

# Untersuchungen zur Frage der Temperaturadaptation an einem chemischen Zellmodell

FRIEDRICH W. BEHMANN und HANS D. MEISSNER

*W. G. Kerckhoff-Institut der Max-Planck-Gesellschaft, Bad Nauheim*

**ABSTRACT:** Studies concerning the problem of temperature adaptation performed on a chemical model cell. Numerous results suggest that certain adaptive responses to temperature are caused by the tissue metabolism itself. In order to examine how such a deviation from the Arrhenius equation may be interpreted, oxygen consumption of a metabolic model was measured under conditions of rapidly changing temperatures. A similar adaptive behavior was found as in biological experiments. Kinetic considerations suggest that the concentration of the rate-determining component within the reaction volume increases relatively due to temperature drop and vice versa. Calculations using biological data show furthermore that the duration of such physical transient effect is relatively short. Therefore, it may be concluded that most of the biological results reported in literature represent cases of slow adaptive processes caused by changes in the metabolic system itself. According to the theory presented however, these unknown changes can be assessed by deriving the adaptation of biological metabolic rates from changes of fundamental parameters of an equivalent model cell.

## EINLEITUNG

Bereits 1937 wurde von THAUER & PETERS beobachtet, daß die Fähigkeit des Warmblüters, seine Körpertemperatur konstant zu halten, auch nach Ausschaltung der nervösen Zentren teilweise erhalten bleibt. Seitdem sind zahlreiche Untersuchungen veröffentlicht worden (Literatur bei BEHMANN & MEISSNER 1962), welche eindeutig zeigen, daß bereits der Zellstoffwechsel als solcher über ein thermisches Anpassungsvermögen verfügt. Bei dem Bemühen, den Mechanismus dieser Vorgänge aufzuklären, wurden bis heute zahlreiche Veränderungen, etwa der Fermentaktivität, des Wassergehalts, der Membrandurchlässigkeit, der Zellstruktur und anderer Parameter nachgewiesen (PRECHT 1955), doch erhebt sich erstens die Frage, welche Bedeutung diesen Veränderungen für die Anpassung zukommt, und zweitens wie sie von der Temperatur ursächlich ausgelöst werden.

Betrachten wir nur den Zellstoffwechsel als solchen, vernachlässigen also alle nervösen und hormonellen Regulationen, so können grundsätzlich zwei Gruppen unterschieden werden, nämlich 1. langsame Adaptationsvorgänge, welche mit irgendeinem Umbau des Reaktionssystems, z. B. mit einer Fermentsynthese, einhergehen. Sie beanspruchen meist mehrere Tage, erfolgen bei konstanter Zelltemperatur

und können daher nur durch eine Divergenz nichtthermischer Zustandsgrößen kontrolliert werden. Eine solche Divergenz ist aber 2. nur als Folge der schnellen Einstellvorgänge denkbar, die physikalisch aus der Temperaturabhängigkeit der Systemkonstanten, z. B. der Reaktionsgeschwindigkeit, resultieren und die mit einer Verschiebung des Fließgleichgewichtes einhergehen. Eine Analyse der Adaptationserscheinungen muß daher von den physikalischen Vorgängen ausgehen. Diese wurden bereits durch von BERTALANFFY (1940), BURTON (1939), DENBIGH et al. (1948) u. a. theoretisch eingehend untersucht und auch die Existenz eines adaptiven Verhaltens an Hand der allgemeinen Systemgleichungen nachgewiesen. Bei der Vielzahl unbekannter Parameter ist es aber im allgemeinen nicht möglich, einen biologischen Befund durch kontrollierbare Größen des mathematischen Ansatzes zu erklären. Wir versuchten daher, den Komplex der thermischen Adaptationsvorgänge zunächst auf prinzipielle Grundformen zurückzuführen und diese an Hand äquivalenter Bilanzgrößen einer quantitativen Bestimmung zugänglich zu machen.

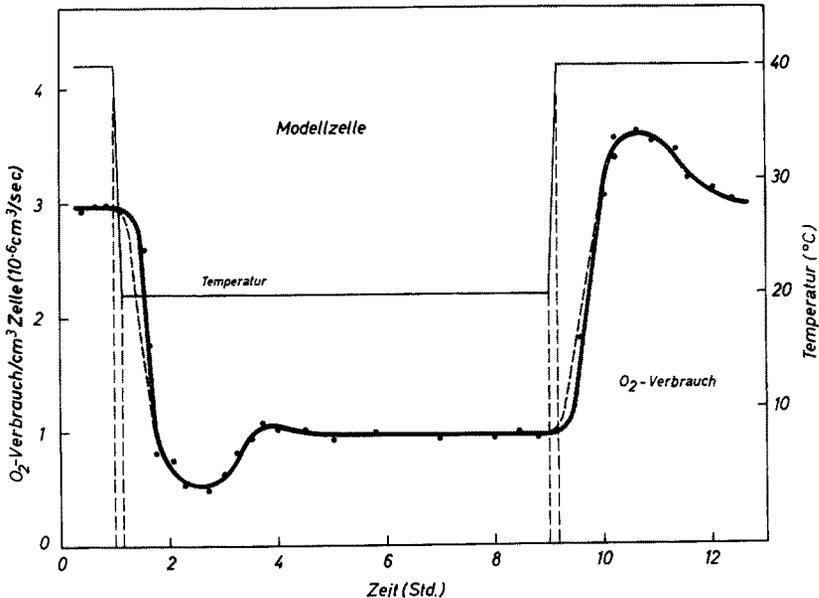


Abb. 1: Gemessener Sauerstoffverbrauch der Modellzelle bei schnellen Temperaturänderungen. Beispiel für  $\Delta\theta = 20^\circ\text{C}$ . (Nach BEHMANN & MEISSNER 1962)

## MODELLVERSUCHE

Zu diesem Zweck gingen wir von Untersuchungen an einem chemischen Zellmodell aus. Als Modellreaktion diente die Oxydation von Cystin an einem mit Eisen aktivierten stickstoffhaltigen Kohlepulver. Dieses wurde nach Angaben von WARBURG & BREFFELD (1924) hergestellt und in einer kleinen durchlöcherten Plastikkapsel untergebracht. Die Modellzelle wurde dann in eine gesättigte Cystinlösung eingelegt

und ihr Sauerstoffverbrauch bei schnellen Temperaturänderungen im Warburg-Apparat bestimmt.

Die Ergebnisse werden durch Abbildung 1 erläutert. Wie man sieht, fällt der  $O_2$ -Verbrauch der Modellzelle bei einer plötzlichen Temperatursenkung zunächst steil ab, stellt sich aber nach Durchlaufen eines Minimums wieder auf einen größeren Wert ein. Bei Erhöhung der Badtemperatur steigt der  $O_2$ -Verbrauch zunächst an, fällt aber nach Durchlaufen eines Maximums wieder ab. Der Sauerstoffverbrauch der Modellzelle zeigt also das gleiche überschießende Verhalten, wie es in zahlreichen biologischen Versuchen gefunden wurde, und entspricht – nach der von PRECHT (1955) gegebenen Einteilung – dem weitaus häufigsten Adaptationstyp 3. Demgegenüber zeigte der Sauerstoffverbrauch des dispergierten Kohlepulvers kein überschießendes Verhalten. Er folgte den Temperaturänderungen unmittelbar, war stärker von der Umgebungstemperatur abhängig und annähernd dem Sauerstoffdruck proportional ( $\sim p^{0,6}$ ). Eine Temperaturadaptation wurde also erst dann beobachtet, wenn der Katalysator in einer Zelle untergebracht war, wenn also die Reaktion durch Diffusion und Wärmeleitung beeinflusst wurde.

## THEORIE

Um diese Vorgänge theoretisch zu fassen, betrachten wir als einfachsten Fall einen homogenen plattenförmigen Reaktionsraum, in den von beiden Seiten Stoffwechselsubstanzen hineindiffundieren. Da ein überschießendes Verhalten nur dann zu erwarten ist, wenn die Reaktion von der Konzentration mindestens einer Komponente abhängig ist (BEHMANN & MEISSNER 1962, unpubl.), sei ferner ein monomolekularer Ablauf vorausgesetzt. Der Partialdruck  $p$  und die Temperatur  $\vartheta$  werden dann durch folgende Differentialgleichungen bestimmt:

$$\frac{dp}{dt} = D \frac{d^2p}{dx^2} - pk(\vartheta) \quad (1)$$

$$\frac{d\vartheta}{dt} = a \frac{d^2\vartheta}{dx^2} + ahpk(\vartheta) \quad (2)$$

( $D$  Diffusionskoeffizient,  $a$  Temperaturleitzahl,  $k(\vartheta)$  effektive Reaktionsgeschwindigkeit;  $h = \alpha w / \lambda p_n$ , wobei  $\alpha$  Bunsenscher Absorptionskoeffizient,  $w$  kalorisches Äquivalent,  $\lambda$  Wärmeleitzahl,  $p_n$  Normaldruck.) Dabei kann für kleine  $\vartheta$ , gezählt von einer willkürlich gewählten absoluten Bezugstemperatur  $T_0$ , die effektive Reaktionsgeschwindigkeit näherungsweise durch einen linearen Ausdruck ersetzt werden:

$$k(\vartheta) = k_m e^{-\frac{\mu}{RT_0}} (1 + \nu\vartheta) \quad (3)$$

( $\nu = \mu / RT_0^2$ ,  $\mu$  Aktivierungsenergie,  $R$  Gaskonstante,  $k_m$  von der Konzentration und geometrischen Struktur des Katalysators abhängiger Maximalwert der Reaktionsgeschwindigkeit.)

Eine Lösung dieser Gleichungen ist für den stationären Zustand mit guter Näherung möglich und ergibt für den auf das Zellvolumen reduzierten Substratverbrauch (Ableitung in BEHMANN & MEISSNER unpubl.):

$$q = \alpha AD \frac{P_s}{P_n} [1 + \nu \vartheta] \left[ 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n}{2n+1} \frac{(s \sqrt{A} [1 + \nu (\vartheta_s - hDP_s)])^{2n}}{(2n)! \cos(s \sqrt{A} [1 + \nu (\vartheta_s - hDP_s)])} \right] \quad (4)$$

( $p_s$  Partialdruck am äußeren Zellrand,  $\vartheta_s$  Temperatur am äußeren Zellrand,  $s$  halbe Zelldicke,  $A = (k_m/D) \exp(-\mu/RT_0)$ ). Für den instationären Zustand kann dagegen nur eine Näherungslösung für kleine  $s$  und  $\vartheta = \vartheta_s$  mitgeteilt werden. Beschränken wir uns auf den Fall, daß die Umgebungstemperatur nach einer Exponentialfunktion  $(1 - \exp(-\nu t))$  um den Betrag  $\Delta\vartheta$  geändert wird, so ergibt sich für den reduzierten Substratverbrauch folgender Ausdruck (Ableitung in BEHMANN & MEISSNER unpubl.):

$$q = \alpha AD \frac{P_s}{P_n} \left[ 1 + \nu \Delta\vartheta (1 - e^{-\nu t}) \right] \left[ 1 - \frac{1}{3} As^2 \left[ 1 + \nu \Delta\vartheta \left( 1 - e^{-\nu t} \right) \right] \right] \quad (5)$$

Gleichung 4 und 5 ist zunächst allgemein zu entnehmen, daß der Substratverbrauch bei endlicher Zellgröße nicht mehr exakt durch die chemischen Reaktionskonstanten beschrieben wird. Er ist vielmehr gegenüber der Arrheniusschen Gleichung (erste Klammer) mehr oder weniger herabgesetzt, wobei die Größe dieser Reduktion in erster Näherung dem Produkt  $As^2$  proportional ist.

## VERGLEICH VON THEORIE UND EXPERIMENT

Zur weiteren Auswertung müssen die Konstanten quantitativ bekannt sein. Da bei unserem Modell der Sauerstoff limitierend ist, kann  $\alpha \approx 0,02$  und  $D \approx 2 \cdot 10^{-5}$  cm<sup>2</sup>/sec eingesetzt werden.  $\mu$  wurde aus dem O<sub>2</sub>-Verbrauch des dispergierten Kohlepulvers zu  $\approx 17$  kcal/mol bestimmt, während die zu  $k_m$  proportionale Rechengröße  $A$  als einzige nicht unabhängig meßbare Konstante aus dem O<sub>2</sub>-Verbrauch der Zelle zu  $\approx 20$  cm<sup>-2</sup> ermittelt wurde.

Berechnet man mit diesen Werten den Sauerstoffverbrauch der Modellzelle, so zeigt dieser in Abbildung 2 das gleiche charakteristische Verhalten, wie es auch experimentell gefunden wurde. Nur die Zeitdauer der berechneten Einstellvorgänge ist kleiner als bei den gemessenen Werten. Diese Abweichung kann aber auf die aus mathematischen Gründen vernachlässigte Temperaturträchtigkeit zurückgeführt werden, so daß die gemessenen und berechneten Werte hinreichend übereinstimmen. Die Einstellvorgänge werden mithin durch die abgeleiteten Gleichungen beschrieben. Sie resul-

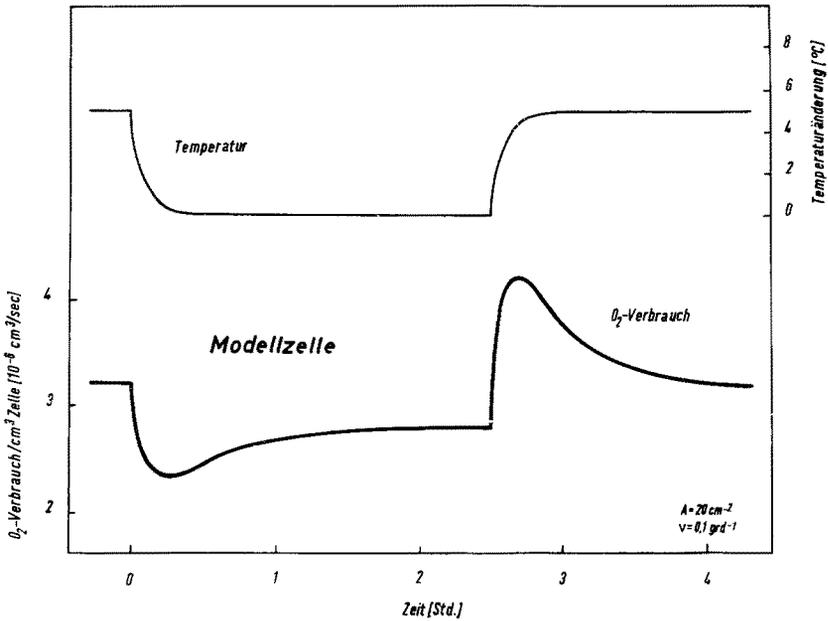


Abb. 2: Berechneter Sauerstoffverbrauch der Modellzelle bei schnellen Temperaturänderungen.  
Beispiel für  $\Delta\vartheta = 5^{\circ}\text{C}$ ,  $v = 3 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ ,  $s = 0,3 \text{ cm}$

tieren – in Übereinstimmung mit den theoretischen Betrachtungen anderer Autoren (v. BERTALANFFY 1940, BURTON 1939, DENBIGH et al. 1948) allein aus dem Vorliegen eines Fließgleichgewichts und setzen weder die Existenz komplizierter Reaktionsketten, definierter Membranen oder veränderlicher  $\mu$ -Werte voraus.

## DISKUSSION

Auf Grund der mathematischen Darstellung können die beobachteten Einstellungsvorgänge nunmehr auch anschaulich erklärt werden: Nehmen wir an, die Temperatur innerhalb der Zelle wird plötzlich gesenkt, so wird auch die Reaktionsgeschwindigkeit plötzlich erniedrigt. Die in diesem Augenblick an irgendeiner Stelle zuströmende Substratmenge wird daher nur noch teilweise umgesetzt, so daß ihr Partialdruck ansteigt und einerseits die Reaktionsgeschwindigkeit wieder vergrößert, andererseits die Substratzufuhr drosselt, bis sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat. Ebenso wird bei einer plötzlichen Temperaturerhöhung die Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit durch eine relative Senkung des Partialdruckes teilweise ausgeglichen.

Die Rechnung zeigt jedoch, daß diese Vorgänge in starkem Maße von den Systemkonstanten abhängig sind. Ihr Einfluß soll daher an Hand von zwei Beispielen erläutert werden. Betrachten wir in Abbildung 3 zunächst den stationären  $\text{O}_2$ -Verbrauch, so wird dieser gegenüber der Arrheniusschen Gleichung (dick ausgezogene Linie) herabgesetzt, und zwar um so mehr, je größer der Reaktionsraum und je höher

die Temperatur gewählt werden. Bei den gleichen chemischen Reaktionskonstanten kann daher eine verschiedene Temperaturabhängigkeit resultieren, wobei diese um so geringer ist, je größere Werte  $As^2$  annimmt. Diese zunehmende Unabhängigkeit ist aber an einen erniedrigten Umsatz pro Volumeneinheit gebunden und wird durch eine schlechtere Versorgung der inneren Zellregionen erkauft.

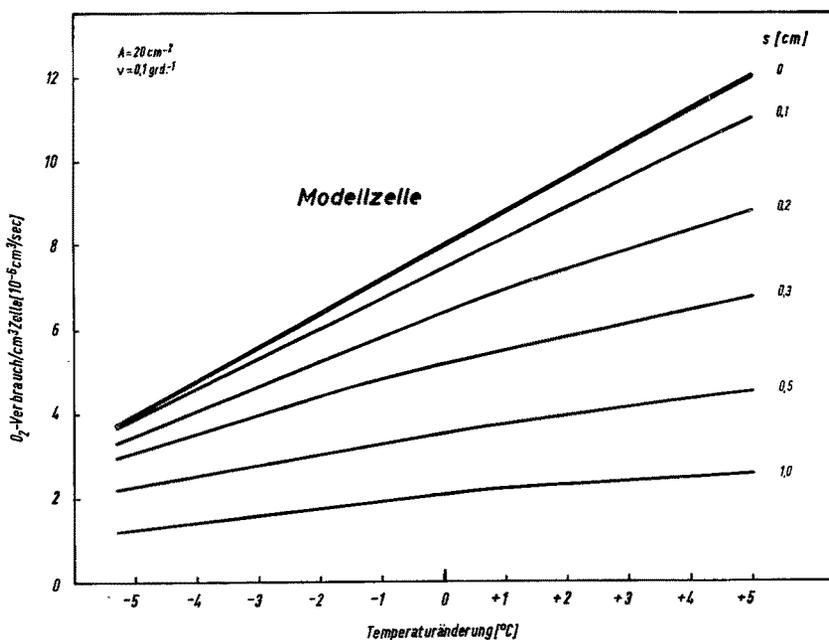


Abb. 3: Stationärer  $\text{O}_2$ -Verbrauch der Modellzelle als Funktion der Temperatur und der Zellgröße  $s$ . ( $A = 20 \text{ cm}^{-2}$ ,  $\nu = 0,1 \text{ grad}^{-1}$ )

Als zweites Beispiel ist in Abbildung 4 der Substratverbrauch für den Fall wiedergegeben, daß die Umgebungstemperatur mit verschiedener Geschwindigkeit um den gleichen Betrag gesenkt wird. Wie man sieht, wird zunächst ein deutliches Minimum durchlaufen. Dieses ist aber um so weniger ausgeprägt, je langsamer die Temperatur geändert wird, bis schließlich eine asymptotische Einstellung der neuen Gleichgewichtslage erfolgt. Diese ist aber in allen Fällen die gleiche, so daß die Stärke der überschießenden Reaktion – und zwar im Gegensatz zu den langsamen Einstellvorgängen – kein Maß für eine Temperaturanpassung darstellt. Der Extremwert wird ferner kurz vor Erreichen einer konstanten Zelltemperatur durchlaufen, so daß hierdurch eine Unterscheidung zwischen schnellen und langsamen Einstellvorgängen ermöglicht wird.

Damit dürfte das Verhalten der Modellzelle hinreichend erklärt sein, und es erhebt sich die Frage, wie weit die angestellten Betrachtungen auf biologische Verhältnisse übertragbar sind. Über die Natur der geschwindigkeitsbestimmenden Komponente ist im allgemeinen keine Aussage möglich, doch ist theoretisch nur die Annahme einer Reaktion von höherer als nullter Ordnung erforderlich, die mit großer Wahr-

scheinlichkeit immer vorliegen dürfte. Die Bedeutung einer intrazellulären Diffusion ist umstritten, doch wird der Stofftransport stets durch irgendwelche Widerstandsglieder beeinflusst werden. Die Größe des durch Diffusion versorgten Gebietes, also etwa der Radius eines Einzellers oder eines Kroghschen Gewebszylinders, ist jedoch

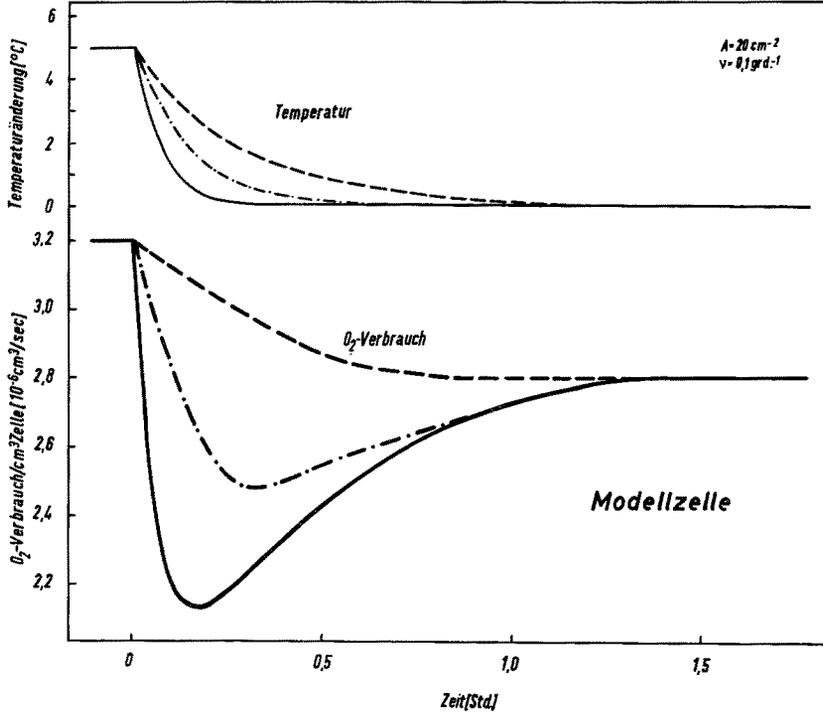


Abb. 4: Instationärer O<sub>2</sub>-Verbrauch der Modellzelle bei Senkung der Umgebungstemperatur mit verschiedener Geschwindigkeit.  $\Delta\vartheta = 5^{\circ}\text{C}$ ,  $v_1 = 5 \cdot 10^{-3}$ ,  $v_2 = 2 \cdot 10^{-3}$ ,  $v_3 = 1 \cdot 10^{-3}$  sec<sup>-1</sup>;  $A = 20 \text{ cm}^{-2}$ ,  $\dot{\nu} = 0,1 \text{ grad}^{-1}$

2–3 Zehnerpotenzen kleiner, so daß bei dem langsamen Ablauf der Cystinoxydation kein Einschwingvorgang zu erwarten wäre. Da aber die Konstante A, also der Quotient aus Reaktionsgeschwindigkeit und wirksamer Diffusionszahl, bei biologischen Zellen wesentlich größer ist und z. B. beim Pferd und beim Paramecium eine Größenordnung von  $10^5$ , bei *Sarcina lutea* sogar von  $10^7$  pro cm<sup>2</sup> erreicht, kann auch im biologischen Bereich grundsätzlich mit passiven Einschwingvorgängen gerechnet werden. Die Zeitdauer dieser Vorgänge ist jedoch relativ klein und ergibt rechnerisch Werte in der Größenordnung von Sekunden. Die meisten der bisher beobachteten Einstellvorgänge dürften daher – vielleicht mit Ausnahme der überschießenden Impulsfrequenz nervöser Organe – als langsame Adaptationsvorgänge zu deuten sein, die zwar durch eine Verschiebung des Fließgleichgewichtes ausgelöst werden, die aber in ihrem zeitlichen Ablauf durch einen Umbau des Reaktionssystems bestimmt werden.

Aber auch bei diesen langsamen Adaptationsvorgängen werden die stationären Werte im einfachsten Fall durch die gleichen Gesetze wie bei der Modellzelle be-

schrieben, nur mit dem Unterschied, daß sich die Systemparameter im Verlauf der Anpassung verändern. Betrachten wir nun noch einmal den stationären Substratverbrauch, der bei kleinen Zellen bei einem Temperaturwechsel  $\Delta\theta$  nach Ablauf der physikalischen Einstellvorgänge auftreten würden,

$$q_{\Delta\theta} = c_s k_m e^{-\frac{\mu}{RT_0}} (1 + \nu \Delta\theta) \left[ 1 - \frac{k_m s^2}{3D} e^{-\frac{\mu}{RT_0}} (1 + \nu \Delta\theta) \right] \quad (6)$$

( $c_s$  Konzentration am äußeren Zellrand), so erkennt man, daß im Prinzip nur 4 Möglichkeiten bestehen, den Stoffwechsel in der Phase der langsamen Anpassung zu beeinflussen, nämlich die äquivalenten Werte der Aktivierungsenergie  $\mu$ , der Diffusionszahl  $D$ , der Zellgröße  $s$  und der maximalen Umsatzgeschwindigkeit  $k_m$  zu verändern. In der Literatur (Zusammenstellung bei PRECHT 1955) sind nun tatsächlich zahlreiche Beispiele bekannt, in denen die Anpassung der Stoffwechselgröße durch eine entsprechende Veränderung dieser Parameter erklärt werden kann. In vielen Fällen zeigen diese aber auch ein entgegengesetztes Verhalten, was aber zunächst wenig besagt, da meist nur Einzelkomponenten untersucht werden können und von vornherein nicht zu entscheiden ist, ob diese die beobachtete Anpassung tatsächlich dominierend beeinflussen. Eine solche Entscheidung könnte aber getroffen werden, wenn es gelingt, den bilanzmäßigen Anteil der vier Grundmechanismen quantitativ abzuschätzen.

Durch geschickte Wahl der Versuchsbedingungen ist es nun prinzipiell möglich, aus der am biologischen Objekt ermittelten Stoffwechselgröße die gesuchten Systemparameter zu bestimmen. Zu diesem Zweck messen wir den Substratverbrauch, und zwar 1. für das homogenisierte Gewebe ( $s = 0$ ), und zwar a) im adaptierten Zustand ( $q_{HO}$ ), und b) nach einer schnellen Temperaturänderung ( $q_{H\Delta\theta}$ ), 2. für einen adaptierten Gewebeschnitt ( $q_{SO}$ , Dicke  $s_s < \sqrt{2 D c_s / q_{OH}}$ ), und 3. für das intakte adaptierte Gewebe ( $q_{GO}$ ). Dann stehen vier Meßwerte zur Verfügung, aus denen die gesuchten Größen nach Gleichung 6 wie folgt bestimmt werden können:

$$\mu = \frac{RT_0^2}{\Delta\theta} \left( \frac{q_{H\Delta\theta}}{q_{HO}} - 1 \right) \quad (7)$$

$$k_m = \frac{q_{HO}}{c_s} e^{\frac{\mu}{RT_0}} \quad (8)$$

$$D = \frac{(q_{HO} s_s)^2}{3c_s (q_{HO} - q_{SO})} \quad (9)$$

$$S = S_s \sqrt{\frac{q_{HO} - q_{GO}}{q_{HO} - q_{SO}}} \quad (10)$$

Werden nun diese Parameter vor Beginn und nach Ablauf eines langsamen Adaptationsvorganges ermittelt, so lassen sie die während der Anpassung erfolgten effektiven Systemveränderungen unmittelbar erkennen. Wie weit sich allerdings dieses zunächst rein theoretische Verfahren praktisch bewährt, kann zunächst nicht entschieden werden. Die mathematischen Vernachlässigungen erfordern, daß nicht zu große, nur gleichsinnige und nach Möglichkeit nur positive Temperatursprünge zur

Anwendung kommen. Das Hauptproblem wird jedoch darin bestehen, das Gewebe derart zu homogenisieren, daß nur die Temperaturabhängigkeit der chemischen Reaktionen erfaßt wird. Wenn dieses aber gelingt, ist es auf einfache Weise möglich, einen Adaptationsvorgang zuerst bilanzmäßig auf seine Grundmechanismen zurückzuführen und diese sodann mit gezielten Methoden weiter zu analysieren.

### ZUSAMMENFASSUNG

1. Der Sauerstoffverbrauch einer chemischen Modellzelle zeigt bei schnellen Temperaturänderungen das gleiche überschießende Verhalten, wie es in zahlreichen biologischen Versuchen beobachtet wurde.
2. Auf Grund kinetischer Betrachtungen kann dieses dadurch erklärt werden, daß der Partialdruck der geschwindigkeitsbestimmenden Komponente in der Wärme relativ stärker als in der Kälte gesenkt wird.
3. Dieser physikalische Einstellvorgang erfolgt jedoch relativ schnell, so daß die meisten der bisher beobachteten Adaptationsvorgänge offenbar auf einer zusätzlichen langsamen Veränderung der Systemparameter beruhen.
4. Mit Hilfe der abgeleiteten Gleichungen ist es aber möglich, auch diese langsamen Adaptationsvorgänge auf prinzipielle Grundformen zurückzuführen und diese an Hand äquivalenter Bilanzgrößen quantitativ zu erfassen.

### ZITIERTE LITERATUR

- BEHMANN, F. W. & MEISSNER, H. D., 1962. Zur nichtzentralen Temperaturadaptation des Gewebstoffwechsels I. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **276**, 82–88.  
 — unpubliziert. Zur nichtzentralen Temperaturadaptation des Gewebstoffwechsels II. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* (im Druck).
- BERTALANFFY, L. V., 1940. Der Organismus als physikalisches System betrachtet. *Naturwissenschaften* **28**, 521–531.
- BURTON, A. C., 1939. The properties of the steady state compared to those of equilibrium as shown in characteristic biological behavior. *J. cell. comp. Physiol.* **14**, 327–349.
- DENBIGH, K. G., HICKS, M. & PAGE, F. M., 1948. The kinetics of open reaction systems. *Trans. Faraday Soc.* **44**, 479–494.
- PRECHT, H., 1955. In: PRECHT, H., CHRISTOPHERSEN, J. & HENSEL, H., 1955. Temperatur und Leben. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 514 pp.
- THAUER, R. & PETERS, G., 1937. Wärmeregulation nach operativer Ausschaltung des „Wärmereizentrums“. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **239**, 483–514.
- WARBURG, O. & BREFELD, W., 1924. Über die Aktivierung stickstoffhaltiger Kohlen durch Eisen. *Biochem.* **145**, 461–480.

### *Diskussion im Anschluß an den Vortrag BEHMANN & MEISSNER*

GRAINGER: The remarkable feature of Dr. BEHMANN's simple model is the long duration of the overshoot. I was not able in my simple catalase model (1960; *Z. wiss. Zool.*) to produce an overshoot which lasted more than a few minutes. Did you observe "false start" in any of your experiments?

BEHMANN: No. I have never seen this. It should be possible to produce this curve in my model theoretically.