreifen zu wollen, welche zu der Kritik des auch von den Homöopathen verwendeten Verdünnungsverfahrens neues Material beitragen werden, will ich dem Zweifel an der Exaktheit der errechneten Verdünnungszahlen gleich von Anfang dadurch Rechnung tragen, daß ich für die letzteren eine eigene Bezeichnungsweise einführe: Die Verdünnungen werden in der modernen Literatur zweckmäßig stets auf Normallösungen bezogen und lassen sich als negative Zehnerpotenzen derselben darstellen; zur Vereinfachung der Schreibweise will ich nur den absoluten Zahlenwert der Exponenten (also ohne das negative Vorzeichen) angeben, und ich bezeichne nun diese Zahl als k_h (Konzentration, nach „homöopathischer“ Methodik dargestellt). Der Ausdruck k_h 18 etwa bezeichnet also eine Lösung des untersuchten Stoffes, welche dem Verdünnungsverfahren gemäß berechnet die Konzentration $n \cdot 10^{-18}$ haben müßte.

In den Einzelheiten der Methodik deckte sich mein Vorgehen fast ganz mit dem in der Versuchsreihe B der alten Arbeit eingeschlagenen Verfahren. Die mit doppelt auf Glas destilliertem Wasser hergestellten Chininlösungen der Konzentrationsreihe wurden, mit der gleichen Quantität der Nährlösung (eines Salatabsuds) gemischt, in 100 ccm-Flaschen gefüllt und zum Gebrauch im Dunkeln aufbewahrt. Für jede neue Versuchsserie wurden andere, frisch aus dem Freien eingebrachte Tiere verwendet, und zwar kamen in jedem Falle nur Nachkommen je eines Individuums in Betracht. Die im Versuch befindlichen Tiere wurden auf hohlen Objektträgern in einigen Tropfen der Nährlösung gehalten. Die Objektträger selbst befanden sich in einer zusammengesetzten feuchten Kammer, welche sich sehr gut bewährt hat. (In einer großen Porzellanschale waren 2—3 lange rechteckige Färbeschalen untergebracht, und in jeder von diesen 3 Cori-Planktonschalen, von denen wieder eine jede 2 Objektträger trug. Sowohl die Glasschalen als auch die große Porzellanschale waren für sich mit Glasplatten bedeckt und mittels feuchter Watte an den Rändern abgedichtet. Das Wasser in der Porzellanschale und in den Glasschalen wurde von Zeit zu Zeit gewechselt). Die Temperatur blieb fast konstant auf ca. 24° C. Von den durchwegs fabrikneuen Vorratsgläsern, Pipetten und Objektträgern blieb jedes dauernd für die einmal gewählte Konzentration der Lösung in Verwendung. (Inwiefern dieses Verfahren eine Fehlerquelle beinhaltet, wird weiter unten auseinandergesetzt werden.)

Bei den meisten Versuchen wurde die ganze jeweils untersuchte Konzentrationsreihe in 2 (z. T. aber auch in 3) Parallelkulturen geprüft: Zu diesem Behufe wurden aus dem Vorratsglas einer jeden einzelnen Konzentration zwei Objektträger beschickt, und auf jedem der letzteren eines der Schwestertiere belassen; am nächsten Tage wurde für jeden Objektträger die Zahl der vorhandenen Tiere festgestellt und immer eines unter diesen in einem frischen Quantum der betreffenden Nährlösung weitergezüchtet; diese Prozedur wiederholte sich täglich und ergab somit im Ganzen zwei parallele Spezialklone.

Die graphische Verarbeitung der Resultate geschah dann in der Weise, daß die Teilungsfrequenz des Spezialklons für jeden Tag durch den Zweierlogarithmus der Zahl der vorgefundenen Einzeltiere ausgedrückt und sodann für mehrere Tage zusammen summarisch in einer Kurve dargestellt wurde. — In der früheren Arbeit wurden die Kurvenwerte einfach als Summen der täglich auf dem Objektträger festgestellten Individuenzahlen berechnet; nach dieser Methode sind (ausnahmsweise) auch die unten folgenden Fig. 8 und 10 konstruiert, welche aus jener ersten Versuchsperiode stammen.

In dem ersten Versuche wurde ein Chinin verwendet, welches ich mir in Krakau als ganz reines salzsaures Chinin verschafft hatte (im folgenden als „Krakauer Chinin“ bezeichnet). Die Abstände der aufeinander folgenden Lösungen waren durch je 100fache Verdünnung gegeben. Die Resultate, welche ich in diesem Versuche erhielt, wichen bedeutend von denen der früheren Arbeit ab. Bei meinen Recherchen nach der Ursache dieser Abweichungen wandte ich mich an die hiesige Drogengroßhandlung W. OTT, und erhielt die sehr zweckdienliche Mitteilung, daß Chinin in zwei Qualitäten (Chininum hydrochloricum Ph. VII. und Ph. VIII.) in den Handel kommt, von denen das nach Ph. VIII. in Braunschweig hergestellte wesentlich freier von Verunreinigungen ist als das erstgenannte.

Neue Versuchsserien ergaben nun, daß die für Chinin VIII erhaltene Kurve mit der Kurve desjenigen Versuches übereinstimmt, welcher mit dem Krakauer Chinin durchgeführt worden war. Das Chinin VII dagegen zeigte in seiner Wirkung auf die Tierzelle manche Unterschiede, die offenbar auf die Verunreinigungen dieses Präparates zurückzuführen sind; ich will jedenfalls den Versuch mit Chinin VIII als den wichtigsten zuerst besprechen.

Die normale Chininkurve.

Chinin VIII.

Die Lösungen, die in ganz neuen Flaschen hergestellt waren, folgten in 10fachen und an wichtigeren Stellen sogar in 5fachen Verdünnungen aufeinander. Der Versuch wurde auf 24 Tage ausgedehnt, um feststellen zu können, ob die einzelnen Maxima konstant ganz bestimmten Konzentrationen zugeordnet bleiben, oder ob sich ihre Lage nicht doch vielleicht im Laufe der Zeit verschiebt. Nach 11 Tagen der Versuchsdauer wurde die Reihe selektioniert, indem von da an nur die wichtigsten Konzentrationen weitergezüchtet wurden. Die Ergebnisse dieser Versuchsserie sind in protokollarischer Form auf Tabelle 1 zusammengefaßt. Graphische Auswertungen dieses Rohmaterials liegen in Fig. 1—3 vor; auf Fig. 1 sind Gesamtsummenkurven nach Ablauf verschiedener Zeiträume (vom Versuchsbeginn gerechnet) dargestellt, wobei für jede Konzentration der Mittelwert sämtlicher Parallelkulturen eingesetzt ist. Daß sich nach einem gegebenen Zeitabschnitt die Ergebnisse der einzelnen Parallelkulturen nicht wesentlich voneinander unterscheiden, dafür gibt Fig. 3 ein Beispiel. Auffallend ist auch die Ähnlichkeit, welche die Summenkurven a und b von Fig. 1 untereinander aufweisen. Das Zustandekommen derart ähnlicher Kurvenbilder ist leicht vorherzusagen, da ja die einzelnen Werte von b aus den entsprechenden Ordinatenpunkten von a durch Addition der dazwischenliegenden Ergebnisse entstehen. Es bleibt aber auf den ersten Blick unklar, ob die spezifische Wirkung der einzelnen Konzentrationen dauernd anhält, oder ob sie nicht etwa nur auf die ersten Versuchstage beschränkt ist, so daß die spezifischen Eigentümlichkeiten von a sich in b nur deswegen wiederholen würden, weil sie infolge des Additionsverfahrens immer mitgeschleppt werden. Um diese Verhältnisse übersichtlicher darzustellen, habe ich auf Fig. 2 außer der (bereits auf Fig. 1 vorhandenen) Kurve a auch noch eine Summenkurve für den 6.—11. Tag dargestellt, aus welcher hervorgeht, daß zwar die durchschnittliche Teilungsfrequenz in den älteren Kulturen allmählich abnimmt, daß sich aber die spezifischen Wirkungen der einzelnen Konzentrationen zum mindesten während eines Zeitraumes von 10 Tagen nicht wesentlich ändern. Bezüglich der weiteren Einzelheiten sei auf den folgenden Text verwiesen, und was die auf Fig. 2 eingeschaltete Kurve c' betrifft, vergleiche man die zugehörige Legende.

Die Ziffern geben die jeden Tag auf dem

Tag	k _h 6	k _h 7	k _h 7·5	k _h 8	k _h 8·5	k _h 9	k _h 9·5	k _h 10	k _h 11	k _h 12	k _h 13	k _h 14
1.	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2.	1 1	4 2	2 2	2 2	5'' 4	2 2	4 2	2 2	1 1	1 1	1 2	1 1
3.	2 1	2 2	1 1	2 2	4 4	2 2	2 2	2 2	1 1	1 2	2 1	1 2
4.	1 2	1 1	2 2	2 2	2 2	2 2	2 2	1 1	1 2	2 1	2 2	2 2
5.	1 1	1 1	2 1	3 2	3 2'	2 2	2 2	2 2	2 1	2 2	1 1	2 1
6.	1 1	1 2	1 1	1 3	4 2	2 2	2 2	1 2	2 2	1 1	4 2	1 2
7.	1 1	2 3	2 1	1 1	3 3	2 4	2 1	1 2	2 2	2 2	1 1	2 2
8.	1 1	2 2	4 4	4 2	10 4''	4 4	2 4	2 2	1 1	4 4	1 3	2 2
9.	1 1	2 1	2 1	1 4	2 2	2 2	2 2	1 1	2 2	4 4	2 2	1 1
10.	1 1	1 2	4 2	2 2	2 2	4 2	2 2	2 1	2 1	4 2	2 2	2 2
11.	2 1	1 1	1 1	2 2	2 2	1 2'	2 1	1 2	2 2	2 4	1 1	1 1
12.	1 1	1 1	1 1	3 2	2 2	2 2	2 2	2 1	1 1	2 2	1 1	2 4
13.				1 1	4 1	2			2 2	2 3		2 1
14.				1 2	2 4	1				2 1		
15.				2 1	2 2	1				2 2		
16.				1 1	3 2	1				2 1		
17.				1 1	1 2	1				1' 3'		
18.				2 +	2 2	1				4 3		
19.				1	2 2	1				2 1		
20.				+	4 2	+				1 1		
21.					2 2					1 1		
22.					2 4					+ 1		
23.												

Ein Akzentstrich neben einer Zahl bedeutet, daß eines der Exemplare in Teilung be-
 1) In neuer aus k_h 17 hergestellter

Die Diskussion der vorstehenden Kurvenbilder hat zwei verschiedene Eigentümlichkeiten zu berühren.

Was zuerst in die Augen fällt, ist der ausgeprägt zackige Verlauf der Kurven, insbesondere auf Fig. 1 und 2, sowie die zeitliche Beständigkeit dieser Zacken, welche sich darin ausprägt, daß eine Konzentration, in der während der ersten Versuchstage relativ — gegen die benachbarten Konzentrationen bzw. gegen die Kontrollen — eine hohe Teilungsrate herrscht, diese Eigentümlichkeit meist auch noch nach 10 bzw. 20 Tagen beibehält. Für diejenigen Kurvenabschnitte allerdings, bei welchen obere und untere Ausschläge der Zacken in unmittelbar benachbarten Konzentrationen regelmäßig wechselnd aufeinanderfolgen, ist offenbar von vornherein zu vermuten, daß das Auftreten der betreffenden Zacken auf zufällige Einflüsse zurückzuführen sein wird und daß wir es hier nicht mit spezifischen Eigenschaften der Alkaloidkonzentrationen zu tun haben.

Dieser Einwand, mit welchem wir uns sogleich näher zu beschäftigen haben werden, bezieht sich jedoch nicht auf die zweite

belle 1.

Objekträger festgestellte Zahl der Tiere an.

k _h 15	k _h 16	k _h 17	k _h 18	k _h 18·5	k _h 19	k _h 19·5	k _h 20	k _h 20·5	k _h 21	k _h 22	Kontrolle
1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1 1	1 1 1	1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1
1 2	2 2	4 2	4 3	2' 2	4 4 4	3' 4	4 4	4 4 3	2' 3 2	2 2 2	2 2 2
2 1	2 2	1 2	2 2	2 2	4 4 4	2 2' 3	4 2	2' 4 4	2' 2 4	2 2 2	2 2 2
1 2	1 1	2 1	1 1	3' 2	2' 2' 4	4 4 2	2 4	4 2 2	2 2 1	2 2 2	1 2 2
2 1	2 2	2 2	1 1	3' 4	3 4 2	2 2 4	2 2	2 2 1	2 2 2	2 2 2	2 1 2
1 2	4 4	4 2'	2 1	4 4	4 2 4	4 3 2	2 2	2 2 4	2 2 2	4 2 2	2 4 2
2 1	4 4	2 1	1 1 1	2 3	2 4 2	2 2 4	2 2	2 2 2	2 2 1	2 4 3	3' 2 1
2 1	2 4	8 6	2 4 2	6 4	4 2 4	4 4 1	4 3'	1 1 2	2 2 4	5' 2 4	2 2 2
1 1	1 1	2 2	1 1 1	2 1	1 2 1	1 2 3	1 1	1 1 1	2 2 1	2 2 2	2 2 2
1 1	2 2	2 2	2 2 2	2 2	2 1 2	3 1 2	4 2	1 1 2	1 1 1	2 4 2	1 1 1
2 2	1 1	1 1	2 1 2	2 2	2 2 2	2 4	3 2	2 2 1	1 1 2	4 2 2	2 1 4
1	2 1	1 1	2 4 2	1 2	2 1 1	2 2	1 2	2 2 2	1 1 1	2 2 3	2 2 2
			2 2 2 ¹⁾	3' 2 ¹⁾	2 1 1 ¹⁾				2 1		1 1
			2 4 3	2' 2	2 2 2						2 2
			2' 2 3	3 4	2 2 2						2 2
			3 2 1'	2 2	1 2 1						2 2
			2 2 2	4 3	2 1 2						1'
			3 3 4	4 5	2 2 2						2 2
			2 2 2	4 2	2' 2 2						1 1
			2 2	4 4	2 2 1						2 1
			3' 1	2 2	1 1 2						1 1
			1 1	3 2	1 1 1						+
			1 2	4 3'							+

griffen war (derartige Tiere wurden selbstverständlich nie zur Weiterzucht verwendet). Lösung weitergezüchtet.

gemeinsame Eigentümlichkeit der vorstehenden Kurven, welche sich in allgemeineren Hebungen und Senkungen des durchschnittlichen Kurvenverlaufes äußert. Hier ist vor allem der steile Abfall des rechten Flügels zu nennen; die Teilungsrate sinkt jenseits von $k_h 8$ mit zunehmender Konzentration immer tiefer unter ihren Normalwert, was offensichtlich nur auf die unmittelbare Giftwirkung des Chinins zurückzuführen ist. Nach der anderen Seite hin schließen sich an $k_h 8$ zunächst Konzentrationen an, in welchen eine ausgesprochene Stimulation der Teilungsintensität stattfindet; das Auftreten dieser Erhebung der Kurve über das Niveau der Kontrollkultur war nach dem ARNDT-SCHULTZ'schen „Gesetz“ (s. u.) mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit von vornherein zu erwarten, und wir wollen daher diesen Abschnitt der Kurve als den „ordentlichen“ Gipfel bezeichnen.

Beim Übergang zu den nächstschwächeren Chininlösungen gelangt man nun merkwürdigerweise keineswegs — wie zu erwarten wäre — endgültig zu Konzentrationen, welche die normale Teilungsrate der Paramácien nicht mehr zu beeinflussen vermögen, sondern

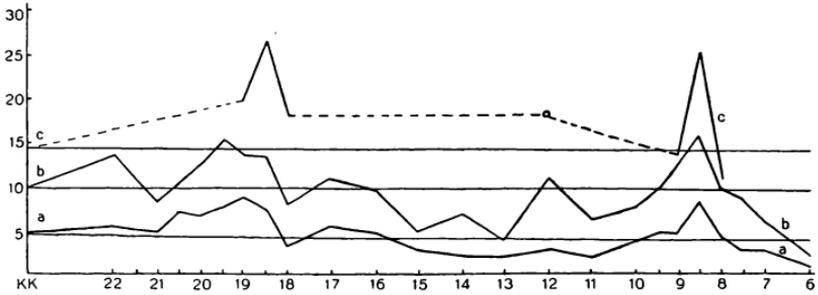


Fig. 1. Summenkurven für die Mittelwerte der Parallelkulturen aus dem Hauptversuch mit Chinin VIII.

a nach 5 tägiger Einwirkung,

b " 11 " " " ,

c " 20 " " " , schon selektioniert.

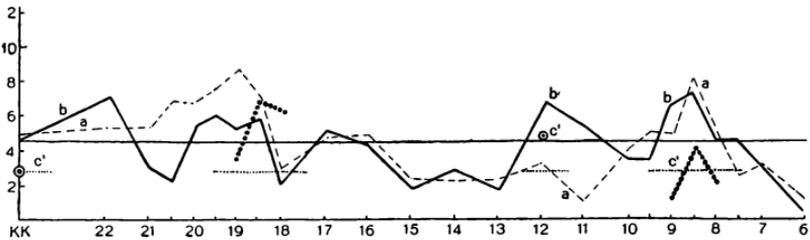


Fig. 2. Summenkurven für Mittelwerte aus dem Hauptversuch mit Chinin VIII.

a Summe aus dem 1.—5. Versuchstag inkl.,

b " " " 6.—10. " " "

c " " " " " " "

Da a lediglich eine Wiederholung der auf Fig. 1 vorliegenden Kurve darstellt, wurde nur für b jene Horizontale eingetragen, welche dem Niveau des Kontrollwertes entspricht. Als c' (dick punktierte Linie bzw. markierte Einzelpunkte) sind jene Resultate beigefügt, welche sich in dem auf b folgenden Zeitabschnitt von 8 Tagen ergeben haben; diese Werte wurden, um die Kurven durchgängig vergleichbar zu machen, auf 5 Tage reduziert; die Horizontale des zugehörigen Kontrollwertes ist als fein punktierte Linie eingetragen, und zwar nur an den in Betracht kommenden Stellen.

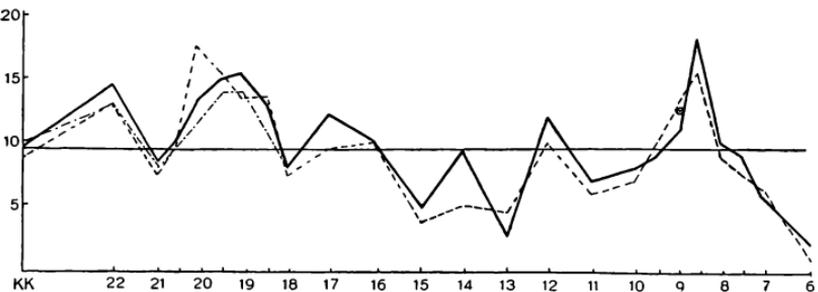


Fig. 3. Die Originalkurven der Parallelversuche mit Chinin VIII nach 11 tägiger Einwirkung.

Ein dritter Parallelversuch ist, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, nur bei einigen Konzentrationen angesetzt worden; die betreffenden Resultate sind als strichpunktierte Linie bzw. als markierter Einzelpunkt eingetragen.

die Konzentrationen zwischen k_h 10 und k_h 16 wirken ganz allgemein im Sinne einer leichten aber unverkennbaren Herabsetzung der Teilungsrate (intermediäre Kurvensenkung), während in den dahinter anschließenden noch schwächeren Lösungen bis gegen k_h 22 hin neuerdings Stimulationen zu verzeichnen sind, welche zum Teil weit über die bei den Kontrollkulturen ermittelten Werte hinausgehen („außerordentlicher“ Gipfel der Kurve).

Aufdeckung einer Fehlerquelle.

Sobald ich — noch während des Versuches selbst — festgestellt hatte, daß die entstehende Kurve im wesentlichen die soeben geschilderte Form annehmen würde, welche mit der ebenfalls sehr stetig verlaufenden Kurve des Krakauer Chinins (s. u. Fig. 4) die größte Übereinstimmung zeigte, wendete sich meine Aufmerksamkeit besonders der hemmenden Wirkung der Konzentration k_h 18 zu, welche ohne Zweifel die auffälligste Unregelmäßigkeit des Kurvenverlaufes darstellte. Durch dieses isolierte Minimum wird ein weiter Bogen von sonst durchweg übernormalen Werten unterbrochen, der von k_h 16 mindestens bis über k_h 20 reicht, und der ungefähr bei k_h 19, also dicht neben der zweifelhaften Konzentration, sein Maximum, den „außerordentlichen“ Gipfel, erreicht.

Es liegt offenbar sehr nahe zu vermuten, daß die unternormale Teilungsrate von k_h 18 auf das Eingreifen eines zufälligen Faktors zurückzuführen ist. Um diese Vermutung auf ihre Richtigkeit zu prüfen, habe ich am 13. Versuchstag die Konzentrationen k_h 18, 18·5 und 19 aus der nächstliegenden Konzentration k_h 17 neu hergestellt, in ganz neue Vorratsflaschen eingefüllt, und die betreffenden alten Klone einfach in den neuen Nährlösungen weitergezüchtet. Der Effekt war, wie aus Tab. 1 bzw. aus den betreffenden selektierten Kurvenabschnitten von Fig. 2 (c') ersichtlich ist, folgender:

Während für die Konzentration k_h 19 das bisherige Verhältnis ihrer Teilungsrate zu derjenigen der Kontrollkulturen keine wesentliche Veränderung erfuhr, ergaben sich für die relative Teilungsintensität in k_h 18·5 und 18 unerwartet hohe Zahlen, nämlich (vgl. c' auf Fig. 2) mehr als das Doppelte des Kontrollwertes. Schon bei k_h 18·5 bedeutete dies eine beträchtliche Steigerung gegenüber der früheren relativen Teilungsintensität, der in k_h 18 selbst gezüchtete Klon aber erfuhr damit einen geradezu extremen Umschlag (von einem Minimalwerte der Summenkurve b zur zweitgrößten Teilungsfrequenz der als c' dargestellten Versuchsphase). Die Existenz einer speziellen Depressionswirkung der Konzentration k_h 18 er-

scheint jedenfalls widerlegt, und das betreffende „isolierte Minimum“ der Kurven a und b von Fig. 1 und 2 ist offenbar auf einen technischen Fehler zurückzuführen. Daß es sich hierbei nicht um individuelle Reaktionsunterschiede der verwendeten Einzeltiere bzw. Klone handeln kann, und daß der Fehler vielmehr nur an den verwendeten Gerätschaften bzw. Lösungen liegen muß, ist klar aus der Fig. 3 zu entnehmen; man sieht deutlich — und zwar keineswegs nur bei $k_h 18$ —, daß die individuellen Unterschiede im Verhalten gleichbehandelter Klone relativ fast durchweg weit geringfügiger sind als die Ordinatendifferenzen benachbarter, aber diskontinuierlich aufeinanderfolgender Punkte der Kurve b von Fig. 1. Da bei der Herstellung der ursprünglichen Lösungen kaum ein Versehen bzw. eine Verunreinigung eingetreten sein dürfte, welche geeignet gewesen wäre, eine dauernde Herabsetzung der Teilungsintensität zu verursachen (vor allem, weil sie in diesem Fall bei der weiteren Verdünnung hätte mitgeschleppt werden müssen), kommt meines Erachtens nur eine nachträgliche Veränderung der mit dem Chininzusatz bereits versehenen in dem Vorratsglase $k_h 18$ befindlichen Nährlösung in Frage. Dabei bestehen zwei Möglichkeiten: Einerseits wäre an eine einmalige Verunreinigung (eventuell bakterieller Natur) dieser Nährlösung zu denken, welche unter Umständen auch erst während der ersten Versuchstage selbst eingetreten sein könnte. Andererseits aber könnte das Auftreten des fraglichen „isolierten Minimums“ auch auf eine noch von der Fabrik herrührende Verunreinigung derjenigen Flasche zurückgeführt werden, in welcher die betreffende Nährlösung aufbewahrt war; eine solche Verunreinigung müßte ihren Sitz in der Zusammensetzung des Glases der Flasche gehabt haben, da ich fabriksneue Flaschen regelmäßig vor der Verwendung intensiv reinigte. Gleichviel ob die erste oder die zweite dieser Alternativen das Richtige trifft, jedenfalls bleibt ein jeder solcher Fehler auf ein bestimmtes Vorratsglas beschränkt, und die störende Beeinflussung kann offenbar nur beim Einfüllen der Lösung bzw. während ihres Stehens im Vorratsglase zustande kommen. Ich spreche daher dann, wenn für ein bestimmtes Klon eine „unwahrscheinliche“ Teilungsfrequenz ermittelt wurde, die sich auf eine der geschilderten Fälschungsursachen zurückführen ließ, meist unterschiedslos einfach von einem „Glasfehler“.

Welche der beiden Möglichkeiten im soeben besprochenen Spezialfalle tatsächlich realisiert war, hätte sich nachweisen lassen, wenn ich die Fortsetzung der Zuchten vom 13. Versuchstag an nicht nur in der bereits geschilderten Weise (mit

frischen Lösungen und frischen Gläsern) sondern ganz unabhängig davon auch noch mit frischen Lösungen in den alten (selbstverständlich vorher gründlich gereinigten) Vorratsflaschen durchgeführt hätte. Wäre das kritische Minimum $k_h 18$ in dieser letzteren Versuchsserie wiedergekehrt, dann hätte seine Ableitung aus einem Glasfehler s. s. keinem Zweifel unterliegen können; falls es dagegen auch hier gefehlt hätte, dann hätte nicht das Vorratsglas selbst, sondern nur eine exogene Verunreinigung des Inhaltes von $k_h 18$ für das Auftreten des Minimums auf Fig. 1 verantwortlich gemacht werden können. Da die hier vorgeschlagene Kontrolle nicht vorgenommen wurde, muß ich die Entscheidung, ob das in Rede stehende Minimum auf Ausscheidungen der Glassubstanz oder auf eine exogene Verunreinigung der Vorratslösung zurückzuführen ist, offen lassen.

Analoges gilt von dem Zustandekommen der meisten übrigen Spezialzacken der Fig. 1—3, wie sie auf Fig. 1 etwa besonders im Bereich der Konzentrationen $k_h 11$ —16 und $k_h 20.5$ —22 ausgebildet sind. Auch hier kann die Ursache offenbar nur in nachträglichen Veränderungen der betreffenden mit dem Chininzusatz bereits versehenen Nährlösungen liegen, welche ja sowohl in stimulierender als auch in retardierender Richtung wirksam gedacht werden können. Und auch hier muß es zweifelhaft bleiben, ob Ausscheidungen des Glases oder exogene Verunreinigungen der Reservelösungen in Betracht kommen.

An dieser Stelle sei erwähnt, daß sogar der soeben besprochene selektionierte Kurvenabschnitt selbst, durch welchen ja der größte Glasfehler erst eliminiert wurde, in seiner Konfiguration höchstwahrscheinlich seinerseits immer noch stark durch anderweitige Glasfehler beeinflusst ist. Und zwar scheinen die Werte für $k_h 18$ und 18.5 zu hoch und jener für $k_h 19$ zu niedrig geraten zu sein; denn im Bereich des „außerordentlichen“ Gipfels dürfte bei typischer Ausbildung kaum ein so unvermittelter Übergang vorkommen, wie er hier zwischen 18.5 und 19 eingetragen ist; selbst nach längerer Versuchsdauer sollte, wie aus den verschiedensten Überlegungen hervorgeht, der eigentliche „außerordentliche“ Kurven-gipfel keinesfalls ein isoliertes schmales Profil aufweisen, sondern man hat sich ihn wohl eben nur — wie etwa auf Fig. 4 — als den absolut höchsten Punkt eines flach verlaufenden Kurvenbogens vorzustellen. (Bezüglich der Gründe, welche dagegen sprechen, auch die Steilheit des „ordentlichen“ Gipfels auf einen Glasfehler zurückzuführen, sei auf spätere Ausführungen verwiesen.)

Wenn ich soeben der Diskussion zweier ganz spezieller Fehlerquellen ziemlich viel Raum gewidmet habe, so geschah dies besonders mit Rücksicht auf die Bedeutung, welche meines Erachtens dem „Glasfehler“ bei dem Arbeiten mit oligodynamen Konzentrationen

zukommt. Daß die Resultate eines Oligodynamieversuches, der mit einer bestimmten Konzentrationsreihe angesetzt wurde, erst noch durch eine Wiederholung dieses Versuches unter Anwendung frischer Lösungen bestätigt werden müssen, durfte eigentlich von vornherein als die Voraussetzung kritischen Vorgehens gelten. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden (was auch ich selbst in meiner ersten Arbeit nicht beachtet hatte), daß bei einer solchen Wiederholung für sämtliche Konzentrationen nach Möglichkeit fabriksneue Vorratsflaschen bereitgestellt werden sollten, und daß jedenfalls die alten Flaschen selbst nach der gründlichsten Reinigung nicht mehr (bzw. höchstens nur noch zu Kontrollzwecken) in der alten Reihenfolge verwendet werden dürfen, wenn auch nur der geringste Verdacht besteht, daß der Kurvenverlauf durch „Glasfehler“ beeinflußt sein könnte. Dieser Verdacht liegt zwar vor allem bei den typischen Zackenkurven vor, er muß aber auch bei jeder auffälligeren Diskontinuität einer sonst gleichmäßig verlaufenden Kurve in Erwägung gezogen werden.

Krakauer Chinin.

Im allgemeinen wird man den vorstehenden Auseinandersetzungen zufolge bei der Untersuchung einer Substanz auf ihre oligodynamie Wirkung hin offenbar nur insofern von gesicherten Ergebnissen sprechen können, als die hemmende oder stimulierende Wirkung bestimmter Konzentrationen auch in einem zweiten Versuch mit frischen Versuchstieren und mit durchaus neu (in fabriksneuen Gläsern) angesetzten Nährlösungen hervortritt.

Für Chinin VIII war diese Forderung von vornherein durch diejenige Beobachtungsreihe erfüllt, bei welcher das sehr reine Krakauer Chinin verwendet worden war. Die Genauigkeit des letzteren Experimentes scheint nur insofern weniger groß, als die Abstände der aufeinanderfolgenden Konzentrationen weiter waren als bei dem zuerst besprochenen Versuch. Nichtsdestoweniger ist klar zu sehen, daß sich auch hier der „außerordentliche“ Gipfel ungefähr bei der Konzentration $k_h 19$ befindet, und der zweite bei $k_h 9$ ($k_h 9$ war ursprünglich die stärkste in den Versuch einbezogene Konzentration; eine applizierte Fortsetzung der Reihe in noch stärkere Konzentrationen gestattet jedoch den „ordentlichen“ Gipfel mit großer Sicherheit genau zu lokalisieren). Zwischen den beiden Gipfeln liegt eine Senkung, welche (anders als bei Chinin VIII) im allgemeinen nicht unter den Kontrollwert hinabgeht.

Ein Vergleich der oligodynamen Wirkungen von Chinin VIII

mit denen des Krakauer Chinins ergibt, daß das letztere offenbar ähnlich frei von Beimengungen gewesen sein muß wie das Prager Präparat (vgl. hingegen das weiter unten über Chinin VII Gesagte!), vor allem aber geht aus der Übereinstimmung beider Versuche, die mit völlig verschiedenen Gerätschaften und Lösungen durchgeführt wurden, zweifelsfrei hervor, daß die oben bezüglich der oligodynamen Wirkungen des Chinins VIII gemachten Feststellungen wirklich als exakte Forschungsergebnisse gelten müssen.

Chinin wirkt in der Tat bei einer Konzentration, die nach dem eingeschlagenen Herstellungsverfahren ungefähr k_h 18 bis k_h 19 entspricht (s. auch unten!), sehr stark stimulierend auf die Teilungsrates von *Paramecium*, und dieser höchst merkwürdige „außerordentliche“ Gipfel der Stimulation ist von dem bei k_h 8 und 9 kulminierenden „ordentlichen“ Maximum durch eine breite flache Senkung getrennt, die einer langen Reihe von Konzentrationen entspricht, in welchen die Teilungsrates relativ viel niedriger bleibt als in den ersterwähnten Konzentrationen.

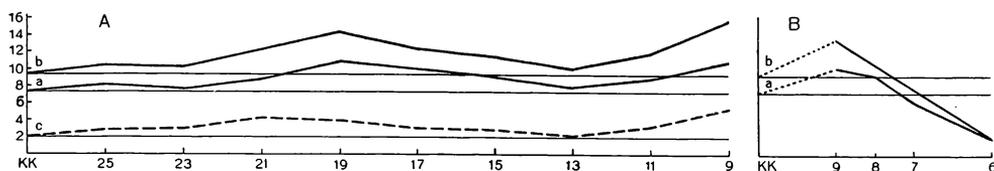


Fig. 4. Die Mittelwertskurven aus den 2 Parallelreihen des Versuches mit dem Krakauer Chinin

- A
- a nach 6 Tagen
 - b „ 8 „
 - c 2tägige Kurve aus dem 7. + 8. Tag
- B applizierte Kurven
- a nach 6 Tagen
 - b „ 8 „

Die Kurve des Krakauer Chinins bringt überdies insofern eine Erweiterung unserer bisherigen Kenntnis der oligodynamen Chininwirkungen, als sie jenseits des Umfanges der Kurven von Chinin VIII noch die Konzentrationen k_h 23 und k_h 25 berücksichtigt; ich erblicke in den betreffenden Ordinatenwerten einen wichtigen Beleg für die Annahme, daß die Teilungsfrequenzen in jenen höheren Verdünnungsstufen, welche sich an das Gebiet des „außerordentlichen“ Maximums anschließen, rasch und kontinuierlich zu der Frequenz der Kontrollkulturen absinken, ohne zuvor nochmals unternormale Werte zu erreichen; die letzten oligodynamen Wirkungen, welche

noch feststellbar sind, entsprechen demnach einer Stimulation der Teilungsfrequenz, nicht einer Hemmung derselben.

Kehren wir nun nochmals zur Frage der anderen Unregelmäßigkeiten bzw. Unstetigkeiten zurück, welche auf der Kurve für Chinin VIII auftreten, so ist meines Erachtens durch den Vergleich mit der Kurve des Krakauer Chinins eine volle Bestätigung meiner oben bereits mitgeteilten Annahme erbracht, daß es sich bei diesen Zacken einfach um „Glasfehler“ handelt, d. h. also um Folgeerscheinungen von Änderungen, welche im Inhalt der betreffenden Vorratsgläser sekundär eingetreten sind.

Ob das Eingreifen dieses Faktors, welches für das Minimum bei $k_h 18$ experimentell sichergestellt wurde, auch bei der folgenden Besprechung meiner übrigen Versuche zur Erklärung bestimmter merkwürdiger Beobachtungen herangezogen werden darf, wird von Fall zu Fall zu überlegen sein. Bei der Kritik meiner eigenen ersten Arbeit werde ich eine derartige Erwägung gar nicht umgehen können. Was die bisherige Literatur betrifft, so kommt besonders bei der von KONSULOFF mit AgNO_3 erhaltenen zackenreichen Kurve die Möglichkeit in Betracht, daß der Verf. zu allen seinen Versuchen vielleicht immer dieselben Vorratsgläser benutzt hat, so daß sich durch das Glas verursachte Fehler immer an derselben Stelle wiederholen konnten. Der Verf. berücksichtigt zwar die Gefahr der Verunreinigung der Versuchsgläser (welche sich durch Waschen mehr oder weniger gründlich beheben läßt), aber außer den von Glas adsorbierten Stoffen können noch — worauf schon LUDWIG aufmerksam gemacht hat — die löslichen Bestandteile des Glases selbst, bzw. die Verunreinigungen der zur Herstellung des Glases verwendeten Materialien wirksam sein; indem sie bei jedem Versuch immer wieder auftreten, könnten sie sehr leicht eine spezifische oligodynamische Wirkung des eigentlich untersuchten Stoffes vortäuschen. Derselbe Fehler wäre auch bei einer Kritik der Versuche von JUNKER, POPOFF, GLEISBERG und WALLWITZ zu berücksichtigen.

Allgemeiner Kurvenverlauf in den übrigen Chininversuchen.

Läßt sich aus den bisher vorgebrachten Angaben über die oligodynamischen Wirkungen des Chinins ein durchaus einheitliches und weitgehend zuverlässiges Gesamtergebn ableiten, so wird doch immerhin die Frage aufzuwerfen sein, inwiefern die übrigen Versuche, die ich (z. T. zu speziellen Zwecken) mit oligodynamischen Konzentrationen von Chinin angestellt habe, eine Bestätigung dieses

Resultates ergeben, bzw. ob sich die eventuellen Abweichungen aus unwesentlichen Ursachen erklären lassen.

Hier wäre zunächst auf den in Fig. 6 dargestellten mit Krakauer Chinin durchgeführten „Schüttelversuch“ hinzuweisen. Welche besonderen Zwecke ich mit dem Fraktionieren der einzelnen Lösungen (in eine schaumreiche und in eine schaumarme Phase) verfolgte, mag im Text weiter unten (S. 178 ff.) nachgelesen werden. Gegenwärtig kommt es nur darauf an, den allgemeinen Verlauf der Kurven zu verfolgen. Geht man von dem Depressionsgebiet der stärksten Konzentration aus, so werden zuerst in der Gegend um k_h 8 und k_h 9 Konzentrationen erreicht, bei welchen die Teilungsintensität der Kontrolltiere auftritt (daß bei k_h 8 durch das Schütteln eine Konzentration herstellbar ist, welche den steilen Hauptgipfel der Fig. 1 und 2 zu reproduzieren scheint, ist von ganz besonderem Interesse!). Zwischen k_h 9 und k_h 15 ist die bekannte Depression

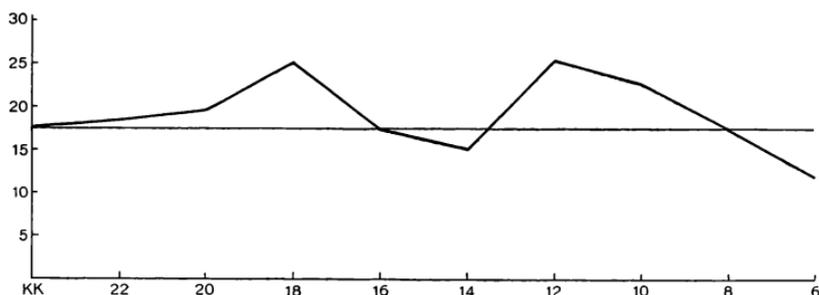


Fig. 5. Die 9tägige Mittelwertkurve aus 2 Parallelversuchen mit Chinin VII.

sehr deutlich ausgesprochen, und nach links schließt sich ein Stimulationsgebiet an, welches sein Maximum zwischen k_h 19 und 21 erreicht. Der „ordentliche“ und der „außerordentliche“ Gipfel sowie die intermediäre Senkung der Kurve sind also beim Schüttelversuch ohne Schwierigkeit nachzuweisen.

Ein ähnliches Resultat wurde mit dem (von der Fabrik weniger sorgfältig gereinigten) Chinin VII erhalten (vgl. Fig. 5).

Daß hier k_h 18 ein Maximum darstellt und auch k_h 20 noch eine Stimulation hervorruft, während zwischen k_h 16 und 12 eine absolute Depression liegt, halte ich für einen neuen sehr wichtigen Nachweis des „außerordentlichen“ Gipfels, zumal auch in dieser Serie fabriksneue Vorratsgläser, Pipetten und Objektträger verwendet wurden. Bei dem hohen Wert für k_h 12 dürfte es sich wahrscheinlich um einen einfachen „Glasfehler“ handeln. Eliminiert man ihn theoretisch, dann ist es nicht schwer sich das Zentrum der

„ordentlichen“ Erhebung als zwischen k_h 10 und 8 liegend vorzustellen; daß der von Fig. 1 und 2 her bekannte steile Hauptgipfel nicht zum Ausdruck kommt, ließe sich ohne weiteres aus dem Umstande erklären, daß die untersuchten Verdünnungsstufen hier zu weit auseinanderliegen. Sollte jedoch der Schwerpunkt der „ordentlichen“ Erhebung auf Fig. 6 tatsächlich in die Umgebung von k_h 12 fallen, dann wäre der Verdacht nahegerückt, daß man es hier mit dem Einfluß der Verunreinigungen von Chinin VII (wahrscheinlich andere Alkaloide in geringeren Konzentrationen?) zu tun hat.

Gehen wir schließlich zu einer Kritik derjenigen Chininkurven über, welche in meiner eigenen ersten Arbeit wiedergegeben sind, so sehen wir uns auf den ersten Blick scheinbar ganz fremdartigen Kurvenbildern gegenüber, die überdies untereinander verhältnismäßig gut übereinstimmen. Nichtsdestoweniger soll im Folgenden gezeigt werden, daß eine unmittelbare Zurückführung dieser Kurven auf die gesicherten Ergebnisse der Versuchsperiode 1928 unter gewissen Voraussetzungen durchaus möglich ist. Dabei sei gleich vorausgeschickt, daß die 8 Vorratslösungen, aus welchen die Objektträger beschickt wurden, bei sämtlichen Versuchsreihen — nämlich A α , β , γ und δ sowie B — in eine und dieselbe Serie von Glasflaschen (und zwar immer in der gleichen Reihenfolge) eingefüllt worden waren, so daß bezüglich vieler der regelmäßig wiederkehrenden Resultate damit gerechnet werden muß, daß bei ihrem Zustandekommen Ausscheidungen der Vorratsflaschen mitgespielt haben können; dieser „Glasfehler“ involviert meines Erachtens die allgemeinste Fehlerquelle meiner ersten Arbeit.

Bei dem Versuche die Fehler der alten Kurven zu eliminieren, beginnen wir jedoch zweckmäßig bei einer anderen besonders störenden Abweichung, nämlich bei den auffallend niedrigen Werten, welche sich in der Versuchsreihe A für 10^{-24} ergeben haben. Wie aus der ersten Arbeit ersichtlich ist, stellen sich der Anerkennung dieser Resultate Bedenken physikalischer Natur entgegen, und in der Tat konnte in der Versuchsreihe B, bei welcher daraufhin die Herstellung der Konzentrationen nach einer zweckmäßigeren Methode vorgenommen wurde, eine Verschiebung dieses Minimums nach 10^{-21} erzielt werden. Da jedoch den diesjährigen Kurven zufolge bei Verdünnungen jenseits des „außerordentlichen“ Stimulationsgebietes von k_h 18—21 echte Hemmungswirkungen offenbar überhaupt nicht vorkommen (vgl. oben S. 171/172, sowie Fig. 5), so fasse ich beide Minima, sowohl das von A als auch das bei 10^{-21} befindliche von B, als Folgeerscheinungen von Versuchsfehlern auf. Vor allem

einmal wäre bei der Versuchsreihe A an einen „Glasfehler“ der Flasche für 10^{-24} zu denken, der in B durch exogen bedingte Eigentümlichkeiten der neu hergestellten Nährlösung wegkompensiert worden sein könnte.

Doch kann die Kritik auch an einer ganz anderen Stelle einsetzen, nämlich bei den Werten, welche für die Kontrollkulturen eingezeichnet sind: Im Jahre 1927 hatte ich das Medium für die Kontrolltiere in der Weise hergestellt, daß die allgemeine Nährlösung gleich mit dem bestimmten Quantum Wasser gemischt und auf die Objektträger verteilt wurde. Während der Versuche des laufenden Jahres dagegen wurde dabei der besseren Vergleichbarkeit halber möglichst genau dasjenige Verfahren nachgeahmt, welches bei der Herstellung der eigentlichen Chinin-Versuchsmedien eingeschlagen wurde; es wurde reines Wasser durch so viel Flaschen wie bei der Herstellung der Chininlösungen pipettiert und schließlich — mit Nährlösung in der üblichen Weise gemischt — in einen normalen Vorratsfläschchen zum regelmäßigen Gebrauch aufbewahrt. Durch dieses Verfahren werden die verschiedenen Fehlerquellen, welche aus der Anwendung so vieler Glasgeräte entspringen, und welche ohne Zweifel einen nicht geringen Einfluß auf die Teilungsfrequenzen der verschiedenen Chininkulturen ausüben, künstlich in die Kontrollkulturen eingeführt, so daß sich die Wirkung der Chininkonzentrationen an und für sich viel exakter darstellt als vorher. Für die Versuchsserien des Jahres 1927, bei welchen diese Kompensation nicht vorgenommen wurde, liegt also offenbar der dringende Verdacht vor, daß die Ergebnisse der Kontrollkulturen gemeinsam verhältnismäßig zu hohe oder zu niedrige Ordinatenwerte darstellen. Nimmt man nun an, daß die Teilungsfrequenz in den Kontrollkulturen bei Anwendung der Kompensationsmaßnahmen eine etwas geringere gewesen wäre, als die Diagramme meiner ersten Arbeit angeben, dann lassen sich in der Tat die Minima bei 10^{-24} (bzw. auf B bei 10^{-21}) zwanglos zum Verschwinden bringen, und bei 10^{-21} (resp. bei 10^{-18}) hätten wir dann durchweg (analog wie bei den 1928er Versuchen) Stimulationen zu verzeichnen.

Im übrigen herrscht sichere Übereinstimmung zwischen den beiden zu vergleichenden Kurventypen nur bezüglich des toxisch bedingten Abfalls nach der Seite der höchsten Konzentrationen hin (10^{-9} und 10^{-6}), während die Resultate der mittleren Konzentrationen zum Teil merkwürdige Gegensätze aufdecken. Leider ist die Durchführung eines noch weitergehenden exakten Vergleiches von vornherein schon durch den Umstand erschwert, daß die einzelnen im

Jahre 1927 untersuchten Verdünnungsstufen so außerordentlich weit (immer um Dreierpotenzen von 10) auseinanderliegen. Wie vorsichtig man hier beim theoretischen Interpolieren sein muß, zeigt am besten das damals schon (auf S. 573) ausdrücklich kommentierte Beispiel der zu Kultur α applizierten Kurve (vgl. Fig. 2 ebenda). Hier wurde zwischen zwei Konzentrationen, welche die Teilungsfrequenz im ganzen ziemlich unbeeinflusst gelassen haben, bei einem zu ganz anderen Zwecken angeschlossenen Nebenversuch ein außerordentlich steiler Stimulationsgipfel aufgedeckt, welcher zugleich sogar das absolute Maximum der Kurve darstellt. Um einen Irrtum (Glasfehler usw.) kann es sich bei dieser Beobachtung kaum handeln. Einerseits haben sich die Kontrollkulturen der applizierten Kurve fast vollkommen genau so verhalten wie jene des Hauptversuches α , und auch die Werte für 10^{-6} stimmen für die dreitägigen Kurven praktisch sehr gut überein, während lediglich nach 5 Tagen die Kultur der applizierten Kurve derjenigen der Hauptkurve etwas vorausgeeilt ist; andererseits aber war die Teilungsfrequenz in den aufeinanderfolgenden Lösungen ($10^{-7,5}$, 10^{-8} und $10^{-8,5}$) nach 3 wie nach 5 Tagen durchwegs eine viel höhere als in den gleich alten Kulturen 10^{-6} und 10^{-9} der Hauptkurve, so daß die Zurückführung der Gipfelzacke auf einen „Glasfehler“ kaum zulässig ist.

Ein neues und ganz besonderes Interesse gewann für mich die Aufdeckung dieses zwischen 10^{-6} und 10^{-9} verborgenen Maximums der 1927er Chininkurve anlässlich der Konstruktion der gegenwärtig vorliegenden exakten Kurve des Sommers 1928. Man sieht, daß der „ordentliche“ Gipfel dieser letzten Kurve in seiner Lage (k_h 8,5) und in seinem schlanken Profil durchaus mit dem applizierten Maximum der alten Kurve von α übereinstimmt.

Dieser Nachweis bedeutet — allgemein betrachtet — eine sehr erwünschte Bestätigung der Existenz, Lage und Gestalt des „ordentlichen“ Kurvengipfels für Chinin; Fig. 2 meiner ersten Arbeit ist es, aus welcher ich die Berechtigung ableite, die Steilheit des ordentlichen Gipfels von Fig. 1 und 2 der gegenwärtigen Publikation sowie der schaumfreien Phase aus k_h 8 auf Fig. 6 nicht als Folge eines Glasfehlers, sondern als spezifische Wirkung der Konzentration k_h 8,5 aufzufassen (vgl. oben S. 165). Umgekehrt darf offenbar — um in der Besprechung meiner ersten Arbeit fortzuführen — für die Kurven $A\beta$, γ , δ und B mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß auch bei diesen Versuchen regelmäßig zwischen 10^{-6} und 10^{-9} ein schlank profiliertes „ordentliches“

Maximum zum Vorschein gekommen wäre, wenn ich damals auch die Konzentrationen 10^{-8} und $10^{-8,5}$ geprüft hätte.

Die weitere Beurteilung der alten Kurvenbilder hängt sehr davon ab, ob man die soeben gemachte Annahme eines in diesen Kurven bei $10^{-8,5}$ verborgenen ordentlichen Gipfels gelten läßt oder nicht.

Im letzten Falle wird man aus dem Verlauf der Chininkurven meiner ersten Arbeit eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Profil von Chinin VII (Fig. 5) herauslesen können; so wie bei Chinin VII ein kontinuierlicher Anstieg von k_h 6 bis zu einem Maximum bei k_h 12 stattzufinden scheint (welches auf eine dem Chinin VII beigemengte Verunreinigung zurückgeführt werden könnte), so zeigen die alten Kurven einen Anstieg von 10^{-6} bis zu einem Maximum bei 10^{-15} , woraus geschlossen werden könnte, daß das damals verwendete Chinin, welches ohne jede Kontrolle der Provenienz gekauft worden war, noch mehr verunreinigt gewesen wäre als das Chinin VII.

Wer jedoch den steil profilierten „ordentlichen“ Gipfel bei $10^{-8,5}$ als eine wesentliche Komponente der Chininkurven ansieht, wird erwarten, daß dieser Gipfel regelmäßig die Kulmination einer flacheren und breiten aber kontinuierlich zu ihm ansteigenden Erhebung der Kurve darstellt (wie das auf den Fig. 1 und 2 besonders gut zum Ausdruck kommt), und er wird geneigt sein, ein Maximum, welches sich unweit des „ordentlichen“ Gipfels erhebt und diesen etwa sogar überragt, als Zufallsprodukt von Versuchsfehlern aufzufassen. Schon bei der Kurve für Chinin VII (vgl. Fig. 5 bzw. den Text S. 173) wurde in Erwägung gezogen, daß der hohe Ordinatenwert von k_h 12 durch einen „Glasfehler“ hervorgerufen worden sein könnte. Bei den alten Chininkurven nun muß offenbar insbesondere für 10^{-15} (in geringerem Maße auch für 10^{-12}) die Vermutung zugelassen werden, daß die Entstehung des Maximums, welches sich an dieser Stelle erhebt, einfach auf einen stimulierend wirkenden „Glasfehler“ der Vorratsflasche von 10^{-15} zurückzuführen sein könnte (und daß auch 10^{-12} sowie 10^{-21} eine wesentlich schwächere aber doch analoge Beeinflussung erfahren haben). Wollen wir diese Korrekturen der alten Kurven vornehmen, dann schalten wir dabei zweckmäßig die Versuchsserie γ aus, in welcher sich das Maximum bis nach 10^{-12} ausgedehnt zu haben scheint (vgl. Fig. 4 a, Fig. 6 a, b, c und Fig. 7). Denken wir uns nun in den Kurven von α , β , δ und B die Werte für 10^{-15} sowie die von hier nach 10^{-12} bzw. 10^{-18} gezogenen Verbindungslinien einfach eliminiert, dann ergeben sich Kurvenstücke, in deren leerem Intervall (10^{-12} bis 10^{-18}) ohne

Schwierigkeit die ganze aus der diesjährigen Chininkurve bekannte intermediäre Senkung untergebracht werden könnte.

Da früheren Ausführungen zufolge als Teilungsfrequenz der Kontrollversuche ein etwas niedrigerer Wert angesetzt werden sollte als auf den alten Kurven angegeben ist, finden wir bei 10^{-21} und 10^{-18} durchweg Stimulationen (vgl. besonders Fig. 2, 3, 4, 5 und 8 der alten Arbeit), und bei 10^{-9} und 10^{-12} mittlere Werte; diese letzteren gruppieren sich insbesondere auf Fig. 2 deutlich um das „ordentliche“ Maximum, und gerade auch aus der zuverlässigen Kurve B läßt sich unschwer bei 10^{-18} die außerordentliche Stimulation und bei 10^{-12} und 10^{-9} der Sockel des ordentlichen Maximums herauslesen, während man sich zwischen beiden zwanglos die intermediäre Senkung eingeschaltet denken kann.

Indem einerseits der merkwürdige Wert für 10^{-15} , welcher sich in allen Chininkurven meiner ersten Arbeit wiederholt, dann aber in keinem der späteren Experimente reproduzieren ließ, angesichts der Versuchsanordnung von 1927 auf einen „Glasfehler“ zurückgeführt werden kann, während andererseits infolge der allzuweiten Verdünnungsintervalle bei theoretischer Eliminierung von 10^{-15} eine Lücke von 6 Zehnerpotenzen entsteht, für deren Ausfüllung keine weiteren exakten Anhaltspunkte mehr zur Verfügung stehen, so darf wohl behauptet werden, daß aus den abweichenden Ergebnissen meiner ersten Arbeit keine stichhaltigen Einwände gegen die Richtigkeit der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Chininkurve (Fig. 1 und Fig. 6) abgeleitet werden können.

Besondere Fragestellungen an Hand von Chininversuchen.

Vom deskriptiven Standpunkt aus ist nunmehr das äußere Bild der oligodynamen Wirkungsreihe des Chinins mit genügender Genauigkeit festgelegt; um nun auch für die Diskussion der theoretischen Bedeutung dieser Feststellungen den geeigneten Boden zu schaffen, schien es mir — abgesehen von der Untersuchung anderer Alkaloide — vor allem noch nötig, zwei Fragen experimentell in Angriff zu nehmen, welche sich auf Grund der bisherigen Erfahrungen besonders unmittelbar aufdrängen mußten.

I. Tatsächliche Konzentration der untersuchten Lösungen.

Dafür, ob die hochverdünnten Chininlösungen der hier mitgeteilten Versuche — besonders etwa im Bereich des außerordentlichen Maximums — tatsächlich den angegebenen Konzentrationen

entsprechen, existiert kein unmittelbares Kriterium, da ein chemischer oder physikalischer Nachweis so geringer Chininmengen gegenwärtig nicht möglich ist. Dies ist um so bedauerlicher, als Befunde, welche auf eine biologische Wirksamkeit oligodynamer Konzentrationen hindeuten, von vornherein der Frage begegnen müssen, ob die verwendeten Lösungen nicht infolge eines technischen Versehens stärker konzentriert gewesen sind, als angegeben ist. Im vorliegenden Fall nun läßt sich ein derartiger Einwand theoretisch sogar auch wirklich eingehender begründen:

Wie bekannt erniedrigen die Alkaloide die Oberflächenspannung ihrer wässrigen Lösung, was nach dem Gibbs-Thomsonschen Theorem zur Folge hat, daß die Alkaloidkonzentration an der Oberfläche stärker sein muß als im Inneren der Lösung. Da schwache Konzentrationen die Oberflächenspannung relativ viel stärker beeinflussen als die starken, so nimmt die Oberflächenadsorption mit steigender Verdünnung immer mehr zu, und dies geht so weit, daß der gelöste Stoff in ganz hohen Verdünnungsstufen praktisch wohl fast zur Gänze an den Grenzflächen des Lösungsmittels adsorbiert ist. Bei der Herstellung der Verdünnungsreihe wird also gerade im Bereich der schwächeren Konzentrationen unzweifelhaft mit der Möglichkeit zu rechnen sein, daß jedesmal bei dem Übertragen der Lösung mittels der Pipette eine unverhältnismäßig große Menge von Giftmolekülen aus der Oberfläche mitgerissen und in die nächste Vorratsflasche übertragen wird; da sich dieser Vorgang wiederholt, können aus der Oberfläche des Flüssigkeitstropfens, welcher schließlich auf den ausgehöhlten Objektträger gebracht wird, weitaus mehr Moleküle auf das untersuchte Paramäcium zur Einwirkung gelangen, als der formell angenommenen Konzentration entsprechen würde.

Diese Gründe veranlaßten mich, die Bedeutung der Oberflächenspannung bei der Herstellung von Konzentrationsreihen in einen orientierenden Vorversuch zu prüfen. Bei diesem Experiment sollte untersucht werden, ob sich eine schwache Chininlösung durch lokale Vergrößerung der Oberfläche (Schaumbildung) in eine stärker und in eine schwächer konzentrierte Fraktion trennen läßt — wobei die betreffenden Konzentrationen an Hand der oligodynamen Wirksamkeit zu prüfen waren. Der einfachste Weg wäre hierbei der, durch Zusatz von besonders stark oberflächenaktiven Stoffen möglichst viel Schaum zu erzeugen, und hierauf den schaumreichen und den schaumarmen Teil zu trennen; bei einem solchen Vorgehen bestünde jedoch die Gefahr, daß der neu eingeführte Stoff seinerseits die Reaktion der Versuchstiere spezifisch beeinflussen könnte.

Mein Versuch wurde daher einfach in der Weise vorgenommen, daß ich die 100 ccm-Flaschen mit den betreffenden Chininlösungen (des Krakauer Chinins) 5 Minuten lang kräftig schüttelte und dann den schaumhaltigen oberen Teil der Lösung sofort in eine andere vorbereitete Flasche überschüttete. Mit dem Kontrollmedium wurde analog verfahren, um einen eventuell durch das Schütteln selbst verursachten Versuchsfehler von vornherein zu kompensieren. Ich erhielt auf diesem Wege für jede Konzentration 2 Fraktionen, von denen die abgeschüttete an oberflächenaktiven, positiv adsorbierbaren Stoffen reicher sein mußte als die im Schüttelglas zurückbleibende. Es muß jedoch bemerkt werden, daß bei diesem Verfahren die Menge des entstandenen Schaumes sehr gering war. Ferner konnte man — obwohl die Menge der übertragenen Lösung immer die gleiche war — doch nicht erwarten, daß die übertragenen

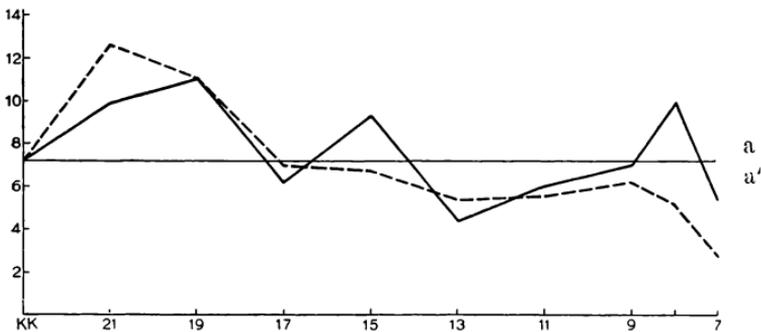


Fig. 6. Mittelwertskurven aus 2 Reihen mit dem Kr. Chinin
 a aus der inneren Lösung } nach 5 Tagen.
 a' „ „ Schaumfraktion }

Schaummengen und damit die Verstärkungen der Konzentrationen in allen oberen Fraktionen relativ gleich sein müßten. Immerhin ergab das Experiment ein Resultat, welches meine Voraussetzungen zu bestätigen scheint (vgl. Fig. 6).

Daß die allgemeine Form der Oligodynamiekurve auch hier auftritt, ist bereits bemerkt worden. Während die Fraktionierung bei einem Teil der Konzentrationen keine merklichen Unterschiede in der Wirkungsweise zur Folge hatte, zeigten sich bei einigen anderen dagegen ganz unverkennbare Differenzen. Bei k_h 21 z. B. wirkt die Schaumphase viel stärker stimulierend als die Flüssigkeitsphase, was mit der alten Beobachtung im Einklang steht, daß sich der Gipfel des außerordentlichen Stimulationsbereiches ungefähr bei k_h 19 befindet, während bei den Werten jenseits k_h 21 alsbald jede

Stimulation aufhört. Noch schöner tritt der untersuchte Effekt am anderen Ende der Kurve hervor:

Aus der Lösung k_h 7, welche an sich eine ausgesprochene Hemmung der Teilungen hervorruft, ergibt die geschüttelte Phase eine weitaus intensivere Depressionswirkung als die schaumfreie Phase (welche letztere bereits fast indifferent bleibt, wie dies von einer schwächeren Konzentration zwischen k_h 7 und 8 auch tatsächlich zu erwarten ist). Analoges gilt für die Konzentration k_h 8; die schaumfreie Phase aus dieser Lösung ist dadurch interessant, daß sie eine starke Stimulation hervorruft, welche ohne Zweifel dem steilen, ordentlichen Gipfel der Normalkurve entspricht; die tatsächlich zur Wirkung gelangende Konzentration der schaumfreien Phase ist also offenbar annähernd identisch mit der im Hauptversuch verwendeten Lösung k_h 8,5. Daß bei k_h 13 und k_h 19, also aus Konzentrationen, welche einem sehr symmetrisch gebauten Minimum bzw. Maximum der Hauptkurven entsprechen, beide Fraktionen ungefähr gleich wirken müssen, bereitet dem Verständnis keine Schwierigkeiten. Dabei ist übrigens zu erwarten, daß der Mittelwert aus je zwei solchen zusammengehörigen Fraktionen weniger extrem sein wird als derjenige Wert, welchen ihre gemeinsame ungeschüttelte Stammlösung ergeben würde; ich finde dies besonders für k_h 19 bestätigt, da einerseits die Schaumphase von k_h 21 einen höheren Wert erreicht als beide Phasen von k_h 19, und da andererseits auch die relative Stimulation gegenüber der Kontrollkultur für das k_h 19 der normalen Kurve des Krakauer Chinins sowie des Chinins VIII viel stärker ist als für die zwei Phasen des k_h 19 der Schüttelversuchskurve. Das Auseinanderweichen beider Kurven bei k_h 15 erscheint mir durchaus natürlich, da hier ganz ähnliche Verhältnisse vorliegen wie bei k_h 7 und 8; nur den niedrigen Wert der schaumfreien Phase bei k_h 17 möchte ich auf einen Versuchsfehler zurückführen, denn gerade hier wäre wohl ein besonders hoher Wert zu erwarten gewesen.

So grob das Verfahren bei dem Schüttelversuch auch gewesen sein mag, so lehren doch meines Erachtens die auf diesem Weg gewonnenen Ergebnisse, daß die Frage der Oberflächenadsorption bei der Herstellung schwächster Alkaloidkonzentrationen eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. Mag der beim Überpipettieren eintretende Fehler an sich einer geringeren Größenordnung angehören, als die Konzentrationsänderungen, welche bei der Bildung von Schaumblasen zustandekommen, so kommt doch wieder in Betracht, daß sich dieser Fehler durch die nacheinander folgenden Ver-

dünnungsschritte potenzieren muß. Jedenfalls hat man also mit der Wahrscheinlichkeit zu rechnen, daß die Paramäcien in einer bestimmten oligodynamen Lösung durch weit mehr Chinin beeinflusst werden, als nach der Zahl der Verdünnungsschritte automatisch zu folgern wäre. Dieser Einwand, welcher allgemein bei der Beurteilung der homöopathischen Verdünnungsmethodik beachtet werden muß, ist es denn auch, welcher mich bewogen hat (oben S. 161), statt der einfachen Angabe der Konzentration als Zehnerpotenz der Normallösung das weniger apodiktisch prätendierende Zeichen k_h einzuführen.

Einfluß des Lichtes auf die oligodynamen Wirkungen.

War das soeben beschriebene Experiment der wichtigsten Frage gewidmet, welche bei der Kritik meiner Beobachtungen vom technischen Standpunkte aus gestellt werden kann, so trachtete ich in dem zweiten Nebenversuch die Frage nach dem Wesen der oligodynamen Chininwirkungen in Angriff zu nehmen, und zwar zunächst lediglich mit Bezugnahme auf ein ganz spezielles Problem, welches mir auf Grund meiner früheren Erfahrungen besonders nahe liegen mußte.

Wie in meiner Arbeit (über die Chininwirkung auf die Tierzelle, Mitteilung II) ausführlich gezeigt worden ist, hängt der Effekt der Einwirkung stärkerer Konzentrationen von Chinin auf *Paramecium* weitgehend davon ab, ob der betreffende Versuch im Licht oder im Dunkeln durchgeführt wird, und zwar wurde festgestellt, daß der größte Teil der bis dahin beobachteten Versuchseffekte auf die photodynamen Eigenschaften des Chinins zurückzuführen ist. Es war also von Interesse zu erfahren, inwiefern etwa auch die Wirkungen der oligodynamen Chininkonzentrationen von dem Lichtfaktor abhängig sind. Ich habe zu diesem Behufe parallel mit dem auf Fig. 4 dargestellten Lichtversuche eine Dunkelreihe (ebenfalls mit Krakauer Chinin) angesetzt. In beiden Reihen kamen als Versuchsparamäcien selbstverständlich nur Schwesterindividuen in Betracht. Die hohlen Objektträger waren in der bereits geschilderten Weise in feuchtgehaltenen, mit einer Glasplatte dicht abgeschlossenen Schalen untergebracht. Während jedoch diese Schalen in der einen Versuchsreihe frei dem gedämpften Tageslicht des Laboratoriums ausgesetzt blieben, wurden sie im Dunkelversuch in einem Kasten eingeschlossen, welcher vorsichtshalber noch mit einem schwarzen Tuch bedeckt war. Der Kasten befand sich in demselben

Raume wie die Lichtkultur, so daß die Temperaturverhältnisse für beide Versuchsreihen ungefähr dieselben waren.

Ich möchte ausdrücklich hervorheben, daß jedes der Dunkeltiere beim Wechseln der Nährlösung bzw. beim Zählen täglich für einige Minuten dem Lichte ausgesetzt werden mußte; wenn unter solchen Bedingungen oligodyname Wirkungen beobachtet werden, so ist selbstverständlich damit noch nicht die Unabhängigkeit des betreffenden Resultates von dem Lichteinfluß erwiesen, sondern es wird immer noch damit zu rechnen sein, daß es sich um eine kurz dauernde aber nachhaltige Aktivierung des Chinins während der Beobachtung handeln könnte.

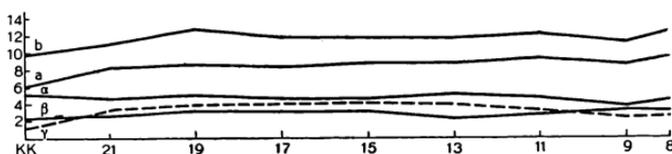


Fig. 7. Summenkurven
für den 6. Tag a
" " 8. " b
" die Tage 6 + 7 + 8 α
" " " 4 + 5 β
" " " 1 + 2 γ .

Tabelle 2.

Die Zahlen wie in Tabelle 1.

Tag	Nährl.	k _h 21	k _h 19	k _h 17	k _h 15	k _h 13	k _h 11	k _h 9	k _h 8
1.	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2.	1 1	2 2	4 4	4 4	4 4	4 4	4 4	4 4	4 4
3.	2 2	4 2	4 4	4 4	4 3'	2 4	4 4	4 4	4 3
4.	3 2	2 2	2 2	2 2	2 2	4 2	2 2	4 2	4 4
5.	2 2	2 2	2 4	4 2	4 2	2 2	4 2	2 4	2 4
6.	2 2	4 2'	4 2	2 4	2 4	2 2	2 2	4 3	3' 2
7.	2 4	2 4	2 2	2 2	2 2	4 3	2 4	2 2	2 2
8.	2 4	4 2	4 4	3' 4	4 2	2 2	4 2	2 2	2 4
9.	4 4	4 2	4 4	4 2	2 4	4 4	2 4	2 4	4 2
10.	4 4	2 2	2 4	2 4	4 2	2 3	4 2	4 2	2 4
11.	2 2	4 2	4 2	3 2	2 4				4 4
12.	2 2	2 4		3	2 2				

Die resultierenden Kurven (Fig. 7) scheinen für die Summe der ersten 6 bzw. der sämtlichen 8 Versuchstage eine zwar sehr schwache aber dennoch deutliche Stimulationswirkung sämtlicher Konzentrationen anzugeben. Die Betrachtung der speziellen Tagesgruppenkurven α , β und γ zeigt jedoch, daß eine derartige Konfiguration nur der Tagesgruppe 1—2 zukommt, und daß bei späteren Tages-

gruppen keine der verschiedenen Konzentrationen eine spezifische Wirkung (gegenüber den Kontrolllösungen) aufweist. Die charakteristische Profilierung der Kurven a und b ist also nur durch die Stimulationen der ersten Versuchstage zustande gekommen. Sehen wir von diesen Anfangsreaktionen ab, welche sehr leicht mit einer Nachwirkung der früheren Belichtung auf die eben erst ins Dunkle gebrachten Tiere in Zusammenhang gebracht werden können, dann haben sich die oligodynamen Lösungen von Chinin im Dunkeln offenbar als schlechthin unwirksam erwiesen. Bezüglich der Konsequenzen dieses Ergebnisses verweise ich auf das weiter unten folgende theoretische Kapitel.

Nachwirkungen.

Obwohl die oligodynamen Wirkungen gewisser Chininkonzentrationen so stark sind, daß durch sie die Teilungsrate von Paramäcien verdoppelt bzw. um die Hälfte vermindert werden kann, so unterscheiden sie sich doch von ganz analogen ähnlich energischen Stimulations- und Hemmungserscheinungen anderer Art durch die geringe Dauer ihrer Nachwirkungen. Wenn man, wie ich dies in meiner früheren Arbeit getan habe, die Paramäcien aus einer starken, aber nicht tödlichen Chininkonzentration in reine Nährlösung überträgt, so hält die Giftwirkung einige Tage an, und dieselbe Beobachtung machte ich auch an stimulierend wirkenden Arsensalzen. Als ich aber diesen Versuch mit Tieren wiederholte, welche sich längere Zeit unter der Einwirkung der oligodynamen Konzentrationen des Chinins befunden hatten, konnte ich mit Sicherheit feststellen, daß eine ganz geringe Stimulation höchstens in den ersten 2 Tagen zu bemerken war, und daß sich die Tiere schon vom 3. Tag angefangen ganz so verhielten, wie die Kontrollparamäcien.

Man hat offenbar zu unterscheiden zwischen einer echten Vergiftung, welche — durch tödliche bzw. gerade eben untertödliche Konzentrationen hervorgerufen — das Paramäcienwachstum teils hemmend und teils stimulierend beeinflußt, und deren schädigende Kraft sich bei Zurückführung der Paramäcien in normale Verhältnisse in einer langdauernden Nachwirkung äußert, und andererseits zwischen den äußerlich ganz ähnlichen Stimulations- und Hemmungswirkungen der oligodynamen Konzentrationen, welche nicht mit tiefergreifenden Schädigungen der Zelle verbunden sind, wie aus dem raschen Abklingen der Nachwirkung hervorgeht (und auch aus

Tabelle 3.

Tag	a	b	c	d	e	f
1.	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2.	2 2	4 2	4 4	4 4	2 2	4 3
3.	2 2	3' 4	2 4	4 3	2 2	4 4
4.	2 2	2 4	4 2	2 4	2 4	2 4
5.	4 2	4 2	2 2	4 2	4 2	2 2
6.	4 4	2 4	2 2	2 4	2 2	5 4
7.	2 2	2 2	2 4	2 2	4 4	2 2
8.	3 2	4 4	2 2	4 3	2 4	2 2
9.	2 4	2 2	2 2	2 2	4 2	2 4

a reine Nährlösung — Kontrolle

b „ „ aus k_h 19

c „ „ „ k_h 18

d „ „ „ k_h 17

e „ „ „ k_h 14

f „ „ „ k_h 8.

der Tatsache, daß sich oligodynamie Teilungshemmungen wochenlang konstant halten lassen).

Versuche mit anderen Alkaloiden.

Bei dem Versuche, außer Chinin auch noch andere Alkaloide auf ihre oligodynamie Wirksamkeit hin zu prüfen, habe ich Strychnin, Akonitin und Solanin verwendet. Strychnin kam schon deswegen in Betracht, weil ich schon in meiner ersten Arbeit eine Strychnin-kurve aufgestellt habe. Akonitin schien mir darum interessant, weil es nach TRAUBE und ONODERA eine Verstärkung der Chininwirkung verursachen soll. Die bisher genannten Alkaloide sind als besonders giftig allgemein bekannt. Als viertes Alkaloid habe ich daher noch Solanin gewählt, welches angeblich überhaupt nicht giftig wirkt, um daraus entnehmen zu können, in was für einer Beziehung die oligodynamie Wirkung zu der Giftigkeit des Stoffes steht. Das Verfahren bei der Herstellung der Lösungen war bei allen diesen Alkaloiden dasselbe wie bei dem Chinin, und auch die Wirkung auf die Teilungsfrequenz der Paramäcien wurde in analoger Weise registriert wie in den Chininversuchen.

Strychnin.

Das verwendete salpetersaure Strychnin war als sicher rein von Wm. OTT in Prag bezogen und ergab eine Kurve, die in Fig. 9 dargestellt ist.

Bevor ich jedoch diese Resultate bespreche, will ich noch über

meine früheren Versuche mit Strychnin berichten. Diese wurden mit schwefelsaurem Strychnin vorgenommen, welches in Krakau als ganz rein gekauft war, und zwar führte ich eine Versuchsserie während meines ersten Aufenthaltes in Prag durch, und eine zweite in Krakau, wo mir der Vorstand des Psychogenetischen Institutes der Jagiellonischen Universität Herr Prof. GARBOWSKI, dem ich hierfür meinen herzlichsten Dank ausspreche, in freundlicher Weise einen Arbeitsplatz und die nötigen Hilfsmittel zur Verfügung gestellt hat.

Das Ergebnis des ersten Prager Versuches liegt in Fig. 9 meiner ersten Arbeit vor, die in Krakau ermittelte Kurve ist auf Fig. 9

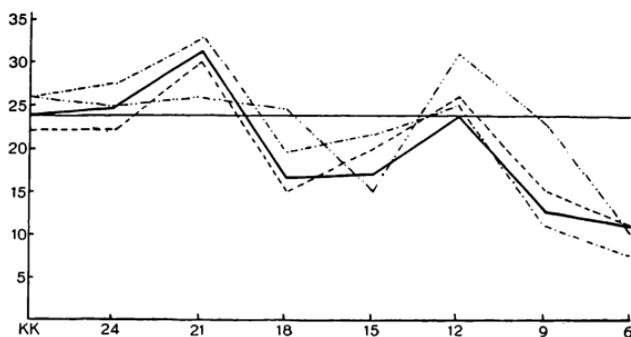


Fig. 8. Schwefelsaures Strychnin.

Die einzelnen Kurven, welche die Mittelwerte aus je 2 Parallelversuchen wiedergeben, entsprechen vier zeitlich voneinander getrennten und mit frisch hergestellten Lösungen durchgeführten Versuchen.

Die Abszisse stellt die 6 tägige Summe der täglichen Zahl der Tiere auf dem Objektträger dar.

Lage des „ordentlichen“ Maximums ist wegen der weiten Verdünnungsstufen schwer zu bestimmen. Sie scheint für die einzelnen Klone zu schwanken; nur 2 Kurven des alten Versuches und eine Kurve der Krakauer Serie geben bei k_h 12 nennenswerte absolute Stimulationen an, bei den Kurven b und c der alten Arbeit dagegen fehlt das eigentliche Maximum, welches sich sichtlich bei b links und bei c rechts von k_h 12 hätte nachweisen lassen und ähnliches ist auch für die restlichen drei Kurven der gegenwärtigen Fig. 8 anzunehmen. Die Möglichkeit, daß sich das eigentliche, „ordentliche“ Maximum so wie bei Chinin zwischen k_h 8 und k_h 9 befinden könnte, muß jedenfalls als sehr unwahrscheinlich bezeichnet werden, und man wird wohl am besten tun, k_h 12 als mittlere Lage des „ordentlichen“ Maximums gelten zu lassen.

Auf der vorliegenden Fig. 8 ist ferner noch ein „außerordent-

der vorliegenden Abhandlung wiedergegeben.

Gemeinsam ist beiden Kurven — abgesehen von der natürlichen Absenkung im Bereich der stärksten Konzentrationen — vor allem ein „ordentliches“ Maximum bei k_h 12 und eine ausgesprochene absolute Depression im Bereich von k_h 15 und 18. Die genaue

liches“ Maximum bei k_h 21 zu erkennen (dabei deutet die Konfiguration einer unter diesen Kurven an, daß der Schwerpunkt dieser Erhebung zwischen k_h 21 und 18 liegen dürfte). Dieses Maximum tritt auf dem Diagramm meiner ersten Arbeit nicht hervor, was wohl auf einen Glasfehler zurückgeführt werden kann. Ob nicht doch vielleicht die bei 10^{-24} angegebene Stimulierung dem außerordentlichen Maximum angehört, muß wohl zweifelhaft bleiben.

Es ist klar, daß sich die meisten Unsicherheiten in der Beurteilung der beiden Strychninkurven aus den zu weiten Abständen der gewählten Verdünnungsstufen ergeben. Um diesen Mangel auszugleichen, wurde der auf Fig. 9 dargestellte Versuch mit salpetersaurem Strychnin (in Abständen von je 10facher Verdünnung) vor-

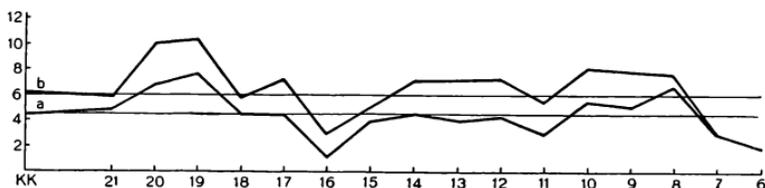


Fig. 9. Die Mittelwertskurven aus 2 Parallelreihen. Der Versuch mit salpetersaurem Strychnin
a nach 6 Tagen
b „ 8 „ .

In k_h 6 waren die Tiere am 7. Tage tot, obwohl sie sich bis dahin verhältnismäßig gut verhalten und sogar geteilt hatten.

genommen. Die Übereinstimmung mit den älteren Kurven ist nicht vollkommen, aber gerade in den wesentlichen Punkten ganz überraschend. Man beachte besonders die Lage des außerordentlichen Maximums zwischen k_h 19 und 20 (sowie seine relative Höhe gegenüber dem Kontrollwert). Die Lage des ordentlichen Gipfels scheint durch irgendeinen Glasfehler verschleiert zu sein; dem allgemeinen Kurvenverlaufe zufolge kommt jede Stelle zwischen k_h 8 und 10 in Betracht. Da auch für k_h 16 der Einwand eines Glasfehlers gemacht werden könnte, ist es fraglich, ob hier in der „intermediären Senkung“ überhaupt hemmende Konzentrationen vorgekommen sind; vielleicht liegt ein ähnlicher Fall vor, wie bei dem Krakauer Chinin (Fig. 6).

Ob die Unterschiede dieser Kurve gegenüber den früheren 2 Strychninkurven auf fremde Beimengungen eines der beiden Präparate zurückzuführen sind, oder auf den Umstand, daß es sich einmal um das schwefelsaure und das anderemal um das salpetersaure Salz handelte, ist nicht von Interesse. Wichtig ist dagegen, daß nunmehr in drei ganz verschiedenen Versuchsreihen, bei welchen

die Reproduktion eines bestimmten Glasfehlers völlig ausgeschlossen war, beide charakteristischen Maxima der Chininkurve auch bei einem zweiten Alkaloid zweifelsfrei nachgewiesen werden konnten (wobei nur der „außerordentliche“ Gipfel auf Fig. 8 der ersten Arbeit undeutlich blieb).

Akonitin.

Der nächste Versuch wurde mit Akonitin (von der Formel $C_{34}H_{47}NO_{11}$) durchgeführt. Er umfaßte drei Versuchsserien, von denen jede 2 Parallelreihen enthält. Die Kurven der Fig. 11 beziehen sich auf die Mittelwerte der einzelnen Versuchsserien. Die leichte Depression der Serien a und b bei k_h 24 kann um so eher als Zufallsprodukt angesehen werden, als die Serie c bei dieser Konzentration nicht sinkt. Die bei k_h 21 anfangende Stimulierung

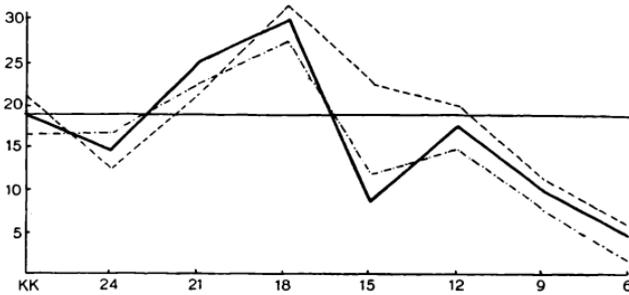


Fig. 10. Die Mittelwertskurven der 3 Akonitinserien.
Die Berechnung der Kurve wie in Fig. 8.

erreicht bei k_h 18 ihr Maximum. Nun folgt mit k_h 15 eine Abnahme der stimulierenden Wirksamkeit, welche offenbar der intermediären Senkung entspricht. Denn die relative Steigerung von a und c bei k_h 12 sowie der flache Verlauf der Kurve b zwischen den Konzentrationen k_h 15 und 12 weisen unverkennbar darauf hin, daß alle drei Kurven irgendwo im Bereiche von k_h 12 ein „ordentliches“ Maximum besitzen. Ob das letztere zwischen k_h 12 und 9 liegt, und ob es sich analog wie etwa bei Strychnin zu einer absoluten Stimulation erhebt, läßt sich angesichts der Weite der gewählten Verdünnungsschritte aus Fig. 10 nicht exakt nachweisen.

Die oligodynamen Wirkungen des Akonitins decken sich jedenfalls, soweit dies gegenwärtig beurteilt werden kann, in den wesentlichen Punkten weitgehend mit denen des Strychnins und des Chinins.

Solanin.

Obwohl mir eine Untersuchung dieses Alkaloids aus bereits besprochenen Gründen als sehr wichtig erschien, hat man dabei doch manche Nachteile in Kauf zu nehmen, welche den Wert der Resul-

tate herabzusetzen geeignet sind. So ist z. B. die Zusammensetzung dieses Alkaloids nicht genau bekannt, weiter soll Solanin ständig von einem anderen, bis jetzt unbekanntem Alkaloid verunreinigt sein, und schließlich ist die sehr geringe Löslichkeit von Solanin die Ursache dafür, daß man hier noch weniger als bei den anderen Alkaloiden weiß, mit welchen Konzentrationen man in Wirklichkeit arbeitet. Unangenehm ist ferner noch der Umstand, daß mein Versuch nur durch 6 Tage fortgesetzt werden konnte, und daß die 2 Parallelversuche nicht mehr in einer neuen Serie nachgeprüft worden sind.

Am Ende des ersten Versuchstages war überhaupt keine Wirkung zu sehen; die Tiere teilten sich sowohl in allen Solaninlösungen, wie auch in der reinen Nährlösung 1 mal. Nach 2 Tagen bestand ein Unterschied nur gegenüber der Kontrolle; in allen Solanin-

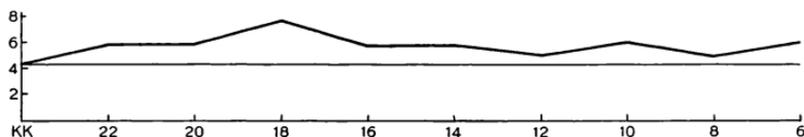


Fig. 11. Mittelwertskurve aus 2 Solaninversuchen nach 5 Tagen der Versuchsdauer.

lösungen war eine Stimulation festzustellen. Erst nach 3 und 4 Tagen differenzierte sich eine charakteristischere Kurvenlinie. Äußerlich betrachtet ist an der Kurve für die Summe der 5 Versuchstage (Fig. 11) in der Gegend des „außerordentlichen“ Gipfels eine flache Erhebung zu erkennen, die in k_h 18 kulminiert, also ganz so wie zu erwarten gewesen wäre. Auch eine Senkung gegen k_h 12 hin ist nicht zu verkennen, und daß diese Senkung keine unternormalen Werte erreicht, wäre an und für sich nichts besonderes, da uns ähnliche Kurven bereits bekannt sind. Auffälliger ist schon der Umstand, daß infolge der geringen Giftigkeit des Solanins selbst bei k_h 6 noch keine Depressionserscheinungen eintreten; es wäre jedenfalls von Interesse, auch noch stärkere Lösungen jenseits k_h 6 daraufhin durchzuprobieren, ob nicht vor den eigentlich giftigen Konzentrationen eine ausgesprochen stimulierende Konzentration liegt, welche dem bisher stets festgestellten „ordentlichen“ Kurven-gipfel entspräche. Aus der Fig. 12 läßt sich jedenfalls nicht ersehen, ob irgendein Punkt etwa in der Umgebung von k_h 10 oder k_h 6 mit einiger Wahrscheinlichkeit als der Ort dieses Maximums angenommen werden könnte. Einer eingehenderen Kritik hält jedoch auch der „außerordentliche“ Gipfel von Fig. 11 nicht stand: Vor allem fällt auf, daß die Resultate für k_h 20 und 22 von dem Ergebnis der Kontrollen gemeinsam um den gleichen Betrag ab-

weichen. Nimmt man mit Rücksicht hierauf an, daß der Wert der Kontrollen infolge eines Glas- oder Behandlungsfehlers um ungefähr 1 Teilstrich zu niedrig angegeben ist, dann haben wir eine Kurve, deren Punkte (mit Ausnahme von k_h 18) nur um geringe Beträge nach oben und unten von dem Mittelwert der Kontrollen (etwa 5,5) abweichen. Da k_h 18 alsdann vollkommen isoliert emporsteigt, liegt offenbar der Verdacht nahe, daß wir es hier mit einer zufälligen, durch einen technischen Fehler bedingten Stimulation zu tun haben. Daraus aber folgt, daß aus der Kurve, so wie sie heute in Fig. 11 vorliegt, gar kein zwingender Beweis dafür abgeleitet werden kann, daß Solanin in den untersuchten Konzentrationen überhaupt irgend eine Wirkung ausübt. Ist die Kurve so, wie sie abgebildet ist, „richtig“, dann stimmt sie in ihren wesentlichen Punkten (Lage des „außerordentlichen“ Maximums, Vorhandensein einer Senkung zwischen k_h 12 und 16) mit den bisherigen Erfahrungen genau überein, wenngleich das absolute Ausmaß der Exkursionen der Kurve nur geringfügig ist; falls dagegen die soeben vorgebrachten Einwände zu Recht bestehen, dann wäre zu folgern, daß Solanin überhaupt keine oligodynamen Wirkungen ausübt.

Tabelle 4.

Die täglich auf dem Objektträger mit Solaninlösung festgestellte Zahl der Tiere

Tag	Nährl.	k_h 22	k_h 20	k_h 18	k_h 16	k_h 14	k_h 12	k_h 10	k_h 8	k_h 6
1.	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2.	2 2	2 2	2 2	2 2	2 2	2 2	2 1	2 2	2 2	2 2
3.	2 2	4 4	2 4	4 4	2 4	4 4	4 8	2 4	2 4	4 4
4.	2 2	2 2	4 2	4 4	4 2	3 4	2 1	4 4	4 2	4 3
5.	2 2	2 2	2 2	4 4	2 4	2 2	2 2	2 4	2 2	2 2
6.	1 2	2 2	2 4	2 3	2 1	1 1	2 2	1 1	1 1	1 1

Vergleich der ermittelten Alkaloidkurven.

Auf Grund der hier vorgebrachten Versuchsergebnisse läßt sich feststellen, daß die untersuchten Alkaloide hinsichtlich ihrer oligodynamen Wirksamkeit — wenn dieselbe an dem Einfluß verschiedener Konzentrationen auf die Vermehrungsrate von Paramäcien in bakterieller Nährlösung gemessen wird — weitgehend übereinstimmen. Sehen wir von den Versuchen ab, in welchen oligodynamen Wirkungen überhaupt nicht (Dunkelversuch mit Chinin) oder nur unsicher (Solanin) zum Ausdruck gekommen sind, dann bezieht sich die erwähnte Übereinstimmung sowohl auf den absoluten Umfang des oligodynamen Wirkungsbereiches als auch darauf, wie die Stimu-

lations- und Hemmungswirkungen über die Konzentrationskette verteilt sind:

Die unterste Grenze, bei welcher noch ein Einfluß der Alkaloidlösungen nachweisbar ist, liegt ziemlich übereinstimmend bei ungefähr k_h 21 (d. h. bei jener Lösung, welche durch fortgesetzte Verdünnungsschritte so hergestellt wird, daß ihre Konzentrationelementartheoretisch berechnet den Alkaloidgehalt $n \cdot 10^{-21}$ haben sollte).

Die Profile der verglichenen Kurven zeigen sämtlich je zwei isolierte Maxima sowie eine intermediäre und eine zu den giftigen Konzentrationen hinüberleitende Senkung. Das eine der Maxima stellt sich im Kurvenbild als eine breite Erhebung dar, welche regelmäßig zwischen k_h 18 und 20 kulminiert, und welche stets einer wirklichen Stimulierung (gegenüber dem Verhalten der Kontrolltiere) entspricht. Die Konfiguration des zweiten Maximums läßt sich nicht so einfach beschreiben. Auch hier findet sich regelmäßig ein über die benachbarten Kurvenpunkte hervorragender Bogen, aber einerseits stellt sich dieser Bogen meist eben nur als eine relative Erhebung dar, indem die effektiven Maximalwerte derselben (ohne Interpolation) nur auf einem Teil der Kurven über das Niveau der Kontrollen emporsteigen, und andererseits scheint auch die Lage des Schwerpunktes dieser Erhebung (bzw. ihres Gipfels) bei den verschiedenen Alkaloiden zu schwanken, nämlich zwischen k_h 8,5 und 12.

Behufs Klärung der geschilderten Eigentümlichkeiten möchte ich von den Kurven Fig. 1 und 3 ausgehen, auf welchen gerade die Umgebung des „ordentlichen“ Maximums sehr zuverlässig profiliert erscheint. Wir sehen hier eine von links her flach ansteigende Erhebung, welche in den meisten ihrer Konzentrationen nicht gerade ausgesprochenen Stimulationen entspricht, diese Erhebung kulminiert jedoch mit einem ganz besonders hohen absoluten Stimulationswert in einem sehr schmalen Zentralgipfel. Da diese Beobachtungen durch die Kurve Fig. 2 a und b der ersten Arbeit, sowie durch die vorstehenden Fig. 6 und 4 bestätigt bzw. gestützt werden konnten und auch mit gewissen Details der obigen Fig. 12 sowie der Fig. 9 der ersten Arbeit in Übereinstimmung zu stehen scheinen, sollte man wohl annehmen dürfen, daß der „ordentliche“ Gipfel der Alkaloidkurven im allgemeinen eine ähnliche Konstellation besitzt, wie auf Fig. 3, und daß sich der vielfach beobachtete Ausfall des eigentlichen Zentralgipfels (und somit auch die geringe absolute Höhe der übrigbleibenden Kurven-erhebung) aus der Weite der untersuchten Verdünnungsstufen erklärt, zwischen welchen der schmale Zentralgipfel leicht der Feststellung entgehen kann.

Es ist in diesem Zusammenhang nicht uninteressant zu beobachten, daß die beiden Maxima auf jenen Kurven, in welchen die wichtigen Konzentrationen sämtlich erfaßt sind, ungefähr dieselbe Ordinatenhöhe erreichen. In den betreffenden Lösungen kann dabei die Teilungsintensität ganz auffällig erhöht sein; bei den Versuchsserien mit Chinin VIII und mit Krakauer Chinin beträgt die Stimulierung gegenüber den Kontrollversuchen in beiden Gipfeln ungefähr 75 Proz., beim Chinin VII 50 Proz., im Schüttelversuch und mit Prager Chinin im „außerordentlichen“ Maximum 75 Proz. gegen 30 Proz. im „ordentlichen“ (der eigentliche „ordentliche“ Gipfel ist hier wahrscheinlich nicht erfaßt worden) usf.

Der Umstand, daß der größte beobachtete Stimulationswert bei den besonders genauen Kurven des Krakauer Chinins und von Chinin VIII von beiden Kurvengipfeln gleichermaßen erreicht wird und auch sonst mehrfach vorkommt, läßt die Vermutung aufkommen, daß die betreffende Teilungsintensität der Paramäcien unter den geschilderten Versuchsbedingungen ein Maximum darstellt, welches durch Hinzufügung weiterer Stimulantien nicht mehr (oder bestenfalls nur vorübergehend) wesentlich gesteigert werden könnte.

Wenn der „ordentliche“ Gipfel in seiner Lage schwankt, so liegt es sehr nahe, dies mit der verschiedenen Giftigkeit der angewendeten Substanzen in Zusammenhang zu bringen. So ist insbesondere schwefelsaures Strychnin (Fig. 8) deutlich giftiger als salpetersaures Strychnin (Fig. 9), und es ist zu vermuten, daß dem relativ (gegen Fig. 9) stärker gesenkten rechtsseitigen Kurvenabfall der ersteren Figur auch ein weiter nach links verschobener „ordentlicher“ Gipfel entspricht.

Die überraschend konstante Lage des „außerordentlichen“ Maximums aller untersuchten Alkaloide — zwischen $k_h 18$ und $k_h 20$ — macht es wahrscheinlich, daß diese Stimulation eine unspezifische ist, daß also bei gleichzeitiger Applikation der betreffenden Konzentrationen verschiedener Alkaloide für den Effekt, welchen eine derartige Mischlösung auf Paramaecium ausübt, nur die Gesamtkonzentration sämtlicher Alkaloide zusammengenommen in Betracht kommt, und nicht die Summe der Stimulationswirkungen, welche die einzelnen Komponenten des Gemisches an und für sich ausüben würden. Eine Untersuchung dieser Frage, die ich demnächst vornehmen will, wird aus naheliegenden Gründen (vgl. den vorigen Absatz) nicht allein von optimal stimulierenden Konzentrationen ausgehen, sondern vor allem von Lösungen, deren Kurvenpunkte am aufsteigenden bzw. am absteigenden Ast des „außer-

ordentlichen“ Maximums liegen, und bei denen Veränderungen der aktiven Phase des Mediums besonders deutliche Wirkungen ergeben müssen.

Sollte die Verteilung der Stimulations- und Hemmungswirkungen längs der Konzentrationsreihe — insbesondere im Bereich des „außerordentlichen“ Maximums — tatsächlich für alle untersuchten Alkaloide unspezifisch übereinstimmen, so ist damit nicht gesagt, daß auch die Intensität dieser Wirkungen an den korrespondierenden Stellen der Kurven übereinstimmen müßte. Vor allem schwankt der absolute Wert der intermediären Senkung; in einigen Fällen entspricht sie ohne jeden Zweifel wirklich in ihrem Zentrum einer Hemmung gegenüber den Kontrollkulturen, in anderen aber macht es ganz den Eindruck, als ob hier selbst im niedrigsten Punkt immer noch eine Stimulierung bestünde, die nur eben geringer wäre als auf den Abszissen der beiden Maxima (ich vermute, daß auch diesbezüglich die Giftigkeit der verwendeten Substanz eine wichtige Rolle spielt). Noch wichtiger scheinen mir folgende Tatsachen:

Einmal zeigt der Solaninversuch, daß sich das „außerordentliche“ Maximum zwar formell bei $k_h 18$ ganz deutlich nachweisen läßt (falls es sich hier nicht überhaupt nur um einen Versuchsfehler handelt), daß aber die Stimulationsintensität hier bestenfalls nur gering ist; und was den Dunkelversuch mit Chinin anlangt, so konnten überhaupt keine spezifischen Wirkungen festgestellt werden. Die Exkursionen der supponierten unspezifischen Kurve der oligodynamen Alkaloidwirkungen sind also offenbar je nach der Art des verwendeten Alkaloides und überdies nach Maßgabe der jeweiligen Versuchsbedingungen (welche die oligodyname Aktivität desselben ohne Zweifel zu beeinflussen vermögen) bald größer, deutlicher ausgesprochen, bald geringer — bis zum Verstreichen der ganzen Kurve.

Vielleicht geht die Intensität der „außerordentlichen“ Stimulationswirkungen Hand in Hand mit der Giftigkeit des verwendeten Stoffes. Dies wird einerseits durch den Dunkelversuch wahrscheinlich gemacht (die Giftigkeit der stärkeren Chininlösungen ist im Dunkeln durch den Wegfall der photodynamen Eigenschaften des Chinins herabgemindert, wie ich 1928 zeigen konnte), andererseits kommt dem in oligodynamen Konzentrationen wenig oder gar nicht wirksamen Solanin in stärkeren Lösungen ebenfalls nur eine verhältnismäßig geringfügige Giftigkeit zu.

Daß sich die anderen Alkaloide in oligodynamen Konzentrationen ähnlich verhalten dürften wie die hier untersuchten Gifte (daß sie

also entweder überhaupt keine Kurve der Oligodynamie oder eine solche mit den zwei charakteristischen Gipfeln liefern), ist eine sehr naheliegende Vermutung, denn die Auswahl von Chinin, Strychnin, Akonitin und Solanin ist bekanntlich (vgl. Einleitung) von grob technischen Gesichtspunkten aus erfolgt und darf somit für eine allgemeinere Fragestellung als rein zufällig gelten.

Inwiefern oligodynamie Wirkungen auch noch anderen Substanzen zukommen, ist eine in vollem Fluß befindliche Frage. Es wird sich daher binnen kurzem zeigen, ob die typische Alkaloidkurve des Paramäcienversuches (mit dem „außerordentlichen“ Maximum bei k_h 19) vielleicht auch noch bei anderen Verbindungen identisch oder eventuell mit Modifikationen wiederkehrt. Jedenfalls ist zu hoffen, daß es möglich sein wird, aus der Übereinstimmung der oligodynamen Wirkungen der Alkaloide und auf Grund der bisher bekannt gewordenen gemeinsamen Eigenschaften der letzteren Rückschlüsse auf jene Vorgänge zu ziehen, welche der rätselhaften Stimulationswirkung der Konzentration k_h 19 zugrunde liegen.

Kritik der gemeinsamen Versuchsanordnung.

Die Einwände, welche gegen die Versuchsanordnung und gegen die Beobachtungsergebnisse der vorliegenden Arbeit erhoben werden könnten, sind zum Teil bereits im Text besprochen worden. Vor allem war die Möglichkeit zu diskutieren, daß die beobachteten Veränderungen der Teilungsrates vielleicht überhaupt gar nichts mit einer oligodynamen Wirkung zu tun haben, sondern einfach als Zufallsergebnisse ungenauen Vorgehens aufzufassen sind. Um diese Möglichkeit auszuschließen, habe ich die wichtigeren Versuchsserien nach Tunlichkeit wiederholt (wobei Glasgeräte, Chemikalien und Versuchstiere jedesmal vollkommen neu eingesetzt wurden). Diejenigen Eigentümlichkeiten einer Kurve, welche in derartigen Parallelversuchen übereinstimmend wiederkehren, können — wie an den betreffenden Stellen ausdrücklich dargetan wurde — nicht durch Verunreinigungen der Glasgeräte bzw. der Lösungen zustande gekommen sein, und sie dürfen offenbar auch nicht auf Teilungsvariation zurückgeführt werden.

Diese letztere Erklärungsmöglichkeit wendet LUDWIG auf die Arbeitsergebnisse JUNKERS an. LUDWIG hat JUNKERS Versuch mit Atropinum sulf. selbst nachuntersucht und behauptet, seine Vermutung, daß den „oligodynamen“ Konzentrationen keine Wirkung zukommt, bestätigt zu finden. Ich möchte jedoch hierzu bemerken, daß meines Erachtens aus LUDWIG's eigener Tabelle das Gegenteil hervor-

zugehen scheint (vgl. L. p. 648, Tab. 4 Serie IV). Den stimulierenden Einfluß der untertötlichen Potenzen nimmt auch LUDWIG an; zwischen den Konzentrationen 10^{-15} und 10^{-20} tritt jedoch eine zweite Stimulation ein, die er gar nicht berücksichtigt. Wenn man alle zu einer Konzentration gehörenden und nach der Teilungszahl berechneten Werte LUDWIG's addiert, erhält man für die 3tägigen Kulturen bei der Konzentration 10^{-17} und 10^{-19} ein Maximum, und zwar sowohl gegen die stärkeren Lösungen, welche diese Erhöhung von der anderen zwischen den Konzentrationen 10^{-3} und 10^{-8} befindlichen abtrennen, als auch gegen die Kontrolle (wo auf 4 Versuchskulturen nur 1 Tier sich 3mal teilte, die übrigen dagegen 2mal, während in der Gegend von Konzentration 10^{-15} bis 10^{-20} sich die 8-Zahl der Tiere dauernd wiederholt). Ein analoges Resultat ergibt sich auch aus den Serien I und III derselben Tabelle JUNKER's.

Wenn ich auf Grund der genannten Kriterien sowohl das Auftreten als auch die gegenseitigen Beziehungen der zwei Maxima (sowie der intermediären Senkung) mit voller Sicherheit unmittelbar auf die oligodynamische Wirksamkeit der betreffenden Alkaloide zurückführen konnte, so mußte dafür die Frage nach dem wirklichen Molekülgehalt der untersuchten Lösungen leider offen bleiben. Auf experimentellem Wege wurden deutliche Hinweise dafür beigebracht, daß die Konzentration gerade der schwächsten Lösungen wesentlich höher sein dürfte, als auf Grund des potenzierenden Herstellungsverfahrens angenommen wird. Obwohl jedoch vorderhand eine objektive Kontrolle der errechneten Daten nicht möglich ist, scheint es mir nach wie vor wünschenswert, die Kurven oligodynamischer Stoffe schon jetzt möglichst detailliert festzulegen. Denn bei der Herstellung einer Konzentrationsreihe auf potenzierendem Wege gelangt man jenseits der „bekannten“ Konzentrationen jedenfalls (wie immer die nun folgenden Verdünnungsschritte in Wirklichkeit lauten mögen) zu immer stärker verdünnten Lösungen, und wenn sich bei diesen letzteren spezifische reproduzierbare Wirkungen nachweisen lassen, werden die betreffenden Beobachtungen ohne Rücksicht auf das vorläufige Fehlen einer absoluten Konzentrationsbestimmung allemal eine theoretisch interessante und heuristisch brauchbare Bereicherung unseres Wissens darstellen. Im vorliegenden Fall ist eine spezifische Aufeinanderfolge hemmender und stimulierender Konzentrationen bei fortschreitender Verdünnung von Alkaloiden nachgewiesen worden, und es bleibt nur die absolute Ausdehnung dieses spezifischen Kurvenprofils unsicher (was aber praktisch um so weniger ins Ge-

wicht fällt, als eine andere als die potenzierende Methode zur Herstellung extrem verdünnter Alkaloidlösungen gegenwärtig nicht zur Verfügung steht).

Kausalanalytische Betrachtungen über die oligodynamische Kurve der Alkaloide.

Daß die Wirksamkeit der hier besprochenen oligodynam-aktiven Lösungen auf Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration beruhen könnte, welche die Alkaloide selbst in ihren Lösungsmitteln hervorrufen, ist wohl von vornherein auszuschließen; denn wie ich mich auch in meiner ersten Arbeit überzeugen konnte¹⁾, sind die Alkaloide in hochverdünntem Zustande praktisch vollkommen unfähig, den p_H -Wert des Mediums zu beeinflussen.

Umgekehrt ist allerdings die Alkalität der Nährlösung, mittels welcher die Versuchsmedien hergestellt werden, ohne Zweifel von ganz hervorragender Bedeutung für die einzelnen Stimulations- und Hemmungswirkungen. Wie BORESCH und TRAUBE u. ONODERA gezeigt haben, bilden die Alkaloidbasen kolloidale Lösungen, deren disperse Phase durch Zusatz von Alkali feiner zerteilt wird und so an Aktivität zunimmt. Es ist also sehr wichtig, bei Oligodynamieversuchen den p_H -Wert der Nährlösungen zu messen und anzugeben. In meinen Versuchen wurde dieser Wert mit $p_H = 7.6$ bestimmt.

Die spezifischen Wirkungen der einzelnen oligodynamischen Konzentrationen sind jedenfalls mit der größten Wahrscheinlichkeit sämtlich unmittelbar auf das gelöste Alkaloid selbst, und nicht auf eine von dem letzteren ausgehende physikalische Beeinflussung des Lösungsmittels zurückzuführen.

Es ist für die Beurteilung der oligodynamischen Eigenschaften der Alkaloide nicht unwichtig sich vor Augen zu halten, daß sich die Wirkungsintensität der aktiven (insbesondere der stimulierenden) Konzentrationen im Rahmen meiner Versuche zum Teil durch Wochen hindurch als sehr konstant erwiesen hat. Im Laufe einer Versuchsserie nimmt zwar jedesmal die mittlere Teilungsrate der gesamten Population langsam ab (vielleicht wegen der Beschränkung des Lebensraumes, oder wegen einer allmählichen Veränderung des Bakterienbestandes der Nährlösung, oder auch aus anderen Gründen); aber die relative Abweichung der Teilungsrate des einzelnen

¹⁾ Hinweis auf einen Fehler in meiner ersten Chininarbeit: Auf p. 568 soll es in der Anmerkung statt „die Chininlösungen erwiesen sich als alkalischer“ richtig heißen „als weniger alkalisch“.

Teilklon einer bestimmten Konzentration von der Teilungsrate der Kontrolltiere bleibt überraschend genau erhalten — was man besonders an der Stimulation der Maxima von Fig. 3 gegenüber den Kontrollwerten nachweisen kann.

Dazu kommt, daß die Größe der Paramäcien in den stimulierenden Lösungen keineswegs etwa verringert war, sondern im Gegenteil die Größe der Kontrollparamäcien stets auffallend übertraf. (Die entsprechenden Vergleichsmessungen wurden einerseits an Tieren vorgenommen, welche unmittelbar nach der Teilung standen, und andererseits an solchen vor der Teilung stehenden Exemplaren, welche den ersten eben merklichen Beginn der Einschnürung zeigten — beidesmal mit gleichem Gesamtergebnis.) Bei dem außerordentlichen Gipfel z. B., der uns hier am meisten interessiert, haben wir es also nicht mit einer vorübergehenden Stimulierung zu tun, sondern mit einer allgemeineren, zumindest wochenlang andauernden Erhöhung der Wachstumsrate gegenüber den Kontrolltieren.

Diese, sowie die übrigen Korrelationen zwischen dem Alkaloidgehalt und der Wachstumsrate von Paramäcium, welche im Vorstehenden zahlenmäßig festgelegt werden konnten, müssen nun — ich habe dies der Einfachheit halber absichtlich bisher unerwähnt gelassen — nicht notwendigerweise auf unmittelbare Beeinflussung der Ciliaten zurückgeführt werden, sondern man hat auch an die Möglichkeit zu denken, daß die Bakterienflora der Nährlösung in ihrer Vermehrungsintensität stimuliert bzw. gehemmt wird, und das die Änderungen der Teilungsfrequenz der Paramäcien nur indirekt durch Änderungen der Dichte des als Futter zur Verfügung stehenden Bakterienbestandes hervorgerufen werden.

Dies vorausgeschickt, wollen wir uns der Diskussion jener Gesichtspunkte zuwenden, von denen aus versucht werden kann, eine Aufklärung des zweigipfeligen Verlaufes der Oligodynamiekurve herbeizuführen.

Wäre nur eines der Maxima — beispielsweise das „ordentliche“ der Fig. 3 — vorhanden, dann würde der Kurvenverlauf an dieser Stelle nichts wesentlich Neues bedeuten. Denn, daß man in der Konzentrationsreihe eines Giftstoffes aus den stärkeren, hemmend wirkenden Lösungen in kontinuierlichen Übergang durch einen Indifferenzpunkt erst noch zu stimulierenden Konzentrationen gelangt, bevor man die schwächsten endgültig unwirksamen Lösungen erreicht, ist eine wiederholt (wenngleich nicht allgemein!) gemachte Beobachtung; auf derartige Fälle ist das ARNDT-SCHULTZ'sche „Gesetz“ anwendbar, welches heute wohl zweckmäßig dahin interpretiert wird

(SÜPELE), daß auf jeden wirksamen Reiz als Reaktion des Protoplasmas eine Stimulierung eintritt, und daß sich diese Stimulierung nur bei den schwächsten Reizen (Konzentrationen) geltend machen kann, während sie bei den stärkeren von der effektiven Schädigung (Giftwirkung) übertönt wird.

Die Kurven des großen Chininversuchs (und wir sind wohl berechtigt, auch für die übrigen Alkaloidkurven einen analogen Verlauf anzunehmen) geben nun mit voller Bestimmtheit ein Profil zu erkennen, welches man zwanglos als eine zweifache Aufeinanderfolge der ARNDT-SCHULTZ'schen Elementarkurve erklären kann. Von der Hemmung im Bereich der stärksten Konzentrationen angefangen folgt erst eine Stimulierung, dann ein Übergang zur Indifferenz, und hierauf finden wir zum zweitenmal eine Hemmung (welche wohl bereits durch einen neuen Faktor hervorgerufen ist), dann eine neue Stimulation und ein neues Abklingen zur endgültigen Wirkungslosigkeit. Hier sind offenbar zwei getrennte Faktoren im Spiel, die zu isolieren wären. Ich sehe hierfür zwei Möglichkeiten.

I. Vielleicht ist der eine Gipfel auf eine unmittelbare Stimulierung des Bakterienwachstums (welches also nur indirekt durch Verstärkung der Nahrungsaufnahme auf Paramäcien einwirken würde) zurückzuführen. So könnten beispielsweise die Paramäcien ihre eigene maximale Stimulation (nach dem ARNDT-SCHULTZ'schen „Gesetz“) bei k_h 8,5 erreichen, um von da nach links rasch indifferent zu werden, während die Bakterien ihr Optimum bei k_h 18 besäßen, von wo eine Absenkung nach links zur Indifferenz, und eine andere nach rechts zu immer ausgeprägterer Hemmung hinführt; die Paramäcienkurve wäre unter diesen Umständen im Bereich ihres eigenen Maximums als (infolge von Unterernährung) unter ihr eigentliches Niveau herabgedrückt zu betrachten, und ihr Gipfel bei k_h 18 würde sich durch die vermehrte Nahrungsaufnahme erklären.

Gegen die Ableitung der oligodynamen Reaktionen der Paramäcien von einer Beeinflussung des Bakterienwachstums lassen sich jedoch mehrere Einwände geltend machen. Ich verweise diesbezüglich auf die Arbeit SSADIKOW's, welcher die Resistenz von Bakterien gegen Strychnin untersucht und bei den meisten untersuchten Arten als außerordentlich hoch befunden hat. Ein Strychningehalt des Nährbodens von 0,5—1 Proz. wird nach SSADIKOW fast durchwegs wochenlang — wenn auch unter gewissen Schädigungserscheinungen — vertragen (*B. subtilis* und *Staphylococcus* halten sogar bis zu 5 Proz. Strychnin aus). Es ist also anzunehmen, daß die absolute Hemmung der Bakterien durch Strychnin schon bei einer viel stärkeren Kon-

zentration aufhört als etwa k_h 6 und daß dementsprechend das Maximum einer Stimulation (falls die ARNDT-SCHULTZ'sche Regel hier überhaupt Geltung hat) eher zwischen k_h 4 und 6 als zwischen k_h 8 und 12 liegen müßte, und noch viel weniger bei k_h 18 gesucht werden kann. Allerdings liefern diese Erwägungen nur Wahrscheinlichkeitsbeweise gegen eine Zurückführung eines der beiden Kurvenmaxima auf die Vermehrungsintensität der Bakterien. Gerade bei Strychnin ist zu beachten, daß man bezüglich der Giftigkeit dieses Stoffes je nach der Herkunft des Präparates die verschiedensten Erfahrungen gemacht hat; wie ja auch in der Tat die Giftwirkung der stärkeren Konzentrationen des schwefelsauren Strychnins in der ersten Prager Versuchsserie (FEILER, 1927, Fig. 9) und in dem in Krakau durchgeführten Versuch (oben Fig. 8) wesentlich größer gewesen zu sein scheint als in der oben auf Fig. 9 wiedergegebenen Serie des von OTT in Prag bezogenen salpetersauren Strychnins.

Ein anderer Einwand gegen die Begründung eines der Maxima (insbesondere des „außerordentlichen“) durch eine Stimulierung des Bakterienwachstums ließe sich aus der Beobachtung ableiten, daß laut Fig. 1—4 die relative Teilungsrate (in bezug auf die Kontrollkulturen) für jede Konzentration wochenlang ziemlich konstant bleibt. Denn bei einer Stimulierung des Bakterienwachstums müßte in der einzelnen Kultur quantitativ erst ein fortgesetztes Ansteigen und dann eine frühzeitige Abnahme der als Paramäcienfutter zur Verfügung stehenden Bakterienform eintreten, und wenn sich die Teilungsintensität der Paramäcien unter den gegebenen Umständen wirklich in enger Abhängigkeit von der Bakterienmenge befindet, müßte auch die relative Stimulierung der Paramäcien derartige temporäre Veränderungen aufweisen. Da letzteres nicht der Fall ist, glaube ich annehmen zu dürfen, daß in den Nährlösungen von vornherein viel mehr Bakterien vorhanden waren, als für die optimale Ernährung der wenigen Paramäcien nötig gewesen wäre, und daß also allfällige Stimulationen oder retrograde Veränderungen der Bakterienmenge keinen merklichen Einfluß auf das Paramäcienwachstum nehmen konnten.

Nur wenn im Nährmedium an und für sich schon verhältnismäßig wenige Bakterien vorhanden sind, muß ihr Quantum notwendigerweise für die Teilungsrate der Paramäcien maßgebend sein. Darauf deutet der Ausgang einer Versuchsserie hin, welche ich mit Chinin VIII unter Ausschaltung der gewöhnlichen Nährlösung durchgeführt habe. Die Kontrolltiere wurden in täglich gewechseltem reinem Leitungswasser gehalten, die eigentlichen Versuchstiere in

einem Leitungswasser, welches täglich frisch mit den auf gewöhnlichem Weg hergestellten Chininlösungen versetzt wurde. Ich nehme selbstverständlich an, daß sich auch im Leitungswasser Bakterien befinden, doch wahrscheinlich in einer minimalen Konzentration, welche für die Vermehrung der Paramäcien nicht genügt (s. u.). Es wurden jene Chininkonzentrationen geprüft, welche den wichtigsten Punkten der Kurve entsprechen, nämlich k_h 19, 18, 9 und 8.

Tabelle 5.

Tag	Reines Leitungswasser	k_h 19	k_h 18	k_h 9	k_h 8
1.	(1) (1)	(1) (1)	(1) (1)	(1) (1)	(1) (1)
2.	1 1	2 2	1 2	2 4	2
3.	+ + (1) (1)	2 2	1 2	2 2	4
4.	1 1	2 2	1 1	1 2	1
5.	1 1	1 2	1 1	+ 1	+
6.	+ + (1) (1)	1 3	1 +	+	
7.	1 1	+ 2	+		
8.	1 1	1			

+ tot

(1) neu angesetztes Tier.

Teilungsfrequenz und Größe der untersuchten Kontroll- und Chinintiere unterschieden sich im gleichen Sinne wie in den früheren Versuchen. Interessant ist jedoch hier der Umstand, daß sich die Kontrollexemplare überhaupt nicht teilten und regelmäßig nach 2 Tagen zugrunde gingen, während die eigentlichen Versuchstiere zum Teil in lebhafter Vermehrung begriffen waren. Offenbar mußte den letzteren genügend viel Nahrung zur Verfügung stehen, und der fragliche Unterschied könnte also sehr wohl darauf beruht haben, daß in den Chininmedien mehr Bakterien vorhanden gewesen sind als im gewöhnlichen Leitungswasser. Dieser Versuch scheint also zugunsten einer oligodynamen Stimulierung des Bakterienwachstums zu sprechen, aber leider ist in diesem Falle der Glasfehler nicht auszuschließen (vgl. insbesondere die erste Teilserie zu k_h 18), und ebenso konnte nicht bewiesen werden, daß die Menge der Bakterien in den dargebotenen Leitungswassertropfen wirklich zur Vermehrung der Paramäcien nicht ausreicht.

II. Die zweite Form, unter welcher wir uns das Zustandekommen der zweigipfeligen Oligodynamiekurve denken können, beruht auf der Möglichkeit, beide Stimulationen in einen und den-

selben Organismus verlegt zu denken. Daß die ganze zweigipfelige Kurve primär die Reaktionen der Bakterienflora darstellt und nur sekundär auf dem Umweg über das aufgenommene Futterquantum auch bei den Paramäcien zum Ausdruck kommt, ist allem Bisherigen zufolge sehr unwahrscheinlich. Die Frage hätte also zu lauten: Wie kommt es, daß Paramäcium sowohl durch $k_h 8$ als auch durch $k_h 18$ stimuliert, durch eine dazwischenliegende Konzentration aber unbeeinflußt gelassen oder gar gehemmt wird? Die Möglichkeit, daß eine physikalisch faßbare Eigenschaft des Alkaloids selbst bei fortschreitender Verdünnung zweimal einen Maximalwert annehmen könnte, ist wohl angesichts der komplizierten Zusammensetzung des Nährmediums nicht a priori auszuschließen, sie kommt aber doch praktisch hier kaum in Betracht, und es bleibt somit nur die Vermutung übrig, daß $k_h 18$ an einer anderen Stelle des Protoplasten angreift bzw. einen anderen physiologischen Vorgang beeinflußt als $k_h 8$.

In welcher Weise man sich ein derart merkwürdiges Verhältnis im besonderen vorzustellen hätte, darüber können ohne Vornahme weiterer Experimente nur vage Vermutungen ausgesprochen werden. Jedenfalls bleiben als heuristische Grundlage weiterer Untersuchungen zwei besonders aussichtsreiche Erklärungsmöglichkeiten für die Zweigipfligkeit der Alkaloidkurven übrig, nämlich einerseits die Annahme, daß stärkere Konzentrationen um $k_h 8$ nach der ARNDT-SCHULTZ'schen Regel das Bakterienwachstum stimulieren (und gleichzeitig auf das Paramäcienwachstum an sich leicht hemmend wirken), während schwächste Lösungen in analoger Weise auf Paramäcium unmittelbar stimulierend einwirken, und andererseits die Annahme, daß das Wachstum der Ciliaten auf derzeit unbekannte Weise durch $k_h 8$ und $k_h 18$ stimuliert, durch dazwischenliegende sowie durch stärkste Konzentrationen dagegen gehemmt wird.

Eine weitere experimentelle Prüfung dieser Fragen ist im Gange; ihre Resultate konnten jedoch aus äußeren Gründen nicht mehr abgewartet werden, und so stellt die vorliegende Publikation nur ein Zwischenglied meiner Untersuchungen über Oligodynamie dar.

Zusammenfassung.

Die oligodyname Wirkung von Alkaloiden im Paramäcienversuche, auf welche ich in meiner ersten Arbeit aufmerksam gemacht hatte, wurde im Vorstehenden zum erstenmal für Chinin, Strychnin, Aconitin und Solanin eingehend bewiesen und — zum Teil für Intervalle von je 10facher Verdünnung — exakt festgelegt.

Da die Alkaloidkonzentrationen, welche man mit Hilfe der potenzierenden Methodik herstellt, wahrscheinlich größer sind, als die elementare Berechnung ergibt (Schüttelversuch), können die betreffenden Zahlenangaben nur mit Vorbehalt gemacht werden. Ich setze daher den letzteren stets die Bezeichnung k_h (nach homöopathischer Methodik hergestellte Konzentration) voraus. Im übrigen drücke ich die theoretische Konzentration nicht in der herkömmlichen Weise aus, sondern — der Abkürzung halber — durch den absoluten Zahlenwert des (negativen) Exponenten derjenigen Zehnerpotenz, welche die Verdünnung gegenüber einer Normallösung des untersuchten Stoffes angibt.

Die Wirkung der verschiedenen Lösungen wurde an ihrem Einfluß auf die Teilungsrate von (in bakterieller Nährlösung befindlichen) Paramäcien gemessen. Da Teilungsintensität und Individuengröße von diesen Veränderungen gleichsinnig betroffen werden, stellen sich die aktiven Alkaloidkonzentrationen als richtige Wachstumsfaktoren dar. Insofern jedoch eine eventuelle Stimulation des Bakterienwachstums durch die betreffenden Lösungen nicht ausgeschlossen werden konnte, so hat man die Ergebnisse — streng genommen — nur als Veränderungen der Zuwachsrate an lebender Substanz in einem organischen Medium aufzufassen.

Unter diesen Voraussetzungen ist nunmehr exakt bewiesen,

- I. daß die Wirkungsfähigkeit der Alkaloide — in der geschilderten Weise untersucht — bis zu einer Konzentration von k_h 21 einschließlich geht (wobei sie als Stimulation, nicht als Hemmung endigt);
- II. daß alle untersuchten Alkaloide in dem Bereich von k_h 5—21 — falls sie nicht überhaupt wirkungslos bleiben (Dunkelversuch, Solanin) — eine weitgehend übereinstimmende Kurve liefern. Und zwar ist allen gemeinsam:
 - a) ein „außerordentliches“ Maximum der Stimulation bei k_h 18—19 (ziemlich regelmäßig mit einer Erhöhung der Teilungsintensität von Paramäcium um 75 Proz. verbunden),
 - b) ein zweites Maximum, welches allerdings nicht in allen Fällen als eine absolute Stimulation gegenüber den Kontrollen erwiesen werden konnte, zwischen k_h 8 und 12 schwankend bzw. nicht so genau lokalisierbar, wie der „außerordentliche“ Gipfel (der eigentliche Zentralgipfel dieser Kurvenerhebung ist sehr schmal und entgeht daher bei großen Verdünnungsintervallen leicht der Beobachtung),

- c) eine Senkung zwischen dem „ordentlichen“ und dem „außerordentlichen“ Maximum, welche nicht in allen Fällen einer absoluten Teilungshemmung entspricht, und
- d) der Absturz der Kurve im Bereich der stärksten Konzentrationen (unmittelbare Vergiftungserscheinungen).

Sämtliche anderen Unregelmäßigkeiten der einzelnen Alkaloidkurven außer den hier angeführten charakteristischen Wendungen konnten als Zufallsresultate erwiesen werden. Es wurde gezeigt, daß allgemein oligodyname Wirkungen vorderhand nur dann anerkannt werden dürfen, wenn sie sich bei einer Wiederholung des ersten Versuches, welche mit durchwegs neuem Glasgerät und mit vollkommen frischen Giftlösungen durchgeführt wird, bestätigen lassen. Von diesem Gesichtspunkt aus konnten die Versuche meiner ersten Untersuchung über die oligodynamen Alkaloidwirkungen (1927) einer eingehenden Kritik unterzogen werden.

Es zeigte sich, daß die oligodyname Wirksamkeit aller Konzentrationen beim Chinin durch eine einfache physikalische Milieuänderung (Dunkelheit) zum Verschwinden gebracht werden kann, und daß sie bei Solanin nur schwach — wenn überhaupt — ausgeprägt ist. Da die absolute Giftigkeit starker Konzentrationen von Chinin im Dunkeln und von Solanin sehr gering ist, scheint ein auffallender Parallelismus zwischen Giftigkeit und oligodynamer Wirksamkeit der Alkaloide zu bestehen.

Die Doppelgipfeligkeit der Normalkurve ist wahrscheinlich daraus zu erklären, daß in zwei hintereinander liegenden Regionen der Konzentrationsreihe je eine isolierte Stimulation nach dem ARNDT-SCHULTZ'schen „Gesetz“ eintritt. Unter den verschiedenen Vorstellungen, welche man sich von dem Zustandekommen dieser Wiederholung machen könnte, kommen meines Erachtens für eine künftige experimentelle Entscheidung nur zwei in Betracht: Entweder entspricht das ordentliche Maximum einer Stimulation des Bakterienwachstums (welche sekundär die Nahrungsaufnahme der Paramäcien beschleunigt), während das „außerordentliche“ Maximum auf unmittelbarer Beeinflussung des Ciliatenorganismus beruht, oder aber es kommen beide Maxima durch eine unmittelbare Reizung der Paramäcien zustande, wobei anzunehmen wäre, daß die außerordentliche Stimulation eine andere Komponente des Zellkörpers bzw. eine andere Funktion desselben betrifft als die ordentliche.

Nachtrag.

In die 1928 erschienenen Publikationen von H. JUNKER (Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 219) und von H. JUNKER u. WIEBEN (Planta Bd. 6, 1. u. 2. Mitt.) habe ich erst nach Abschluß des Manuskriptes Einblick genommen. Auf eine Kritik dieser Arbeiten bzw. auf die Beziehungen, welche sich zwischen ihren Resultaten und den meinigen ergeben, werde ich im Zusammenhang mit der demnächst zu veröfentlichenden Besprechung meiner eigenen neuen Versuche eingehen.

Literaturverzeichnis.

- BOKORNY, TH. (1925): Zellstimulation durch Basen, Zellstimulationsforschungen Bd. 1.
- DEGEN A. (1905): Untersuchungen über die kontraktile Vakuole. Bot. Zeitung Bd. 63.
- FEILER, M. (1927): Über die Chininwirkung auf die Tierzelle, I. u. II. Mitteilung. Arch. f. Protistenk. Bd. 59 u. 61.
- (1929): Über neue Versuche betreffend die oligodyname Einwirkung von Alkaloiden auf Param. caud. Zool. Anz. Bd. 80.
- HARNISCH, O. (1926): Kritische Studien über die Gewöhnung freilebender Protozoen an Gifte. Verh. d. D. zool. Gesellsch. Bd. 31.
- HÖBER (1923): Physiol. Chemie der Zelle und der Gewebe.
- KONSULOFF (1927): Die Zellstimulation und ihre Erklärung, Zellstimulationsforsch. Bd. 2.
- (1928): Die oligodyname Wirkung des destillierten und des Leitungswassers auf höhere Pflanzen. Biol. Zentralbl. Bd. 48.
- (1928): Stimulationsuntersuchungen an Reissamen. Zellstimulationsforsch. Bd. 3.
- LUDWIG, W. (1927): Die Ursachen der extremen Giftwirkung der Schwermetallionen sowie der Verunreinigungen von Wasser und Glas auf Param. aurelia. Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 6.
- POPOFF, M. (1925): Zellstimulantien und ihre theoretische Begründung. Zellstimulationsforsch. Bd. 1.
- POPOFF und PASPALLEFF, G. (1927): Stimulationsstudien an reifen Seeigelleiern. Zellstimulationsforsch. Bd. 2.
- RONA, P. u. BLOCH, E. (1921): Über die Wirkung des Chinins auf Invertase. Bioch. Zeitschr. Bd. 118.
- SEYBOLD, E. (1927): Zur Kenntnis der oligodynamen Erscheinungen. Biol. Zentralbl. Bd. 47.
- SSADIKOW, W. S. (1911): Über den Einfluß des Strychnins auf Bakterien, Zentralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitenk. Bd. 60.
- SÜPFLE, A. (1922): Über das sog. ARNDT-SCHULTZ'sche Grundgesetz. Zentralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitenk. Bd. 89.
- WALLWITZ, J. (1927): Stimulationsversuche an Spinat. Zellstimulationsforsch. Bd. 2.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Archiv für Protistenkunde](#)

Jahr/Year: 1929

Band/Volume: [67_1929](#)

Autor(en)/Author(s): Feiler Marie

Artikel/Article: [Weitere Untersuchungen über die oligodynamen Wirkungen der Alkaloide auf *Parm. naecitum caudatum* 157-204](#)