

Identifizierung Recht hat, da ich in seiner Darstellung und den Abbildungen, die er von den Verhältnissen bei *Paludina* gibt, keinen Anhaltspunkt finde für v. Brunn's Beschreibung von einer Verbindung, sowohl zwischen den Körnern untereinander sowie zwischen diesen und den Fußpunkt des Achsenfadens.

Die Bildung eines Spiralfadens um das Mittelstück herum, ist früher von Benda bei *Planorbis* beobachtet. Im Gegensatz zu dem Verhalten bei *Paludina*, nach Meves, muss hervorgehoben werden, dass die Mitochondrien bei *Enteroxenos* sich nicht direkt um den Achsenfaden lagern; aber ihr Umbildungsprodukt, der Spiralfaden wird erst außen um die Umhüllungsmembran gebildet. [19]

Über Regenerationsweisen.

(Zugleich eine vorläufige Mitteilung über Degenerationserscheinungen bei Planarien.)

Von Eugen Schultz (St. Petersburg).

Vor einem Jahre¹⁾ stellte ich in dieser Zeitschrift einen Unterschied auf zwischen Neogenie und Anastase. Wonach Neogenie in einer Neubildung von Organen und Körperteilen aus einer neuen Anlage, Anastase in einer Ausgestaltung des verletzten Organes aus dessen Resten besteht. Für die Anastase wäre die Formel „Gleiches aus Gleichem“ anwendbar, für Neogenie, wie es auf den ersten Blick scheinen könnte, nicht. Dennoch hat dieser Unterschied nur einen bedingten Charakter und lässt sich nicht bis auf das Wesen der Regeneration durchführen. Überall macht die Regeneration denselben Prozess der Entdifferenzierung und neuen Differenzierung durch. Dabei können die zum embryonalen Charakter zurückgekehrten Zellen entweder dieselbe Bildung ergeben, deren Teil sie vor Beginn der Entdifferenzierung waren — und in diesem Falle haben wir es mit Anastase zu tun (z. B. Regeneration der Muskeln bei Wirbeltieren), oder können die Zellen eine Bildung ergeben, die verschieden von derjenigen ist, die sie vor der Operation zusammensetzten — in diesem Falle haben wir eine Neogenie. Überall wo wir der Regeneration in ihrer ursprünglichen Form begegnen, haben wir es mit einer rückläufigen Entwicklung, mit einer Verjüngung der Zellen zu tun, mit einem Zurückkehren zum Ausgangsstadium und einer neuen Differenzierung, die oft in neuem Geleise verläuft. Als Rückdifferenzierung und neue Differenzierung der Zellen sah auch Strasser²⁾ die Regeneration an, doch beschränkt er diesen Prozess auf die Wundfläche, während als Antwort auf eine Verwundung eine Regeneration oft auch an von der Wundfläche entfernteren Stellen vor sich geht; in diesem Falle gemahnt eine solche Bildungsweise

1) E. Schultz, Über das Verhältnis der Regeneration zur Embryonalentwicklung und Knospung, Bd. XXII, 1902.

2) H. Strasser, „Regeneration und Entwicklung.“ Rektoratsrede. Jena 1899.

an die Regeneration durch Umordnung und Umdifferenzierung Roux' oder die Morphallaxis Morgan's. Eine solche Regeneration an von der Wunde entfernten Stellen konnte ich in einem Falle von Ösophagus beim *Phoronis* sehen¹⁾, Hescheler²⁾ bei Regeneration des Bauchmarkes von Lumbriciden, nicht zu gedenken anderer Beobachtungen, die direkt als Umordnungen gedeutet werden.

Das Faktum der Umkehr der Lebensprozesse, auf deren Möglichkeit unlängst Driesch³⁾ hinwies, hätte dann nicht nur Bedeutung in einigen Ausnahmefällen — wie bei *Clavellina* nach Driesch, bei *Dendrocoelum* nach meiner weiter unten beschriebenen Untersuchung —, aber würde überall dort stattfinden, wo wir es mit Regeneration oder vielleicht sogar mit jeglicher Art von Entwicklung zu tun haben. Auch fand Ribbert⁴⁾, dass die Zellen transplantierten Gewebe wiederum embryonalen Charakter annehmen.

Wenn wir die regenerativen Erscheinungen lokalisieren, so bieten sich uns zwei entgegengesetzte Erklärungsweisen. Nach der einen müssen wir annehmen, dass im Organismus an den Stellen, die häufigen Verletzungen ausgesetzt sind, Reservezellen mit embryonalerem Charakter liegen, die dazu bestimmt sind, das betreffende beschädigte oder entfernte Organ wieder herzustellen. Eine solche Erklärung lässt sich nur annehmen, wenn wir die Regeneration als eine durch natürliche Zuchtwahl sekundär erworbene Eigenschaft (Weismann) ansehen. Wirklich können wir in einigen Fällen, die sich der normalen Teilung und Knospung nähern, direkt auf solche Zellen hinweisen, die nur die Bedeutung von Regenerationzellen haben. Hier also, wo die Regeneration zum Vermehrungsmodus geworden ist, haben wir es natürlich mit einer sekundären Erscheinung zu tun. Überall, wo wir die Regeneration in primärer Form antreffen und, nach meiner Ansicht, noch nicht durch natürliche Zuchtwahl verändert, finden wir keine solche Reservezellen. Nach der anderen Erklärungsweise (O. Hertwig) sind alle Zellen des Organismus potentiell fähig das Ganze zu bilden, und nur die Differenzierung, d. h. die Spezialisierung hindert sie daran. Auf Grund meiner Beobachtungen kann ich in den meisten Fällen keine so weite Regenerationsfähigkeit annehmen. Nun, da nach Vejdovsky⁵⁾ auch der Widerspruch der Regene-

1) E. Schultz, „Aus dem Gebiete der Regeneration“ III. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. LXXV, 1903.

2) K. Hescheler, „Über Regeneration bei Lumbriciden“ II. Jenaische Zeitschr. f. Naturw. Bd. XXXI, 1898.

3) H. Driesch, „Studien über das Regulationsvermögen der Organismen u. Die Restitution der *Clavellina lepadiformis*.“ Arch. f. Entw.-Mech. Bd. XIV, 1902.

4) Ribbert, „Über Veränderungen transplantierten Gewebe.“ Arch. f. Entw.-Mech. Bd. VI, 1897.

5) G. Winkler, „Regeneration des Verdauungsapparates von *Rhynchelmis limosella* Hoffm.“ Sitzungsber. Böhm. Gesellsch. Wiss. Prag XII, 1902.

ration des Pharynx bei Oligochäten mit der Keimblättertheorie durch den Befund aufgehoben ist, dass auch in der Embryonalentwicklung der Pharynx sich aus dem Entoderm entwickelt, haben wir keinen einzigen Fall mehr, wo der regenerative Entwicklungsgang der Keimblättertheorie widerspräche, d. h. wo bei Regeneration das Organ aus einem anderen Keimblatte, als in der Embryonalentwicklung hervorginge. So hat wohl auch die Potenz der Zellen ihre bestimmten Grenzen und diese Grenzen sind wahrscheinlich in den meisten Fällen enger als die der Keimblätter. Diese Grenzen zu bestimmen ist eben die Aufgabe der Arbeiten über Regeneration. Meine Erklärungsweise nimmt die Mitte zwischen den Ansichten O. Hertwig's und Weismann's ein. Ich glaube, dass die Entdifferenzierung in den meisten Fällen bestimmte Grenzen hat. Von dem Grade der Entdifferenzierung hängt der Grad der Abweichung des neu gebildeten Organes vom Ausgangsgebilde ab.

Nun kann die Frage entstehen, was denn das Embryonalwerden der Zellen hervorruft. In den Fällen von Regeneration nach Verletzung könnte man an die Verletzung als Reiz, oder an das Bloßgelegtwerden der Zellen denken; aber auch weiter von der Schnittfläche liegende Zellen werden entdifferenziert. Das Entfernen selbst eines Organes könnte nur als geheimnisvolle Ursache in einigen Fällen angesehen werden. In anderen Fällen, wie im unten beschriebenen von *Dendrocoelum*, passt diese Erklärung nicht ganz. Im Falle von Entdifferenzierung von Gewebe nach Transplantation liegt jedenfalls ein ganz anderer Grund vor, den man sich vielleicht als Aufhörung des Funktionierens oder ungünstige Einflüsse erklären könnte.

Der Gang und Charakter der Entdifferenzierung und das Faktum der umgekehrten Entwicklung wird gut durch die Reduktionen illustriert, welche die Planarien im Winter erleiden und die ich verflossenes Jahr zu beobachten Gelegenheit hatte, worüber baldigst die ausführliche Arbeit erscheinen soll.

Ich hielt *Dendrocoelum lacteum* den Winter hindurch ohne Nahrung. In dieser Zeit — d. h. im Verlaufe von sechs Monaten — hatten sich diese Tiere so verkleinert, dass sie nur noch $\frac{1}{10}$ der Anfangsgröße erreichten. Die Größenabnahme geschieht infolge von Zerfall des größten Teiles der Zellen. Die Größe der Zellen selbst bleibt unverändert. In 4—6 Monaten war ein Teil der Organe ganz verschwunden. So blieb von den Kopulationsorganen nur eine Höhle zurück, die nachher gleichfalls verschwand, so dass wir zuletzt an Stelle der früheren Kopulationsorgane nur eine Gruppe Zellen finden, die sich augenscheinlich entdifferenziert haben und fähig sind, dasselbe Organ wieder zu bilden. Die Vasa efferentia schwinden gleichfalls, gleichwie auch die Ovidukte. Nur

die Geschlechtsdrüsen selbst bleiben unangegriffen, trotzdem natürlich die Geschlechtsprodukte nicht in dieser Hungerperiode reifen. Die Augen, resp. die Pigmentzellen des Auges zerfallen und das Pigment wird zerstört. Das Darmepithel degeneriert teilweise, einige Zellen gewinnen aber embryonalen Charakter. Hier sehen wir somit eine ganze Reihe umgekehrter Prozesse. Behalten wir im Auge, dass die Regeneration der Kopulationsorgane bei derselben Form mit einer Zellengruppe begann, in der darauf eine Höhlung entstand u. s. w.¹⁾, während beim Hungern die Entdifferenzierung den umgekehrten Gang machte und mit einer Höhle und endlich mit einer Zellengruppe endigte. Ähnliches können wir in betreff der Entwicklung und Entdifferenzierung der übrigen Organe sagen. Somit scheint das involvierende Organ ziemlich genau den Gang seiner Entwicklung wieder zum Anfangsstadium zurückzulegen. Mir scheint es überhaupt, dass die angeführte Beobachtung an überwinternden Planarien ziemlich ausführlich den Gang der Involution und Regeneration illustriert und dass im gegebenen Falle kein Zweifel obwalten kann, von wo jene Zellen hergekommen sind, aus welchen die Organe regenerieren.

In anderen Fällen freilich mögen die sich reduzierenden Zellen ganz zerfallen und das Organ aus anderen Zellen regenerieren, was aber an unserer Auffassung nichts ändert, da auch diese Zellen anderwärts differenziert waren und folglich sich gleichfalls entdifferenzieren mussten.

Auf dieser Beobachtung über die Umkehrbarkeit der morphogenetischen Erscheinungen fußend, scheinen mir die Formulierungen der verschiedenen Regenerationserscheinungen, die Roux, T. Morgan und Driesch vorgeschlagen haben, überflüssig und wenig scharf umschrieben.

Außer dem gewöhnlichen Gange der Regeneration, der in der Bildung einer Anlage und der Differenzierung dieser Anlage besteht, und der sich leicht unserem Begriffe von der Entdifferenzierung und neuen Differenzierung der Zellen unterordnet, hat man in letzter Zeit noch andere Regenerationsweisen unterschieden, so die Morphallaxis Morgan's, die Regeneration durch Umordnung und Umdifferenzierung (Roux) und die Postgeneration (Roux). Wir wollen etwas ausführlicher bei diesen verschiedenen Regenerationsweisen verweilen.

Eine genaue Definition des Prinzips der Morphallaxis Morgan's zu finden ist ziemlich schwer, er selbst bleibt zuletzt²⁾ bei folgender Formulierung: „Transformation of the entire piece into

1) E. Schultz, „Aus dem Gebiete der Regeneration II. Über die Regeneration bei Turbellarien.“ Zeitschr. f. wiss. Zoolog. Bd. LXXII, 1902.

2) T. Morgan, „Regeneration in the Egg, Embryo and Adult.“ Americ. Natural. Vol. XXXV, 1901.

a new form,“ gesteht aber selbst, dass diese Regenerationsart nicht scharf von der Regeneration durch Anlage und Differenzierung zu trennen ist. Andererseits verschmilzt der Begriff der Morphallaxis mit dem Begriffe der Regeneration durch Umordnung und Um-differenzierung, der von Roux eingeführt worden war. Die Beispiele, die Morgan als morphallaktische in seinem Buche: „Regeneration“ (1901) anführt, sind folgende: Wenn man einen Stentor durchschneidet, so gibt jede Hälfte durch Regeneration ein Individuum von halber Länge und proportioneller Form, d. h. das Individuum ist dünner als das Stück war, aus welchem es regenerierte. Zu ähnlichen Resultaten führten auch Experimente an *Hydra* (Nussbaum), *Tubularia* (Driesch), *Planaria* (Morgan). Diese Proportionalität der Teile will Morgan durch Verschiebung und Umgruppierung der Zellen des alten Gewebes erklären: Der nach der Operation übrig gelassene Teil wird gleichsam in eine neue Form gegossen. „Es ist in der Tat“, sagt Driesch¹⁾, „als würde zuerst die ideale Form des neuen kleinen Wurmes gebildet und das alte Material in dieselbe gegossen“.

Gleichsam als Beweis oben angeführter Ansicht erschienen die Arbeiten von Stevens²⁾ und Tasher³⁾, zweier Schülerinnen Morgan's, welche ein Wandern von Zellen zum regenerierenden Körperende der Planarie beschrieben. Aus diesen Zellen wird nach Stevens das Parenchym, das Nervensystem und sogar das äußere Körperepithel gebildet. Wenn diese Erscheinung richtig wäre, so enthielte sie bis zu einem gewissen Grade eine Bestätigung der Morphallaxis, obgleich von der Wanderung einiger Zellen bis zur Wanderung aller noch ein bedeutender Schritt ist, und nur die Wanderung aller Zellen der Erscheinung den Charakter eines Umgießens des alten Materials in eine neue Form einer — Umordnung geben könnte. Außerdem gesteht Miss Stevens, dass die Wanderung von Material bei der von ihr untersuchten *Planaria lugubris* nur unbedeutend ist. Ich persönlich konnte bei *Dendrocoelum lacteum* keine Zellenwanderungen beobachten.

Hier sind Fehler sehr leicht infolge der Schwierigkeit, die Parenchymzellen zu analysieren. Doch was am entschiedensten gegen die Beobachtung der Schülerinnen Morgan's spricht, ist der Umstand, dass diese Zellenwanderung nicht bei allen untersuchten Planarien klar beobachtet wird. So ist diese Wanderung bei *Planaria maculata* nach Miss Tasher bedeutend, bei *Planaria lugubris* nicht. Nach dem äußeren Ansehen zu urteilen, mussten wir dagegen

1) H. Driesch, Die Organischen Regulationen 1901.

2) N. Stevens, Notes on Regeneration in *Planaria lugubris*. Arch. f. Entw.-Mech. XIII, 1901.

3) H. Tasher, „The regeneration of the Pharynx in *Planaria maculata*.“ Americ. Natur XXXVI, 1902.

erwarten, dass bei allen diese Wanderung in gleichem Maße vor sich geht, da eine proportionelle Verkleinerung des Körpers, so viel ich weiß, bei allen daraufhin untersuchten Planarien beobachtet wird, sogar bei den Polycladen vorzukommen scheint und nicht nur bei der Regeneration, sondern auch beim Hungern. Wenn auch die proportionelle Verkleinerung des Körpers bei Regeneration von Planarien durch Zellenwanderung sich erklären ließe, so ist doch diese Erklärung bei *Tubularia*, wie Miss Stevens¹⁾ bewiesen hat, bei *Hydra* und vielen anderen Tieren gar nicht anwendbar.

Die Erscheinung der Morphallaxis lässt sich auf das Gesetz von der Proportionalität der Teile im Organismus zurückführen, ein Gesetz, welches allen Organismen als solchen gemeinsam ist. Die Größe der Zellen scheint für jedes Gewebe der betreffenden Art konstant zu sein und nicht von der Größe des Individuums abzuhängen²⁾. Das Gesetz von der Proportionalität der Größe der Teile im Organismus, lässt sich vielleicht auf ein Gesetz der Proportionalität der Zahl der Zellteilungen im Organismus zurückführen. Jedenfalls tritt dieses Gesetz der proportionellen Verkleinerung und Vergrößerung der Teile nicht nur in den Erscheinungen der Regeneration oder gar in einigen speziellen Fällen von Regeneration, die Morgan unter dem Namen der Morphallaxis gesammelt hat, zutage, sondern wird bei jeglicher Evolution und Involution bei beliebigem Organismus beobachtet und ist die Grundlage der (natürlich nur relativen) Beständigkeit der Art. Der eben beschriebene Fall von Hunger von *Dendrocoelum lacteum* und der proportionellen Abnahme der Körpergröße bildet einen Fall, den Morgan zur Morphallaxis rechnen müsste, obgleich keine Beschädigung und keine Regeneration vorlag.

Was die Regeneration durch Umlagerung und Umdifferenzierung betrifft, so haben wir eine Umdifferenzierung nach unserer Definition in allen Fällen von Neogenie. Roux charakterisiert die erwähnte Regenerationsweise dadurch, dass hier keine neuen Zellen gebildet werden, sondern nur die alten Zellen sich verändern; aber die Frage zu lösen, ob sich neue Zellen gebildet haben oder nicht, auf Grundlage davon, ob sich der Körper des ganzen Tieres dabei verkleinert hat oder nicht, ist eine schlechte Methode, die das Faktum einer massenhaften Zerstörung von Zellen, die ich bei *Dendrocoelum lacteum* beim Hungern beobachtete und die nach Bardeen³⁾ auch während der Regeneration geschieht, nicht in

1) N. Stevens, Regeneration in *Tubularia mesembryanthemum*. Arch. f. Entw.-Mech. XIII, 1901.

2) Sezernierende Zellen oder Zellen mit Reservestoffen werden natürlich stets in der Größe schwanken und bilden kein geeignetes Material zur Lösung der Frage über Zell- und Kerngröße.

3) G. Bardeen, Embryonic and Regenerative Development in Planarians⁶⁶. Biol. Bull. Woods Hall Vol. III, 1902.

Rechnung gezogen worden ist. Wenn wir annehmen, dass die Zahl der zerstörten Zellen groß war, so kann eine bedeutende Neubildung von Zellen vor sich gehen, welche dennoch nicht den Umfang des ganzen Tieres vergrößern wird. Was eine Umordnung betrifft, so wurde sie außer bei Planarien, wo sie sich nicht zu bewahrheiten scheint, nur noch bei Cölenteraten beschrieben. Die Arbeiten Driesch's in dieser Richtung sind bekannt. Noch unlängst haben Gast und Godlewsky¹⁾ bei *Pennaria* bei Regeneration eine Umlagerung des Cönosarks beschrieben. Aber eine Entdifferenzierung und darauffolgende Differenzierung in einer neuen Richtung ist auch in meiner Definition der Regeneration enthalten. Außerdem geschieht auch normal z. B. bei *Antennularia* (Stevens²⁾) manchenmal ein Zurückziehen und Ruhen des Cönosarks, was Gast und Godlewsky bei *Pennaria* gerade als Umlagerung zum Zwecke der Regeneration deuten.

Die Umdifferenzierung der Blastomeren bei den Experimenten mit Eiern unter Druck kann man nicht unter den Begriff der Regeneration bringen, solange die Mosaiktheorie nicht endgültig bewiesen ist. Vielleicht waren die Blastomeren noch gar nicht differenziert, so dass nichts umzudifferenzieren war. Auch die Regeneration der Blastomeren ist ein sehr fragliches Ding. Wenn die Blastomeren einander nicht vervollständigen, aber ganz selbstständige Gebilde sind, unabhängig voneinander — totipotent — wie es O. Hertwig glaubt, so wird die Regeneration des entfernten Blastomers zu einer einfachen Zellteilung des übriggelassenen, welche wir, da ja keine Entdifferenzierung und neue Differenzierung hier vorliegt, ebensowenig Regeneration nennen können, wie eine erneute Teilung einer Infusorie, nachdem sich das eine der ersten Teilungsprodukte entfernt hat.

Ob man die Wiederherstellung der Blastulaform aus einer Hemiblastula, die man gewöhnlich gleichfalls durch Umordnung erklärt, als Regeneration auffassen kann, scheint mir gleichfalls zweifelhaft. Es scheint hier gar kein bestimmt gerichteter morphogenetischer Prozess vorzuliegen und wir stoßen hier wohl nur auf eine Grundeigenschaft vieler epithelialer Gebilde, mit ihren Rändern aneinanderzustoßen und zu verwachsen. Die Verbindung der Schmittränder bei *Hydra*, bei der durchschnittenen Blastula (Driesch), welche als Regeneration durch Umordnung angesehen werden, müssten in eine Reihe mit der Verwachsung der durchschnittenen Darmränder und des äußeren Körperepithels gestellt werden. Hier haben wir noch keine Regeneration, sondern nur Wundheilung.

1) Gast und Godlewsky, Die Regulationserscheinungen bei *Pennaria cavolini*. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. XVI, 1903.

2) N. Stevens, „Regeneration in *Antennularia ramusa*. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. XV, 1902.

So kommen wir zur Postregeneration Roux'. Wenn wir aus derselben die Regeneration der Blastomeren oder der Blastula ausschließen, so haben wir es hier mit einer typischen Regeneration zu tun, wie es die Arbeit Roux' 1) selbst über die Postgeneration der Eier von *Rana* am besten lehrt. Wenn wir die morphogenetischen Erscheinungen im Ei, vor der Bildung von Organen, d. h. vor der Bildung des ersten Organes — des Archenteion, nicht als eigentliche Regenerationsprozesse ansehen, so erkennen wir in der Postgeneration eine echte Regeneration aus den Überresten der Organe der anderen Hälfte, d. h. zum Teil sogar keine Neogenie, sondern Anastase.

Ogleich ich hier nicht alle einzelnen Fälle der Regeneration durch Morphallaxis, Umdifferenzierung und Umordnung und durch Postgeneration kritisch durcharbeiten konnte, so scheint mir dennoch das Gesagte das Vorhandensein von prinzipiell ganz verschiedenen Wegen der Regeneration zweifelhaft zu machen. Nach meiner Ansicht ordnen sich alle bis jetzt beschriebenen Fälle der Formel unter, mit der wir diesen Aufsatz begannen, wonach die Regeneration auf Entdifferenzierung und neuer Differenzierung beruht.

Ist danach aber die Regeneration selbst etwas besonderes, eigenartiges. Geschieht diese rückläufige Entwicklung nur nach Verletzungen? Ist sie nicht derselbe Prozess der eintritt, sobald der Organismus in ungünstige Verhältnisse gerät. Werden nicht bei jedem Hungern Gewebe zerstört und durch wieder Embryonalwerden der Nachbargewebe ersetzt? Sehen wir nicht nach Krankheiten, wie z. B. nach Typhus, eine massenhafte Regeneration von Geweben, die zu einer Auffrischung des ganzen Organismus führen. Uns scheint die Erhaltung des Organismus, sei er einzellig oder vielzellig, nur durch beständige Auffrischung, Verjüngung durch rückläufige Entwicklung möglich. Dabei gehen wohl immer viele Zellen auf den Lauf, und da es wohl die schwächeren sind, so kann eben eine Auslese zustande kommen und ein Überleben des gesünderen, das noch die Fähigkeit hat, wieder jung zu werden.

Was freilich diese Prozesse richtet und leitet, das zu erklären übernehmen wir nicht. Mir kommen bei solichem Beginnen die Worte Pascals in den Sinn: „Il faut dire en gros: cela se fait par figure et mouvement; car cela est vrais. Mais de dire quels et composer la machine, cela est ridicule, car cela est inutile et incertain et pénible.“

1) W. Roux, „Bei Hervorbringung halber Embryonen etc.“ Virchow's Archiv Bd. CXIV, 1888.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Biologisches Zentralblatt](#)

Jahr/Year: 1904

Band/Volume: [24](#)

Autor(en)/Author(s): Schultz Eugen

Artikel/Article: [Über Regenerationsweisen. 310-317](#)