an entzündeten Geweben angestellt zu haben. Meine obigen Beobachtungen verleihen dieser Hypothese keine Stütze.

Erklärung der Abbildungen.

- Fig. 1. Optischer Längsschnitt eines Blutcapillargefäßes des Froschlarvenschwanzes.
 Fig. 2. Dasselbe Blutcapillargefäß nach der elektrischen Reizung.
 Fig. 3. Dasselbe Blutcapillargefäß nach einer Weile von Ruhe.
 Fig. 4. Wiederholte Reizung desselben Blutcapillargefäßes.
 Fig. 5. Blutcapillargefäß des Froschlarvenschwanzes.
 Fig. 6. Dasselbe Blutcapillargefäß während der elektrischen Reizung.
 Fig. 7. 9. 11. Lymphcapillargefäße des Froschlarvenschwanzes.
 Fig. 8. 10. 12. Dieselben Lymphcapillargefäße nach der elektrischen Reizung.
 Fig. 13. 15. Blutcapillaren der Nickhaut des Frosches.
 Fig. 14. 16. Dieselben Blutcapillargefäße nach der elektrischen Reizung.
 Fig. 17. 18. Fixirte Bindegewebszellen des Froschlarvenschwanzes in Ruhezustand.
 Fig. 19. 20. 21. Dieselben Bindegewebszellen nach der elektrischen Reizung.
 Fig. 22. Blutcapillargefäß der Nickhaut des Frosches.
 Fig. 23. Dasselbe Blutcapillargefäß nach der elektrischen Reizung.

Ueber die Wirkung des Ammoniak auf den thierischen Organismus.

Von

O. Funke in Verbindung mit **A. Deahna**.

(Aus dem physiologischen Institut zu Freiburg i. B.)

Die Wirkung des caustischen Ammoniaks auf den thierischen Organismus und seine einzelnen Apparate ist noch so wenig befriedigend und erschöpfend aufgeklärt, dass es mir der Mühe werth erschien, dieselbe einer erneuten gründlichen Untersuchung in toxiologischer und physiologischer Beziehung zu unterwerfen. So bekannt die heftige allgemeine Wirkung dieses Giftes und die intensiven

localen Veränderungen und Reactionen, welche es von verschiedenen Applicationsstellen aus hervorruft, so zahlreiche fleissige Studien vom Standpunkt der Urämiefrage aus dem offenbar seinem eigenen Verhalten nahe verwandten Verhalten seines Carbonats gegen den Organismus von Frerichs und seinen Nachfolgern gewidmet worden sind, so ungenügend ist zur Zeit noch die allgemeine Giftwirkung in ihre Elemente, d. h. in erwiesene und physiologisch erklärte Beziehungen des Giftes zu seinen einzelnen Angriffspunkten aufgelöst, nicht einmal die wesentliche Ursache des raschen Todes nach der Application relativ geringer Ammoniakmengen auf Schleimhäute oder in's Blut sicher eruiert. Allerdings ist die Anwendung präziser physiologischer Experimentalmethoden, deren Einführung die moderne Toxicologie ihren ausserordentlichen Aufschwung verdankt, auch dem Ammoniak in einzelnen Beziehungen zu Gute gekommen, aber eben nur in einzelnen Beziehungen und hat selbst in diesen nicht überall zu unzweideutigen Ergebnissen geführt. So ist das Verhalten des Ammoniaks zum Blute im Allgemeinen, und zu den Blutkörperchen und dem Hämoglobin insbesondere sorgfältig studirt worden, so ist durch eine treffliche Arbeit von Knoll die erregende Einwirkung desselben auf die Enden der Vagusfasern in den Luftwegen unterhalb des Kehlkopfs, und zwar sowohl auf diejenigen, welche reflectorisch die Inspiration, als diejenigen, welche die Expiration beeinflussen, klargelegt worden. Allein ich brauche auf der anderen Seite nur an die Widersprüche zu erinnern, welche trotz vielseitiger Experimentalbehandlung und Discussion noch über die physiologische Grundfrage, ob das Ammoniak für die peripherischen Nervenfasern im Verlauf ein Reizmittel sei, und über seinen Einfluss auf die Erregbarkeit derselben herrschen. Ich halte wenigstens den über die erste Frage zwischen Kühne und mir entsponnenen Streit für durchaus nicht gegen mich entschieden. Nicht allein, dass ich selbst bei häufiger Wiederholung meiner früheren Versuche, trotz objectivster Prüfung keine Veranlassung gefunden habe, meine Behauptung, dass das Ammoniak ein wenn auch schwaches Reizmittel für die peripherischen motorischen Nerven sei, fallen zu lassen, es haben sich auch andere Stimmen, zum Theil allerdings mit gewissen Reservationen, zu Gunsten meiner Ansicht erhoben, und jedenfalls ist noch immer Angesichts der heftigen erregenden Wirkung des Ammoniaks auf sensible Nerven und nervöse Centralapparate, sowie seiner chemischen Stellung zu den fixen Alkalien, welche zu den

intensivsten allgemeinen Nervenreizen zählen, eine vollkommene Reactionslosigkeit der motorischen Nerven gegen dasselbe a priori äusserst unwahrscheinlich. Es war demnach ebensowohl die Hoffnung, neues Material zur Klärung der Widersprüche in dieser speciellen Frage zu gewinnen, als die Aussicht, die Erkenntniss aller übrigen Beziehungen des Ammoniaks zum thierischen Organismus fördern zu können, welche mich zu dieser Untersuchung bestimmten. Ich habe dieselbe in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Deahna, welcher an allen Versuchen und ihrer Interpretation den thätigsten Antheil genommen hat, ausgeführt. Als wir dieselbe in gewissen Hauptrichtungen nahezu abgeschlossen hatten, als wir insbesondere in Betreff der Wirkung des Ammoniaks auf die nervösen Apparate der Circulations- und Respirationsorgane zu feststehenden Ergebnissen und bestimmten physiologischen Erklärungen derselben gelangt waren, ich sogar schon die Ausarbeitung der nachstehenden Mittheilung über dieselben begonnen hatte, kam uns durch Zufall nachträglich eine in Dorpat vor Kurzem veröffentlichte Dissertation von F. Lange: »physiologische Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkung einiger Ammoniaksalze im thierischen Organismus« zu Gesicht, welche gerade in Betreff der zuletzt bezeichneten Punkte mit der unserigen concurrirt. Lange hat unter der Leitung von Boehm grösstentheils nach denselben Methoden, wie wir, den Einfluss der Ammoniaksalze auf Blutdruck und Respirationsmechanik untersucht und ist in einzelnen Punkten zu denselben Grundthatsachen wie wir gelangt. Obwohl ihm in Bezug auf diese, wie z. B. die enorme Erhöhung des Blutdruckes nach Injection von Ammoniaksalzen in's Blut, die unbestrittene Priorität zukommt, kann ich doch selbst auf diesen Gebieten unsere Arbeit keineswegs für eine überflüssige halten. Nicht etwa deswegen, weil wir das caustische Ammoniak, Lange seine Salze in Angriff genommen, da aller Wahrscheinlichkeit nach ein wesentlicher Unterschied in der Wirkungsweise beider nicht besteht, sondern deswegen, weil wir erstens in anderen thatsächlichen Verhältnissen widersprechende Resultate erhalten haben und zweitens weil wir in Betreff der Deutung der Thatsachen zum Theil durchaus nicht in Einklang mit Lange sind, wie die Folge zeigen wird.

Die vorliegende Mittheilung umfasst nur einen Theil des von uns bearbeiteten Gebiets, insbesondere die Wirkung des Ammoniaks auf die nervösen Centra des willkürlichen Bewegungsapparates, der Circulations- und Athmungsorgane. In

Betreff anderweitiger Wirkungen behalte ich mir fernere Mittheilungen vor, so wie unsere fortgesetzten Untersuchungen darüber zum Abschluss gelangt sein werden.

Zu den regelmässigsten Folgeerscheinungen der Injection von Ammoniak unter die Haut oder in's Blut oder in den Magen, oder auch der Inhalation concentrirter Ammonikdämpfe gehören bekanntlich heftige Convulsionen, welche meist als anhaltende allgemeine tetanische Anfälle entweder vorübergehend oder mit unmittelbar tödtlichem Ausgang auftreten. Injicirt man einem Frosch concentrirtes Aetzammoniak unter die Rückenhaut, so zeigen sich zunächst die heftigsten Schmerzensreactionen, welche zuweilen unmittelbar in einen heftigen allgemeinen Tetanus bis zu minutenlanger Dauer übergehen, nach dessen Lösung das Thier reflexlos ist, das Herz nur noch minimale seltene Contractionen zeigt, oder ganz stillsteht, kurz der Tod eintritt. In seltenen Fällen tritt bei so intensiver Vergiftung der Tod ohne tetanischen Anfall ein, die Thiere verfallen unmittelbar nach den ersten Schmerzensreactionen in tiefe Prostration, welche rasch in völlige Reactionslosigkeit auf sensible Reize übergeht, während Nerven und Muskeln sich auf directe Reizung noch erregbar zeigen. Injicirt man verdünnte Ammoniaklösung in mässigen Mengen unter die Rückenhaut, so folgt den ersten Schmerzenszeichen in der Regel eine Ruhepause, in welcher die Frösche träg reagiren. Bald nimmt jedoch die Erregbarkeit zu und endlich, offenbar nachdem eine gewisse Menge Ammoniak durch Resorption in den Blutstrom gelangt ist, tritt entweder scheinbar spontan, oder und zwar in den meisten Fällen, als Antwort auf einen sensiblen Reiz ein mächtiger anhaltender Tetanus mit Emprosthotonus und Streckung der hintern Extremitäten ein, welcher sich sehr allmählig unter der Erscheinung des Muskelflimmerns löst. Neue sensible Reizung während des Verlaufs verstärkt denselben, bis, wie es scheint, völlige Erschöpfung der Nerven und Muskeln ihm und somit auch der erneuten Reaction ein Ende setzt. Früher oder später nach dem Aufhören des Krampfes, tritt regelmässig eine ausserordentliche Steigerung der Reflexerregbarkeit ein, welche sich dadurch kund giebt, dass die Thiere in Folge der Erschöpfung zwar schwach, aber mit der grössten Regelmässigkeit auf die allerschwächsten Reize reagiren. Während sie ohne Reizung keine spontane Bewegung ausführen und fast in jeder Lage, welche man ihnen giebt, regungslos verharren, genügt die leiseste Berüh-

rung des Körpers oder das schwächste Aufklopfen auf den Tisch, um eine allgemeine Zuckung in vorderen und hinteren Extremitäten und am Rumpf auszulösen. Ein Frosch zuckte in diesem Stadium über eine Viertelstunde lang auf jeden lauten Ruf zusammen. Einen zweiten anhaltenden Reflexetanus habe ich in keinem Versuch erzielen können, möglicherweise nur deshalb, weil in allen Fällen die Vergiftung so intensiv war, dass der erste gewaltige Tetanus zu starke Erschöpfung bedingte, und zu rasch sich die deprimirende Wirkung des Ammoniaks auf die Leistungsfähigkeit der peripherischen Nerven geltend machte.

Kaninchen zeigten sich gegen subcutane Injection von Aetzammoniak verhältnissmässig wenig empfindlich. Erst nach wiederholten Einspritzungen von 2—3 Ccm. einer Lösung von gleichen Theilen Ammoniak und Wasser traten Vergiftungserscheinungen, insbesondere die später zu besprechende Dyspnoë und die gesteigerte Reflexerregbarkeit ein. Wir haben daher nur wenige Versuche mit dieser Applicationsmethode angestellt. Bei keinem derselben kam es zu entschiedenem Tetanusanfällen. Um so wirksamer ist die Injection des Ammoniaks in das Blut. Injicirt man in die Jugularvene 2—3 Ccm. einer Lösung, welche 1 Th. Aetzammoniak auf 20 Th. Wasser enthält, so tritt regelmässig unmittelbar darauf, oder noch während der Einspritzung, anscheinend, ohne auslösenden sensibeln Reiz ein anhaltender stetiger allgemeiner Tetanus (*Opisthotonus*) ein, welcher entweder mit dem Tod endet, oder sich unter stossweisen Convulsionen und Muskelzittern allmählich löst. Von dem Verhalten der Respiration und Herzthätigkeit während desselben wird später die Rede sein. Ist der erste Anfall ohne tödtlichen Ausgang vorbeigegangen, so rufen neue Einspritzungen wiederholte, in der Regel schwächere Anfälle hervor. Nach dem Anfall zeigt sich meistens sehr evident auch bei diesen Thieren die gesteigerte Reflexerregbarkeit. Jede Berührung löst eine kurze allgemeine tetanische Streckung, beinahe nie aber einen längeren Anfall aus, wahrscheinlich weil auch hier die Erregbarkeitsdepression der peripherischen Nerven sich geltend macht.

Dass die beschriebenen Erscheinungen die Folge sind einer Einwirkung des Ammoniaks auf die Centralorgane des Nervensystems, genauer präcisirt: auf die Nervenzellen, von denen die motorischen Bahnen der willkürlichen Muskeln entspringen, und welche sie mit den sensibeln Bahnen verknüpfen, lässt sich leicht beweisen.

Dass die Krämpfe nicht durch directe reizende Action des vom Blute getragenen Ammoniaks auf die peripherischen motorischen Nerven oder auf die Muskeln, für welche es nach Kühne ein mächtiger Reiz ist, hervorgebracht werden, geht daraus hervor, dass hintere Extremitäten, denen man durch Unterbindung der betreffenden Arteria iliaca vor der Vergiftung die Blutzufuhr abschneidet, ungehindert an den Krämpfen Theil nehmen, während sie durch Durchschneidung des Plexus ischiadicus davon ausgeschlossen werden. Die directe Muskelreizung vom Blut aus wird ausserdem noch durch die Thatsache widerlegt, dass wenn man von der Aorta des Frosches aus einen Strom von Ammoniaklösung durch die hinteren Extremitäten treibt, man nur schwache fibrilläre Zuckungen, nie aber einen Tetanus an deren Muskeln beobachtet. Die centrale Begründung der Erregbarkeitssteigerung bedarf keines Beweises. Es lässt sich ferner constatiren, dass sich die fragliche Wirkung des Ammoniaks über Hirn und Rückenmark erstreckt. Durchschneidet man bei Fröschen vor der Vergiftung das Halsmark, so treten nichtsdestoweniger die tetanischen Krämpfe in Rumpf und Extremitäten ein; nur beobachtete ich den auffallenden Unterschied, dass dann die Hinterextremitäten, welche beim unversehrten Thier im Anfall stets in der Verlängerung des Rumpfes gerade nach hinten gestreckt werden, zu beiden Seiten des Rumpfes nach vorn gestreckt wurden. Ebenso blieben die Erscheinungen der gesteigerten Reflexerregbarkeit dieselben wie bei unverletztem Mark. Erstere Thatsache steht im Widerspruch mit der Beobachtung von Rosenstein, welcher bei Fröschen die auf subcutane Injection von kohlensaurem Ammoniak eintretenden Convulsionen nach Durchschneidung des Halsmarks in dem von Rückenmarksnerven versorgten Gebiet ausbleiben sah. Wohl aber stimmt diese Thatsache und überhaupt das ganze Verhalten des Ammoniaks gegen die motorischen Centra im Hirn und Rückenmark in allen wesentlichen Punkten mit dem des Strychnins überein. Der einzige Unterschied, dass bei Ammoniakvergiftung nicht wie bei Strychninvergiftung nach Ablauf des ersten reflectorischen oder anscheinend spontanen Tetanusanfalls durch sensible Reizung sich neue anhaltende, sondern nur kurze zuckungsartige Anfälle hervorrufen lassen, lässt sich auf die oben schon angedeutete Weise auf Grund schon bekannter physiologischer Wirkungen des Ammoniaks zwanglos erklären. Ganz sicher besteht die Hauptwirkung beider Gifte in einer enormen Erregbarkeitssteigerung der nervösen Centra, von

denen die Erregung der willkürlichen motorischen Nerven ausgeht, in denen die reflectorische Uebertragung von sensibeln Bahnen auf letztere stattfindet. Wie bedeutend diese Steigerung, lehrte uns auch folgende Beobachtung. Bei einem Kaninchen, welches für eine Blutdruckbestimmung mit (4 Mgrm.) Curare soweit vergiftet war, dass Athembewegungen, willkürliche Bewegungen und Reflexe erloschen waren, traten auf Ammoniakinjection trotzdem schwache Krämpfe und später auf jede schwache Erschütterung des Operations-tisches schwache Reflexzuckungen ein. In Folge der gesteigerten Erregbarkeit waren demnach die von den Centris abfliessenden Erregungen so intensiv, dass sie die durch das Pfeilgift an der Peripherie eingeführten Widerstände überwandten. Es kommt daher nur in Frage, ob zu dieser exaltirenden Wirkung des Ammoniaks auch eine directe reizende Wirkung auf die in Rede stehenden Centralapparate kommt, mit andern Worten, ob die am vergifteten Thier auftretenden Krämpfe Folge dieser directen Reizung, oder ausschliesslich reflectorischer Natur sind. Diese Frage lässt sich so wenig wie beim Strychnin mit voller Sicherheit entscheiden. Das Verhalten der Frösche, bei welchen die Tetanusanfälle so regelmässig durch sensible Reize ausgelöst werden, spricht so entschieden zu Gunsten ihrer reflectorischen Natur, dass man auch bei den anscheinend spontanen Anfällen, wie sie zuweilen bei Fröschen und stets bei Kaninchen auftreten, in Frage stellen muss, ob denselben nicht doch auch versteckte sensible Reize zu Grunde liegen. Auch die heftigen Erregungen, welche nach Ammoniakinjection in anderen Gebieten auftreten und, wie unten bewiesen werden soll, ebenfalls von den betreffenden Centrën ausgehen, so z. B. vom vasomotorischen Centrum und dem der Herzfasern des Vagus, können nicht unbedingt als Beweise einer reizenden Action des Ammoniaks gelten, weil gerade in den genannten Gebieten stetig wirkende Reize zur Erklärung des bestehenden Tonus angenommen werden müssen, die erhöhten Reizungserscheinungen nach der Vergiftung daher möglicherweise lediglich aus einer durch die gesteigerte Erregbarkeit der betreffenden Centra bedingten erhöhten Wirksamkeit der normalen Reize zu erklären sind. Auf der anderen Seite spricht aber auch nichts entschieden gegen eine erregende Wirkung des Ammoniaks auf centrale Nervenursprünge, wohl aber zu Gunsten einer solchen die thatsächliche Reizwirkung desselben auf peripherische Nerven-elemente.

Die grosse Uebereinstimmung des Verhaltens zu bestimmten Nervencentren, welche sich für Ammoniak und Strychnin aus den erörterten Thatsachen ergibt, legte die Wahrscheinlichkeit weiterer Analogien nahe und bestimmte uns, zunächst die Wirkung des Ammoniaks auf das vasomotorische System zu prüfen, in welchem bekanntlich Strychnin nach den Beobachtungen von Richter, J. Mayer, Schlesinger so heftige Reizungserscheinungen hervorruft. Unsere Erwartung wurde gleich durch den ersten Grundversuch vollkommen bestätigt.

Wir vergifteten einen Frosch mit so geringer Curaredosis, dass der Kreislauf nicht alterirt wurde, breiteten eine Schwimmhaut unter dem Mikroskop aus, suchten uns eine Arterie kleineren Calibers auf und spritzten sodann eine mässige Menge zur Hälfte mit Wasser verdünnten Ammoniaks unter die Rückenhaut. Etwa eine halbe Minute darauf contrahirte sich die Arterie mit grosser Geschwindigkeit bis zur vollständigen Unsichtbarkeit des Lumens. Während vorher in dichtem Gedränge 5—6 Blutkörperchen nebeneinander sich durch den Querschnitt bewegten, war nach wenigen Sekunden die Bahn so verengt, dass in weiten Abständen hintereinander nur noch vereinzelte Blutkörperchen sich hindurchzwängten, bis auch diese verschwanden und kein deutliches Lumen zwischen den Gefässcontouren mehr zu erkennen war. Dieser Zustand hielt längere Zeit an, dann eröffneten wieder einzelne Blutkörperchen die Bahn und allmählich erweiterte sich die Arterie wieder zu ihrem früheren Durchmesser. Eine neue Ammoniakinjection bewirkte erneute Contraction der Arterie, doch trat dieselbe später ein und ging schneller in Erweiterung über. Eine dritte Injection bewirkte nur noch eine schwache, rasch vorübergehende Verengerung. Diesen Versuch haben wir sehr oft mit gleichem Erfolg wiederholt. Je lebhafter der Kreislauf vor der Einspritzung, desto prompter und intensiver zeigen sich die beschriebenen Erscheinungen; bei zu starker Curarevergiftung treten nur schwache, langsam verlaufende Contractionen ein, durch welche zuweilen der träge arterielle Blutstrom vorübergehend in eine rückläufige Bewegung verwandelt wird. Wiederholt haben wir auch den Einfluss des Ammoniaks auf den Lungenkreislauf studirt, indem wir in bekannter Weise die aus einer seitlichen Oeffnung der Brust herausgezogene Lunge des Frosches über einen Wachsring ausspannten. In einigen Fällen trat eine deutliche aber unbedeutende Verengerung der Arterien nach der subcutanen

Ammoniakinjection ein, in anderen Fällen liess sich gar keine Veränderung ihres Lumens nachweisen. Die Geringfügigkeit dieses Erfolgs erscheint überraschend den soeben veröffentlichten Beobachtungen Badoud's gegenüber, nach denen zwar der normale Tonus in den Lungenarterien bei Säugethieren viel geringer ist, als in den Arterien des Aortensystems, Reizung der vasomotorischen Nerven aber auf der Schnittfläche des durchschnittenen Marks in ersteren eine beträchtlichere Drucksteigerung, also eine weitergehende Contraction, als in letzteren bewirkt. Ob die Verhältnisse bei Fröschen anders sind, oder ob vielleicht Nebenumstände in unsern Versuchen die Wirkung des Ammoniaks auf die Pulmonalgefässe beeinträchtigt haben, kann ich nicht entscheiden.

In der evidentesten Weise kommt die vasomotorische Wirkung des Ammoniaks auch an den Ohrgefässen des Kaninchens zur Erscheinung. Unmittelbar nach der Einspritzung geringer Mengen verdünnten Ammoniaks in die Jugularvene, oder noch während der Injection sieht man das Ohr rasch erblassen unter schnell zunehmender von den Aesten auf die Stämme fortschreitender Contraction der durchschimmernden Arterien, welche bei den feineren bis zum vollständigen Verschwinden geht, geradeso wie beim Tetanisiren des peripherischen Endes des durchschnittenen Halssympathicus. Diese Contraction hält längere Zeit, oft mehrere Minuten an, um dann allmählich in Erweiterung überzugehen, welche zuweilen vorübergehend über den vor der Injection beobachteten Durchmesser hinausgeht. Wiederholte Einspritzung bewirkt abermalige Contraction, welche indessen auch hier wie bei Fröschen meist träger und geringer ausfällt, und ganz wegfällt, wenn die Vergiftung so intensiv geworden ist, dass der tödtliche Ausgang bevorsteht.

In einem Versuch haben wir bei einer Injection unmittelbar nach derselben rasch eine Erweiterung der Ohrgefässe eintreten sehen, welche aber ebenso rasch verschwand und einer hochgradigen Verengerung wich. Ob erstere auch Ammoniakwirkung oder zufällig war, wofür der Umstand spricht, dass wir sie nur einmal beobachteten, ob es sich dabei um eine Reizung der von Goltz soeben wieder rehabilitirten activen Gefässerweiterungsnerven handelte, kann ich nicht entscheiden.

Die beschriebenen Thatfachen lassen keine andere haltbare Deutung zu, als die, dass das Ammoniak vom Blut aus eine intensive anhaltende Erregung der vasomotorischen Nerven

hervorruft. Es fragt sich nur, wo diese Erregung stattfindet und ob dabei das Ammoniak selbst als Reiz oder nur durch Erregbarkeitssteigerung für anderweitige Reize wirkt. Dass der Gefässkrampf nicht reflectorisch durch die erregende Wirkung des Ammoniaks auf sensible Nervenenden entsteht, wird dadurch bewiesen, dass er bei Fröschen erst einige Zeit nach der schmerzhaften Injection unter die Haut, beim Kaninchen unmittelbar nach directer Einspritzung in's Blut auftritt. Da eine directe Reizung der Gefässmuskeln, durch das vorbeiströmende ammoniakhaltige Blut nicht in Betracht kommen kann, blieb nur zu unterscheiden, ob die Erregung der vasomotorischen Nerven eine centrale oder peripherische ist. Die Entscheidung dieser Frage ist aber eine viel umständlichere und misslichere als früher geworden, seitdem Goltz, auf bestechende That-sachen gestützt, den Lehrsatz von der ausschliesslichen Centralisation der Gefässnerven in der medulla oblongata angefochten und wahrscheinlich gemacht hat, dass Filialcentra derselben nicht allein über das ganze Rückenmark verbreitet, sondern sogar in die Gefässe selbst vorgeschoben sind. Unsere auf diese Frage gerichteten, ausschliesslich an Fröschen angestellten Versuche sind nicht ganz unzweideutig ausgefallen. Nach Durchschneidung des Halsmarks beobachtete Deahna in einem Versuch, bei welchem allerdings die Section die Erhaltung einer kleinen Brücke weisser Seitenstränge ergab, deutliche Verengerung der Schwimmhautarterien nach subcutaner Ammoniakinjection. In zwei von mir angestellten Versuchen mit vollständiger Trennung vermisste ich in einem Fall bei freilich sehr tragem Kreislauf jede Spur einer Contraction, während in dem anderen Fall eine schwache Verengerung des Lumens der beobachteten Arterie ohngefähr um $\frac{1}{5}$ nachweisbar war. Nach Durchschneidung des Plexus ischiadicus trat in zwei Versuchen bei vollkommen normalem Kreislauf nicht die geringste Zusammenziehung trotz wiederholter Ammoniakinjection ein, in anderen Fällen zeigten sich auch nach dieser Operation geringe Contractionen. Da nach keiner dieser Durchschneidungen eine so hochgradige Verengerung, wie regelmässig am unversehrten Thiere, zu beobachten war, ist der Schluss gerechtfertigt, dass der Hauptangriffspunkt für die fragliche Wirkung des Ammoniaks jedenfalls das vasomotorische Hauptcentrum im verlängerten Mark ist. Für die Entscheidung der zweiten Frage, ob das Ammoniak auf dasselbe reizend oder nur erregbarkeitssteigernd für den normalen Tonusreiz wirkt, fehlen thatsächliche Unterlagen.

Es war als selbstverständlich vorauszusagen, dass die erörterten erheblichen Querschnittsänderungen des arteriellen Flussbetts im Verhalten des Blutdrucks einen entsprechenden Ausdruck finden mussten. Es war jedoch eine mögliche Complicirung dieses Ausdrucks in verschiedenem Sinn durch etwaige gleichzeitige Alterationen der Herzthätigkeit unter dem Einfluss des Ammoniaks, erregende, erregbarkeitssteigernde oder lähmende Einwirkung desselben auf die motorischen, beschleunigenden oder hemmenden Nervenapparate des Herzens zu erwarten. Zur Feststellung des Thatbestandes auf diesem Gebiete haben wir daher eine Reihe Hämodynamometer-Versuche an Kaninchen angestellt, deren Ergebnisse und Interpretation ich im Folgenden mittheile.

Bei allen diesen Versuchen wurden die Thiere curarisirt, künstliche Athmung eingeleitet, die Carotis mit dem Quecksilbermanometer verbunden, dessen Schwankungen auf einen mit einer Geschwindigkeit von 10 Mm. pr. Sec. bewegten Papierstreifen ohne Ende verzeichnet wurden. Senkrecht über der Blutdruckcurve wurden mittelst des „Reizregistrators“ Beginn und Ende der Ammoniakinjectionen, die Momente der Vagusdurchschneidung u. s. w. markirt.

Zur Beleuchtung der hier zu erörternden Wirkung des Ammoniaks mögen die speciellen Data zweier Versuche dienen.

1) Bei einem Kaninchen, bei welchem die Curarewirkung nicht vollständig war, betrug der Mitteldruck in der Carotis vor der Ammoniakinjection 82 bis 98 Mm. Quecksilber, die den mässig tiefen Lufteinblasungen (60 pr. Minute) entsprechenden Athemschwankungen bewegten sich zwischen 3 und 4 Mm., die ausserordentlich niedrigen, kaum von den Athemwellen abgehobenen Pulswellen betragen 280 in 1'. Es wurden 2 Ccm. einer 20fach verdünnten Ammoniaklösung eingespritzt. Gegen das Ende der Injection und unmittelbar nach derselben sank der Druck während einiger Secunden unter geringer Verstärkung und Verlangsamung der Herzschläge um etwa 10 Mm. und stieg dann rasch auf 154 Mm. unter schwachen Krämpfen des Thieres, welche sich in unregelmässigen Knickungen der Curve ausprägten. Auch nach Beendigung dieser Krämpfe erhielt sich der Druck auf der bezeichneten Höhe, um ganz allmählich wieder abzusinken. Während dieser Drucksteigerung erschienen die Pulsschwankungen erheblich verstärkt; ihre Zahl betrug während des Anstiegs 216, auf der Höhe 264, und sank dann allmählich auf 240. Als der Druck wieder auf 118 Mm. gesunken war, wurde eine zweite Dosis von 3 Ccm. Ammoniaklösung eingespritzt. Während und nach derselben sank der Druck auf 98 Mm., um etwa 10 Sek. nach ihrer Beendigung rasch auf 144 Mm. zu steigen, Anfangs wiederum unter schwachen

Krämpfen. Von dieser Höhe sank er auch diesmal ganz langsam ab. Die Pulswellen zeigten während dieser ganzen Druckvariation keine in Betracht kommende Aenderung ihrer Zahl und Höhe. Als der Druck auf 122 Mm. gesunken war, erfolgte die dritte Injection der gleichen Menge. Hier fiel das vorübergehende Sinken des Druckes auf 88 Mm. mit einer auffallenden Veränderung der Pulswellen zusammen. Die Zahl derselben sank Anfangs ohne merkliche Höhenänderung von 240 auf 192, dann aber trat plötzlich, dem tiefsten Theil der Druckcurve entsprechend, geradeso wie bei mässigem Tetanisiren der Vagi, eine Reduction auf 72 um das 6fache erhöhte Wellen ein, welche jedoch nur $\frac{1}{4}$ Minute anhielt und ebenso plötzlich einer mässigen Beschleunigung auf 280 sehr flache Wellen wich. Unter dieser Beschleunigung stieg der Druck wiederum auf 154 Mm., auf welcher Höhe er sich mehrere Minuten nahezu constant erhielt. Eine Athemsuspension von $\frac{1}{2}$ Min. brachte nur eine mässige Verstärkung und Verlangsamung der Herzschläge, aber keine Drucksteigerung hervor. Ebenso blieb eine weitere Injection von 10 Ccm. Ammoniaklösung ohne Wirkung auf den Blutdruck trotz anfänglicher deutlicher Verlangsamung der Herzthätigkeit. Weit instructiver noch ist der folgende Versuch.

2) Bei diesem Kaninchen stieg der Blutdruck vom Beginn des Versuchs bis zur ersten Injection ganz allmählich von 72 auf 102 Mm. unter 312 sehr schwachen, auf der Curve kaum deutlich markirten Herzschlägen. Während der ersten Injection von 3 Ccm. der gleichen Ammoniaklösung wie im vorigen Versuch und unmittelbar darauf sank der Druck unter seltenen unregelmässigen grossen Herzschlägen rasch auf 56 Mm. und stieg dann ebenso steil unter 180 gegen die Anfangsgrösse erheblich verstärkten Herzschlägen (ohne Krämpfe) auf 192 Mm. Dann trat nach vorübergehenden unregelmässigen Schwankungen eine minutenlang anhaltende Periode ein, während welcher unter ausserordentlich seltenen (60—70) aber mächtigen Herzschlägen der Blutdruck in langgestreckten Wellen zwischen 180 und 150 Mm. regelmässig auf- und niederschwangte. Als jetzt rasch nach einander beide Vagi durchschnitten wurden, stieg die Zahl der Pulswellen plötzlich auf 300, während ihre Höhe bis nahezu auf die geringe Grösse, welche sie vor der Injection zeigten, herabging und der Blutdruck sich rasch auf die enorme Höhe von 204 Mm. erhob. Von dieser sank er im Verlauf von 6' ganz allmählich unter geringen langsamen Auf- und Niederschwankungen auf 140 Mm. herab unter ungeänderter Häufigkeit und Energie der Herzthätigkeit. Als jetzt eine zweite Dosis von 3 Ccm. Ammoniaklösung eingespritzt wurde, trat am Ende der Injection nur eine ganz geringe in 4" ablaufende Druckerniedrigung (um 10 Mm.) in Verbindung mit einer ebenso rasch vorübergehenden, wenige Schläge umfassenden Pulsverlangsamung ein, nach welcher der Druck unter 204 wenig gegen die Norm verstärkten Herzschlägen langsam auf 174 Mm. stieg, um dann ebenso allmählich im Verlauf der folgenden 4 Minuten auf 118 Mm. wieder abzusinken. Eine darauf in der Canüle eintretende Gerinnung hinderte die Fortsetzung des Versuchs.

Aus diesen Thatsachen geht zur Evidenz hervor, dass das Ammoniak den Blutdruck in einer zweifachen entgegengesetzten Weise beeinflusst, erstens durch die mächtige Erregung des vasomotorischen Nervensystems, zweitens durch eine nicht minder beträchtliche erregende Einwirkung auf die Herzhemmungsfasern des Vagus. Fraglich erscheint mir, wieweit ausserdem eine Einwirkung auf den motorischen und vielleicht den accelerirenden Herznervenapparat in Betracht kommt. Die bedeutende Drucksteigerung nach Ammoniakinjection kommt jedenfalls zum grössten Theil auf Rechnung der thatsächlichen starken Einengung des arteriellen Stromgebiets, mithin der erregenden Wirkung des Ammoniaks auf die vasomotorischen Centra. Diese Wirkung ist so mächtig, dass sie die antagonistische, den Druck herabsetzende Wirkung der gleichzeitigen Vagusreizung überbietet. Das lehren folgende Thatsachen. Erstens findet das Steigen des Drucks in der Regel während einer beträchtlichen Herabsetzung der Zahl der Herzschläge statt, welche jedenfalls stärker deprimirend auf den Blutdruck wirkt, als die gleichzeitige Vermehrung ihrer Energie. Zweitens blieb im zweiten Versuch der Druck lange Zeit auf grosser Höhe trotz einer Herabsetzung der Schlagzahl des Herzens auf $\frac{1}{5}$ der vor der Injection beobachteten Zahl, um nach Durchschneidung der Vagi momentan unter starker Beschleunigung und Verkleinerung der Herzschläge weiter zu steigen. Letztere Thatsache beweist zugleich, dass die Reduction der Schlagzahl und die gleichzeitige Energiesteigerung des Herzens Folge einer centralen Vagusreizung ist. Da jede Reizung des Vagus, welche nicht bis zur völligen Sistirung der Herzaction geht, diese Wirkung auf das Herz ausübt, und dabei stets eine Herabsetzung des Blutdrucks stattfindet, kann die von mir beobachtete Erhöhung desselben auch unmöglich aus der vermehrten Energie der seltenen Herzschläge erklärt werden. Diese centrale Vagusreizung ist auch offenbar die Ursache der anfänglichen vorübergehenden Druckerniedrigung, welche als directe Folge derselben zur Erscheinung kommen kann, so lange nicht die sich langsamer entwickelnde aber mächtigere Erregung des vasomotorischen Nervensystems zur Geltung kommt. Allerdings haben wir auch bei durchschrittenen Vagis zuweilen unmittelbar nach der Ammoniakinjection eine geringe Druckerniedrigung beobachtet, aber eben eine ausserordentlich geringe, rasch vorüber-

gehende, welche ich nicht anders als aus einer reizenden Wirkung des Ammoniaks auf die peripherischen Enden des Vagus im Herzen oder auf die von Einigen darin angenommenen Hemmungscentra zu erklären weiss. Dass bei der Erhöhung des Blutdrucks eine reizende Wirkung des Ammoniaks auf das motorische Herznervensystem, so sehr eine solche Angesichts des Verhaltens des Ammoniaks zu anderen nervösen Centren a priori wahrscheinlich ist, keine wesentliche sondern höchstens eine sehr untergeordnete Rolle spielt, geht daraus hervor, dass nach durchschnittenen Vagis eine erhebliche Drucksteigerung zuweilen eintritt, ohne dass die Curve eine merkliche Verstärkung oder Beschleunigung der Pulse verzeichnet. Wo eine solche Aenderung der Herzaction nach Durchschneidung der Vagi sich zeigt, kann sie allerdings die Folge der in Frage gestellten Wirkung des Ammoniaks sein und sich an der Drucksteigerung mit betheiligen; es kann aber auch umgekehrt eine primäre durch die Contraction der Gefässe eingeleitete Drucksteigerung secundär die Häufigkeit und Energie der Herzschläge ändern.

Um weitere Aufklärung über den Einfluss des Ammoniaks auf die Herzthätigkeit zu gewinnen, haben wir uns auch an die Beobachtung des blossgelegten Herzens gewendet. Bei Fröschen, denen das Herz nach Ablauf der heftigen Tetanusanfälle im Stadium der erhöhten Reflexerregbarkeit blossgelegt wurde, zeigte dasselbe stets nur seltene träge unausgiebige Contractionen und schwache Reflexpulsationen auf directe Reizung. Wurde es vor der Vergiftung blossgelegt, so liess sich ebenfalls in keinem Stadium derselben eine Vermehrung seiner Arbeit constatiren. Unmittelbar nach der Application des Ammoniaks unter die Rückenhaut trat entweder gar keine Veränderung seiner Schlagzahl ein, oder eine geringe, später zunehmende Verminderung derselben. Ebenso haben wir in keinem Fall eine Zunahme des Umfangs der Herzcontractionen beobachten können. In der Regel trat eine sehr deutliche Verminderung derselben ein, sei es, dass der diastolische Füllungsgrad abnahm, sei es, dass, wahrscheinlich in Folge der Contraction der Arterien, die Füllung des Herzens zunahm und die systolische Entleerung sichtlich geringer als vor der Vergiftung ausfiel. Bestimmte Verschiedenheiten dieser Erscheinungen vor und nach der Durchschneidung der Vagi haben wir nicht gesehen. Bei einem Kaninchen, bei welchem nach Vergiftung mit 5 Mgm. Curare und eingeleiteter künstlicher Athmung das Herz durch Eröffnung des Thorax in der ganzen

Länge der Mittellinie blosgelegt wurde, zeigte sich Folgendes. Vor der Ammoniakinjection führte dasselbe 150—160 sehr kräftige ergiebige regelmässige Pulsationen in der Minute aus. Wenige Sekunden nach Einspritzung von 3 Ccm. der 20fach verdünnten Ammoniaklösung in die Jugularvene trat plötzlich anhaltender diastolischer Stillstand ein, aus welchem das Herz erst nach etwa 20 Sekunden zu sehr seltenen und schwachen Contractionen erwachte. Als in diesem Moment beide vorher präparirte Vagi rasch nacheinander durchschnitten wurden, kehrten augenblicklich regelmässige aber sehr kleine Pulsationen, 172 in der Min., wieder, welche allmählich an Umfang mehr und mehr abnahmen, und auch durch eine längere Athemsuspension nicht erheblich verstärkt wurden. Nach einer zweiten Ammoniakinjection trat sehr bald vollkommener Stillstand, Tod ein. Also auch hier keine Vermehrung der Herzarbeit in Folge der Ammoniakeinwirkung, wohl aber der evidenteste Beweis für die centrale Vagusreizung durch dieselbe.

Nach alledem dünkt mir der Satz vollständig begründet, dass die grosse Steigerung der Blutspannung nach Ammoniakinjection aus der Wirkung dieses Giftes auf das vasomotorische Nervensystem ausschliesslich oder zum bei weitem grössten Theil resultirt, nicht aber, wie Lange angiebt, aus der Beschleunigung und Verstärkung der Herzthätigkeit. Lange, welchem die von uns beobachteten That-sachen, welche die starke Erregung der vasomotorischen Nerven direct beweisen, unbekannt waren, erschliesst die Unabhängigkeit der Drucksteigerung von einer solchen Erregung aus dem Umstand, dass er eine meist mit Pulsbeschleunigung zusammenfallende Spannungserhöhung auch nach Durchschneidung des Halsmarks auf Ammoniakinjection eintreten sah. Dass aber letztere Operation ihre Bedeutung als sicheres Mittel einer vollständigen Lostrennung der vasomotorischen Bahnen von allen Centralapparaten in neuerer Zeit verloren hat, dass wir bei Fröschen trotz derselben, ja trotz der Durchschneidung des Plexus ischiadicus in den Arterien der Hinterextremitäten noch deutliche Contractionen auf Ammoniakinjection beobachtet haben, wurde bereits oben erörtert. Lange stützt seine Ansicht ausser auf dieses negative Resultat der Unwirksamkeit der Marktrennung auf seine positiven Beobachtungen, nach welchen regelmässig die Blutdrucksteigerung entweder mit einer beträchtlichen Pulsbeschleunigung oder bei geringer Frequenzerhöhung mit

einer erheblichen Verstärkung der Energie der Herzschläge zusammenfiel, welche Alterationen er für ausreichend zur Erklärung der beobachteten Spannungszunahme hält. Diesen Angaben gegenüber müssen wir nochmals unsere widersprechenden Beobachtungen betonen, nach denen das Steigen des Druckes ebenso regelmässig mit einer meist sehr erheblichen Verlangsamung der Pulsationen, welche durch die gleichzeitige, nicht einmal immer nachweisbare Verstärkung derselben sicher nicht übercompensirt wurde, zeitlich coincidirte. Bei einer erwiesenermaassen durch centrale Vagusreizung bewirkten Herabsetzung der Schlagzahl des Herzens auf $\frac{1}{5}$ kann trotz der Verstärkung der Schläge von einer Herleitung des dabei bestehenden hohen Blutdrucks aus der erhöhten Herzarbeit keine Rede sein. Wie die factischen Differenzen Lange's und unserer Beobachtungen in Betreff der Herzthätigkeit nach Ammoniakeinwirkung zu erklären sind, ob aus einer Wirkungsverschiedenheit des caustischen Ammoniaks seinen Salzen gegenüber, ob aus einem abweichenden Verhalten der Versuchsthiere, — Lange experimentirte an Hunden und Katzen, wir an Kaninchen — weiss ich nicht zu entscheiden.

Wir wenden uns zur Erörterung der Wirkung des Ammoniaks auf den Respirationmechanismus. Dass das Ammoniak sowohl bei Inhalation seiner Dämpfe als vom Magen und vom Blut aus Dyspnoë erzeugt, ist eine längst bekannte Thatsache, welche man indessen früher meines Wissens meistens ohne nähere Untersuchung aus einer reizenden Einwirkung desselben auf die Respirationsschleimhaut abgeleitet hat. Eben diese Wirkung auf die peripherischen Enden der Lungennerven ist zuerst von Knoll einer sorgfältigen physiologischen Untersuchung unterworfen worden. Da indessen die mächtige Wirkung, welche das Ammoniak auf andere nervöse Centra nach anderen und unseren Beobachtungen ausübt, einen Einfluss desselben auch auf das Athmungscentrum von vornherein äusserst wahrscheinlich machte, gingen wir — noch unbekannt mit den in gleichem Sinne angestellten Untersuchungen Lange's — an das Studium dieses Einflusses, indem wir nach naheliegenden Principien festzustellen suchten, welchen Antheil an den nach Ammoniakinjection in's Blut eintretenden, auf graphischem Wege möglichst genau zu analysirenden Alterationen der Respirationmechanik eine centrale Wirkung des Ammoniaks habe, und welcher Art diese Wirkung sei. Unser Verfahren bei diesen Versuchen war Folgendes: Nach Einführung der Injectionsnüle in die Jugularis

und Blosslegung der Vagi wurde in die Trachea der eine Schenkel einer T-förmigen Canüle eingebunden. Der Schenkel, welcher die geradlinige Fortsetzung des eingebundenen bildete, wurde durch einen Kautschukschlauch mit dem Marey'schen Cardiographen in Verbindung gesetzt, während der rechtwinklig zu beiden abgehende Schenkel frei in die atmosphärische Luft mündete. Durch Verengerung und Erweiterung dieser Mündung mittelst eines Wachsrings wurde die Empfindlichkeit des Cardiographen so gestimmt, dass die Excursionen seines Hebels bei ruhiger Athmung innerhalb der Gränze von 5—10 Mm. Höhe blieben. Ursprünglich hatten wir den Cardiograph mit einer Nasenhöhle verbunden, gaben diese Application jedoch bald auf, da kleine unvermeidliche Verschiebungen der Canüle in der Nase grosse Aenderungen der Hebelexcursionen bedingten. Es bedarf kaum der Erwähnung, dass von einer absoluten Richtigkeit der mittelst des Cardiographen gezeichneten Athmungscurven nicht die Rede sein kann, dass namentlich bei grosser Tiefe und Geschwindigkeit der Athembewegungen die bekannten Fehlerquellen des Instrumentes sich geltend machen müssen. Dies kommt jedoch hier, wo es sich nicht um genaue absolute Werthe für die Athmungsgrösse und die zeitlichen Verhältnisse der Respirationsphasen handelt, nicht in Betracht.

Unsere Beobachtungen haben Folgendes ergeben. Spritzt man bei unversehrten Vagis geringe Ammoniakmengen in's Blut, so beschränkt sich der Erfolg in der Regel auf eine bereits während der Injection eintretende vorübergehende Beschleunigung und Verflachung der Athmung, und einige an diese Periode sich anschliessende vertiefte Athemzüge. Bei etwas grösseren Dosen (2—3 Ccm. der 20fach verdünnten Ammoniaklösung) ist die erste während der Einspritzung sich zeigende Wirkung entweder ebenfalls nur eine mehr weniger erhebliche Beschleunigung und Verflachung, oder dieselbe geht über in einen 2—3 Secunden anhaltenden Stillstand der Athmung in der Expiration, oder dieser Stillstand tritt unmittelbar, ohne vorausgehende Beschleunigung, ein. Auf diesen Stillstand folgt, sobald keine tetanischen Krämpfe auftreten, regelmässig eine kürzere oder längere Periode beträchtlich vertiefter und mehr weniger beschleunigter Athemzüge, welche allmählich wieder zur Norm zurückkehren. Diese zweite Periode kann sich über eine Minute erstrecken oder nur in einigen wenigen tiefen Athemzügen, welche dann zuweilen sogar verlangsamt sind, ausgesprochen sein.

Treten Krämpfe ein, so wird die Athmung unregelmässig, kurze stossweise tiefe Athemzüge wechseln mit Stillstand ab; sobald ein anhaltender stetiger Tetanus das Thier befällt, steht die Respiration vollständig still, und zwar nach der Stellung des Zeichenhebels in passiver Expiration, um, wenn der Anfall ohne tödtlichen Ausgang vorübergeht, entweder allmählig mit vereinzelt heftigen Inspirationsstössen oder sogleich mit enorm vertieften Athemzügen, welche gegen den Normalzustand eben so gut stark beschleunigt als verlangsamt sein können, wieder in Gang zu kommen. Da in der Mehrzahl unserer Versuche diese tetanischen Anfälle erst nach wiederholter Injection, nachdem bereits beide Vagi durchschnitten waren, auftraten, komme ich sogleich auf das Verhalten der Athmung dabei zurück. Jedenfalls ist dieser den Tetanus begleitende Stillstand wohl zu unterscheiden von dem zuerst erwähnten, welcher stets ohne Krämpfe, überhaupt lange vor dem Zeitpunkte, wo solche sich einstellen, verläuft.

Nach Durchschneidung der Vagi treten im Allgemeinen weit intensivere und anhaltendere Veränderungen der Respiration durch Ammoniak ein, als bei intacten Vagis. In dieser Beziehung stehen unsere Beobachtungen in mehrfachem Widerspruch zu denen von Lange. Vor allen Dingen müssen wir in Abrede stellen, dass die Vagussection, wenn sie nach vorausgegangener Ammoniakvergiftung vorgenommen wird, nicht mehr die bekannte Herabsetzung der Frequenz und Vermehrung der Tiefe der Athmung, wie am gesunden Thier hervorbringe. Nur in einem einzigen Versuch waren diese Veränderungen im Anfang sehr gering und bildeten sich erst allmählich nach mehrfachen Ammoniak-injectionen weiter aus. In allen anderen Versuchen nahm beim vergifteten Thier, genau so wie beim unvergifteten, selbst wenn die Durchschneidung noch im Verlauf der vom Ammoniak erzeugten Alteration vorgenommen wurde, die Athmung unmittelbar nach Durchschneidung des zweiten Vagus den charakteristischen Typus an. In einem Falle sank die Zahl der Athemzüge momentan von 110 auf 22, in einem anderen von 80 auf 25, in einem dritten von 186 auf 30 unter entsprechender Zunahme der Tiefe; dabei traten wie beim unvergifteten Thier die bekannten accessorischen Muskelactionen auf.

Zweitens widersprechen unsere Versuchsergebnisse direct den Beobachtungen Lange's, nach welchen die Injection von Ammoniak-

salzen bei durchschnittenen Vagis nie mehr einen Respirationsstillstand, sondern nur eine rasch vorübergehende Beschleunigung, welcher erst nach längerer Zeit eine allmählich wachsende anhaltende Frequenzvermehrung folgen soll, hervorruft. In unseren Versuchen trat im Gegentheil mit der grössten Regelmässigkeit als erste Folge der Ammoniakinjektion nach der Vagussection, meist ohne vorläufige Beschleunigung ein vollständiger Respirationsstillstand etwa 8—10 Sek. nach Beginn der Einspritzung ein, und zwar stets lange vor dem Eintritt der allgemeinen Körperkrämpfe, wenn solche überhaupt sich zeigten. Nur in dem einzigen schon erwähnten Fall, in welchem die Wirkung der Vagusdurchschneidung auf die Athmungsfrequenz so geringfügig war, beobachteten wir nur Beschleunigung, keinen Stillstand. Blieben die Krämpfe aus, so schloss sich an den Respirationsstillstand nach 10—15" unmittelbar die gleich zu besprechende Dyspnoëperiode an. Brach Tetanus aus, so dauerte der Stillstand während des ganzen Anfalls fort, oder es wurde, wenn vor dem Ausbruch bereits wieder einzelne Athemstösse zu Stande gekommen waren, die Respiration aufs Neue sistirt. Dieser den Tetanus begleitende Stillstand, welchen übrigens auch Lange seinen Versuchsprotokollen zu Folge beobachtete, ist demnach auch nach der Vagusdurchschneidung streng von dem ersten von Krämpfen unabhängigen Stillstand zu scheiden. Von Bedeutung ist, dass in unsern Versuchen dieser letztere bei durchschnittenen Vagis regelmässig einige Secunden später nach Beginn der Injection sich einstellte, als bei intacten Vagis die Beschleunigung oder ebenfalls der Stillstand der Athmung.

Als zweite Phase der Ammoniakwirkung tritt bei durchschnittenen Vagis, an den Stillstand sich anschliessend, eine mehr weniger lang anhaltende Periode colossal verstärkter Athmung ausnahmslos ein. Während vorher trotz der von der Vagussection herrührenden Verstärkung der Zeichenhebel höchstens Excursionen von 10 bis 20 Mm. beschrieb, wurde er jetzt in Bogen, welche oft nahezu die ganze Breite des Papierstreifens einnahmen, auf- und niedergeschleudert. Dabei zeigte sich in der Form der Curven deutlich der Charakter der Wurfbewegungen ausgeprägt. Der Modus dieser colossalen Athemzüge war stets der, dass an eine heftige stossweise tiefe Inspiration unmittelbar eine ebenso plötzliche gewaltsame Expiration sich anschloss, worauf eine Pause folgte, deren Dauer in den weitesten Grenzen (bis zu 9 Sek.) schwankte.

Die Beobachtung des Thieres zeigte einen überwiegend abdominalen Charakter dieser Dyspnoë. Während bei dem Inspirationsstoss die Bauchwände durch den raschen Niedergang des Zwerchfells mächtig vorgewölbt wurden, zogen sie sich offenbar durch heftige Contraction ihrer Muskeln bei der Expiration ebenso plötzlich bis zur vollständigen Abflachung ein. Die Dauer dieser Periode war ebenso verschieden wie die Frequenz der Respiration während derselben. In einigen Fällen reducirte sich diese Phase auf 4—5 rasch zum vorhergehenden Typus absinkender Athemzüge, in anderen Fällen hielt sie Minuten lang an, in einem war nach 25 Minuten zwar die ursprüngliche Frequenz wieder erreicht, die Tiefe und Heftigkeit aber noch beträchtlich erhöht. In den meisten Versuchen begann die Periode mit einer Beschleunigung der Athmung, welche jedoch nie sehr beträchtlich war, und allmählich wieder abnahm. Dabei trat zuweilen im Anfang der beschleunigten Reihe periodisch je eine längere Pause ein. In einem Fall war die Frequenz der verstärkten Athemzüge dieselbe wie vor der Injection. In zwei Versuchen dagegen begann umgekehrt die in Rede stehende Periode mit einer ganz enormen Verlangsamung.

Der eine dieser Versuche ist der schon zweimal erwähnte, in welchem die Frequenz durch die Vaggussection so wenig erniedrigt war. Hier betrug die Zahl der Athemzüge vor der zweiten Injection, welche erst mehrere Minuten nach der Durchschneidung vorgenommen wurde, 240 in der Minute und stieg während der Injection auf 300; die colossale Athmung nach derselben begann dagegen mit einer Frequenz von 30, welche sehr langsam unter ebenso allmählicher Abflachung in etwa 5 Minuten wieder auf 240 stieg. Ganz ähnlich gestalten sich die Frequenzverhältnisse nach einer dritten Injection, wo dieses Wiederaansteigen zur ursprünglichen Häufigkeit noch längere Zeit in Anspruch nahm.

Die Data des zweiten hierher gehörigen Versuchs sind folgende. Hier sank die Frequenz unmittelbar nach der zweiten Vagusdurchschneidung, welche nach beendigter Wirkung einer einmaligen Ammoniakinjection ausgeführt wurde, von 110 auf 22. Als bald darauf wieder 3 Ccm. der verdünnten Lösung eingespritzt wurden, trat am Ende der Einspritzung zunächst ein Respirationstillstand von 4" ohne Krämpfe ein, dann folgten 6 sehr tiefe beschleunigte Athemzüge, und auf diese in Begleitung des heftigsten Tetanus ein zweiter Stillstand von 45" Dauer. Aus diesem erwachte die Athmung zunächst, mit vereinzelt unregelmässigen kurzen Inspirationstössen, und dann entwickelte sich eine ganz regelmässige Reihe der beschriebenen colossalen Athemzüge, deren Intervall Anfangs 9" betrug und im Verlauf von 25 Minuten ganz allmählich auf etwa 2" herabsank, während die

Tiefe auch dann noch mehr als das Doppelte der vor der Injection beobachteten betrug. Eine neue Injection verlängerte das Intervall der nächsten 5 Athemzüge wieder auf 4", dann sistirte ein tödlicher Tetanusanfall die Respiration für immer.

Auch hier muss ich die Beantwortung der Frage schuldig bleiben, ob die so wesentliche Abweichung unserer Versuchsergebnisse von denen Lange's in der Verschiedenheit des Verhaltens des Ammoniaks seinen Salzen gegenüber, oder in der Art der Versuchsthiere, oder in anderen Umständen begründet ist.

Die Deutung der beschriebenen Wirkungen des Ammoniaks vom Blute aus auf die Mechanik der Athmung ist nicht leicht, bei der Complicirtheit des Respirationsnervensystems und den mannigfachen Unsicherheiten, an welchen die Kenntniss seiner physiologischen Action noch leidet. Soviel kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass die beträchtliche Verstärkung der Athmung, welche regelmässig als zweite Phase der Ammoniakwirkung auftritt und besonders nach Vagusdurchschneidung so enorme Grade erreicht, aus einer erregenden Einwirkung des Ammoniaks auf das Athmungscentrum, welche sich gleichzeitig mit der Reizung des vasomotorischen Centrums entwickelt, zu erklären ist. Das Auftreten gewaltsamer activer Expirationen in dieser Periode beweist ferner, dass sich diese erregende Einwirkung auch auf die expiratorischen Nervenbahnen erstreckt, sei es nun, dass ein gesondertes Expirationscentrum existirt, welches gereizt wird, sei es, dass der Widerstand, welcher nach Rosenthals Hypothese dem Abfluss der Erregung von dem einfachen Athmungscentrum nach den Expirationsnerven entgegensteht, geschwächt, oder die Entwicklung lebendiger Kräfte im Centrum so mächtig wird, dass sie auch letzteren trotz der vorhergehenden starken Entladung durch die Inspirationsnerven überwindet. Eine reflectorische Entstehung dieser intensiven Reizung ist zwar nicht bestimmt zu widerlegen, aber nicht wahrscheinlich. Keinesfalls kann es sich um einen Reflex durch die Bahn des Vagus handeln, da die Reizungserscheinungen nach seiner Durchschneidung sogar noch mächtiger ausfallen, überdiess auch nicht mit den bekannten Folgen der peripherischen Reizung des Vagus und seiner Aeste übereinstimmen. Derselbe Grund spricht gegen eine reflectorische Entstehung durch Erregung anderer sensibler Nerven, da Reizung der Hautnerven (Schiff, Falk) und desgleichen Reizung der Trigemini sendend in der Nasenschleimhaut (Kratschmer) Athmungsstillstand,

nicht Dyspnoë hervorruft. Ist demnach ziemlich sicher, dass das Centrum den Angriffspunkt für die fragliche Ammoniakwirkung bildet, so muss doch auch hier die Frage aufgeworfen werden, ob diese in der That, wie oben ausgesprochen wurde und jedenfalls am wahrscheinlichsten ist, in einer directen Reizung oder vielleicht nur in einer Steigerung der Erregbarkeit des Centrums für den normalen Athemreiz besteht. Weitere Fragen, welche ebenfalls sich nicht entscheidend beantworten lassen, sind folgende: Warum fällt die in Rede stehende Verstärkung der Athmung so viel mächtiger bei durchschnittenen als bei unversehrten Vagus aus? Warum geht die enorme Vertiefung der Athemzüge bald mit einer Beschleunigung, bald mit einer so bedeutenden Verlangsamung Hand in Hand? Ich verzichte darauf, aus den bestehenden Hypothesen über Einrichtung und Wirkungsweise des Athmungsnervenapparates hypothetische Antworten auf diese Fragen abzuleiten. Der Wechsel der Erscheinungen, von welchem die letzte Frage handelt, lässt schliessen, dass das Ammoniak gleichzeitig in gewisser Richtung antagonistische Wirkungen entfaltet, von denen unter Umständen die eine, unter andern Umständen die andere das Uebergewicht erhält.

Nicht minder misslich steht es um eine ganz befriedigende Erklärung der Respirationsveränderung, welche wir als erste Phase der Ammoniakwirkung beschrieben haben, der anfänglichen Beschleunigung und des darauf folgenden oder unmittelbar eintretenden (von Krämpfen unabhängigen) Stillstandes der Athmung. Es stimmen diese Erscheinungen mit denen überein, welche Knoll als Folge der isolirten Einwirkung von Ammoniakdämpfen auf die Lungenschleimhaut beobachtete und aus einer gleichzeitigen Erregung der Enden, sowohl der inspiratorisch als der expiratorisch wirkenden Vagusfasern erklärt, indem er in Uebereinstimmung mit Hering und Breuer und Burkart gegen Rosenthal auch Vertreter der zweiten Faserklasse bis zu den Lungen gelangen lässt. Da nun in unseren Versuchen das in die Jugularvene gespritzte Ammoniak zunächst vom rechten Herzen aus in die Lungencapillaren und von diesen aus wahrscheinlich in Verkehr mit den Lungennervenenden kam, wäre die unbedingte Adoption der Knoll'schen Erklärung auch für unsere Beobachtungen unbedenklich, wenn wir nicht auch bei durchschnittenen Vagus regelmässig wenigstens den Respirationsstillstand erhalten hätten. Ich glaube, dass bei unseren Versuchen eine periphere Wirkung des Ammoniaks in Knoll's Sinne neben

einer entsprechenden centralen Wirkung bestand. Die nur bei intacten Vagis so zeitig, wenige Sekunden nach Beginn der Einspritzung auftretende Athembeschleunigung halte ich zweifellos für das Resultat der peripherischen Wirkung, während der Stillstand meines Erachtens sowohl von der Peripherie als vom Centrum aus hervorgerufen wird. Sind die Vagi unversehrt, so kann er zunächst von der Peripherie aus entstehen und vom Centrum aus fortgesetzt werden, sind die Vagi durchschnitten, so wird er nur vom Centrum aus eingeleitet und tritt daher, wie oben besonders hervorgehoben wurde, regelmässig später, und zwar (mit Ausnahme eines Falles) ohne vorhergehende Beschleunigung ein. Die Erklärung dieses Stillstands, den die neutrale Stellung des Zeichenhebels und die Betrachtung des Thieres entschieden als einen *expiratorischen* kennzeichnete, würde auf Grundlage der Rosenthal'schen Hypothese dahin abzugeben sein, dass durch den Einfluss des Ammoniaks entweder direct im Centrum, oder indirect durch Erregung der betreffenden Hemmungsfasern des Vagus in den Lungen der Widerstand, welcher dem Abfluss der Erregung nach den Inspirationsnerven entgegensteht, soweit vergrössert wird, dass eine dauernde Unterbrechung des Abflusses eintritt.

Soweit vorläufig die Mittheilung unserer Beobachtungen. Die Ergebnisse unserer fortzusetzenden Untersuchungen, welche insbesondere die Wirkung des Ammoniaks auf andere Nervencentra, z. B. des Darms und Uterus und auf peripherische Nerven betreffen, werden wir veröffentlichen, sobald sie zu einem gewissen Abschluss gelangt sind.

Ein Beitrag zur Charakteristik der Pancreas-Peptide.

Von

Dr. **Basil Kistiakowsky** aus Kiew.

Erste Abhandlung.

(Aus dem Laboratorium des Herrn Prof. Hoppe-Seyler.)

Obleich man schon vor längerer Zeit ausser dem Magensaft noch andere Stoffe nachgewiesen hatte, welche die Fähigkeit be-