Versuch 2: wie der vorige ausgeführt, Athemfrequenz 60, Athemgrösse 520—560 ccm pro Min. 10 Tetani wie oben: Athemgrösse steigt auf 1000 ccm, geht in 9 Min. auf 640 zurück, steigt in Folge von Unruhe wieder an, bis sie nach weiteren 8 Min. auf 490 heruntergegangen ist. — Unterbindung der Nierengefässe, neue 10 Tetani, Ansteigen bis 940 ccm, Abfall ohne Störung in 8 Min. bis auf 490 ccm.

Die Resultate dieser beiden Versuche, die vollkommen mit einander übereinstimmen, zeigen, dass die Verhinderung einer möglicherweise stattfindenden Ausfuhr der bei Muskelarbeit sich bildenden dyspnoëerregenden Stoffe aus dem Blute ohne Einfluss auf die Dauer und die Stärke der Dyspnoë bleibt und sie berechtigen mithin in Verbindung mit dem ersten Versuche zu der Behauptung, dass diese Stoffe nicht durch den Harn ausgeschieden werden.

Man wird demnach anzunehmen haben, dass man es mit leicht oxydirbaren, während der Dyspnoë im Körper des Versuchstieres selbst der Zerstörung anheimfallenden Stoffen zu thun hat.

Aus dem thierphysiologischen Laboratium der königl. landwirthschaftlichen Hochschule in Berlin.

Ueber den Einfluss von Alkali und Säure auf die Erregung des Athemcentrums.

Von

Dr. Curt Lehmann,
Professor an der landw. Hochschule.

Nicht mit Unrecht ist die Thätigkeit des Athemcentrums mit der Bewegung eines Pendels verglichen worden. Die in gesetzmässiger Aufeinanderfolge eintretenden Inspirations- und Expirations-Bewegungen erscheinen als die entgegengesetzten Ausschläge des Pendels, welches von irgend einem Impuls getroffen, in dieser Weise die empfangene Kraft in Bewegung umsetzt. Es ist bekannt, dass im Organismus diese Athembewegungen von verschiedener Richtung aus den Anstoss erfahren können. Sensationen

von den peripheren Nervenendigungen aus, jedes Schmerzgefühl beeinflusst sie, meist die Ausgiebigkeit erhöhend, desgleichen vermögen rein psychische Functionen in verschiedenem Grade die Respiration zu alteriren. Neben diesen nervösen Einflüssen kommt jedoch wesentlich noch die Zusammensetzung und Beschaffenheit des Blutes, das die betreffenden Centralorgane umspült, in Betracht. Wenn hier von der Einwirkung toxischer Substanzen resp. solcher, welche nur unter besonderen anormalen Verhältnissen dem Blute beigemischt sind, abgesehen wird, so sind früher allgemein nur zwei Körper in Betracht gezogen worden, deren Menge im Blut regulatorisch für die Athembewegungen wären, nämlich der Sauerstoff und die Kohlensäure. In vorstehender Arbeit von Zuntz und Geppert wurde jedoch der Nachweis geführt, dass diese Gase normal entschieden nicht allein in Betracht kommen können, sondern dass bei einem Vorgang, der am häufigsten im Leben die Respiration beschleunigt, der Muskelarbeit, nicht wie früher angenommen wurde Sauerstoffmangel resp. Kohlensäurereichthum den Anlass zu stärkerer Athmung geben, sondern andere nicht gasartige Stoffe, die mit dem venösen Blute die Muskeln verlassen, den Weg durch die Lungen unverändert zurücklegen können und somit, durch das arterielle Blut zu dem Centralnervensystem geführt, das Athemcentrum reizen. Genannte Verfasser äusserten sich nicht über die Natur dieser räthselhaften Stoffe, deren chemische Bestimmung auch gar nicht im Versuchsplane lag. Wohl wurde die Möglichkeit erörtert, dass die vom Muskel producirte Substanz eine Säure wäre, durch Titration des Blutes tetanisirter Kaninchen auch die Abnahme der Alkalescentz nachgewiesen, allein mit Recht mochten die Versuchsansteller nicht ohne Weiteres die Behauptung aussprechen, dass es nur die Veränderungen der Blutalkalescentz bei der Arbeit wären, die das Athemcentrum erregten, um so weniger als sie fanden, dass im Gegensatz zum Kaninchen das arterielle Blut von Hunden bald nach starker Muskelarbeit keinen erheblich geringeren Kohlensäuregehalt zeigte, als das Ruheblut, und dies den Schluss nahe legt, dass, obgleich bei Hunden nach Muskelarbeit ebenfalls heftige Dyspnoë auftreten kann, doch nicht erheblich weniger alkalische Affinitäten im Blute vorhanden seien. Weiterhin ist die Möglichkeit vorhanden, dass der Muskel irgend einen Stoff bei der Arbeit producirt, der bereits in minimaler Menge heftig auf nervöse Substanzen, speciell das Athemcentrum einwirkt.

Dann ist die weitere Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass auch bei dem hier in Frage kommenden Prozesse der Erregung des Athemcentrums zwar primäre Ursache und Erfolg leicht als einfache Thatsachen durch die Beobachtung zu constatiren sind, aber wie so oft bei der Complicirtheit der Vorgänge im Organismus die nähere Erklärung der Erscheinung, die detaillirtere Darlegung des Causalnexus zwischen primärer Ursache und Enderfolg eine grosse Mannigfaltigkeit von Vorgängen zu berücksichtigen hat. Kurz, es dürfte vor der Hand die Annahme gerechtfertigt erscheinen, dass die normale Reizung des Athemcentrums bei der Muskulararbeit nicht allein erfolgt, etwa durch eine einzige chemische Substanz, die in das vom Muskel abstammende Blut tritt, sondern eine ganze Reihe von Veränderungen im Körper stattfinden, die alle mehr oder weniger auf den Endeffect: Erregung des Centrums wirken. Beispielsweise dürfte doch oft ein directer Reiz auf nervöser Bahn vom Willen zugleich mit dem motorischen Impuls auch auf die Athmung erfolgen. Gewiss wird in gewissem Grade auch die Erwärmung des Blutes durch die Muskulararbeit das Athemcentrum in Mitleidenschaft ziehen. Endlich bleibt noch die Frage offen: ist es ein oder sind es mehrere Stoffe, die im Arbeitsblut — wenn dieser kurze Ausdruck gestattet ist — das erregende Princip darstellen, resp. ist nicht auch ein Stoff darunter, dessen erregende Wirkung durch mehrere seiner Qualitäten hervorgerufen wird. (Z. B. specifisch chemische Affinitäten zur Substanz von Ganglienzellen, der Reaction etc.)

Um über diese Fragen und damit über die Gesamtheit des die Athmung regulirenden Apparates Aufschluss zu erhalten, dürfte weniger der analytische Weg — Untersuchung des die venösen Centralorgane umspülenden Blutes, deren Schwierigkeit auf der Hand liegt — als der synthetische geeignet erscheinen, indem man verschiedene hier als möglich in Betracht kommende Körper in den Kreislauf bringt und ihre Wirkung auf die Athemmechanik studirt. Es liegt nahe, hier trotz der oben citirten Befunde der Blutgasanalyse beim Hunde doch an Stoffe zu denken, welche die Reaction des Blutes ändern. Wir wissen, dass z. B. durch die Muskulararbeit die Reaction der Muskelfaser sauer wird; eine Reihe von Arbeiten beweisen, dass die hierbei auftretende Milchsäure durch das Blut ausgewaschen wird und somit das venöse Blut an Säure-Affinitäten bereichert. Da im Blut bekanntlich die Oxydation

organischer Substanzen nur eine minimale ist, z. B. injicirte Kohlehydrate etc. fast ausschliesslich in den Geweben verbrannt werden, so muss die eventuell aufgenommene Milchsäure fast unverändert den kleinen Kreislauf passiren, durch die Carotiden dem Athemcentrum zuströmen und kann hier eine Erregung desselben hervorrufen.

So weit eine solche Erregung lediglich auf der Abschwächung der Alkalescenzen des Blutes beruht, müsste sie durch ein sonst indifferentes Alkali paralysirt resp. wieder aufgehoben werden können.

Diesem Gedanken entsprang der Plan zu folgenden gleich mitzutheilenden Versuchen. Es wurde geprüft, ob wirklich in bestimmter Weise die Athemthätigkeit der Thiere durch Injectionen saurer und alkalischer Stoffe in die Blutbahn gesteigert resp. herabgesetzt werden könnte. Es wurden ausschliesslich Kaninchen bei den Experimenten benützt. Die tracheotomirten Thiere athmeten durch Müller'sche Ventile und ihre durch eine Gasuhr gemessene Expirationsluft diente als Maassstab für die Erregung der Athemcentren.

Die ersten Versuche ergaben keine beweisenden Resultate, da die Anordnung derselben zu wenig andere Wirkungen als die der veränderten Blutreaction auf die Athemcentren ausschloss. Immerhin mögen sie mit wenigen Worten berührt werden, da sie einige hier leicht in Betracht kommende Fehlerquellen offenbaren.

Versuch I. 8. 3. 83.

2630gr schweres Kaninchen. Alkalische Flüssigkeit: $\frac{1}{10}$ normale Lösung von phosphorsaurem Natron; saure Flüssigkeit: $\frac{1}{10}$ normale Phosphorsäure. Die Injection erfolgte aus einer Bürette in die Vena facial. poster. nach dem Herzen zu.

Es zeigte in diesem Versuche die Phosphorsäure in Mengen von 0,14 Milligramm-Aequivalenten allerdings eine stärkere Vermehrung der Athemgrösse (um 55%), als das alkalisch reagirende phosphorsaure Natron in Mengen von 0,40 Milligramm-Aequivalenten (um 35%), es wirkte aber auch letzteres erregend.

Es lag nun die Möglichkeit vor, dass bei dem vollständig wachen Thiere die mit den Injectionen verbundenen Sensationen psychomotorisch wirkten und die geringe Steigerung der Alkalescenzen durch das phosphorsaure Natron übercompensirten. Daher

wurde in den nächsten beiden Versuchen (Versuch II und III vom 17. und 20. März 83) das stärker alkalisch reagirende kohlen-saure Natron und zwar in zehnmal stärkerer, nämlich normaler Lösung, d. h. ein Milligramm-Aequivalent per Cubikcentimeter, angewendet. Die Säuren, zuerst Phosphorsäure, dann Weinsäure, waren ebenfalls normal. Die Injectionen erfolgten mittelst calibrirter Spritze in das Herzende einer Carotis.

In diesen beiden Versuchen zeigen kohlen-saures Natron und die beiden Säuren characteristisch verschiedene Wirkung auf die Athemcentren. Während das Alkali in der etwas concentrirten Form, in welcher es jedenfalls noch die Medulla erreichte, zuerst die Athemthätigkeit fast vollständig inhibirte, hierauf aber das Thier gleichsam als Reaction auf die momentane Erstickung längere Zeit andauernd sehr starke Respirationen ausführte (es zeigten sich die höchsten Werthe für die Athemgrösse), wirkten die Säuren lediglich die Athmung erregend, zugleich aber den ganzen Organismus ermattend, das Thier erschöpfend. Es wäre hierbei nur die Frage, ob dieser Effect durch nichts weiter als die veränderte Reaction des die Ganglienzellen umspülenden Blutes hervorgebracht wurde. Dies ist nicht anzunehmen: es ist vielmehr hier bereits eine Summe von Einzelursachen, hervorgerufen durch die Injectionen, vorhanden.

Die Ader, in welche die Injection vorgenommen wurde, zeigte bald eine grosse Brüchigkeit, eine veränderte Beschaffenheit des Gewebes. Hieraus folgt, dass zugleich die Gefässnerven stark afficirt worden sein mussten und deren Erregung nicht einflusslos auf die Athemerregung bleiben konnte. Es ist anzunehmen, dass das Alkali stärker afficirte, vielleicht weil es von geringerer Diffusionsfähigkeit local länger auf die Nervenendigung in grösserer Concentration wirkte, als die Säure, die sich schneller weiter verbreitet. Aus den weiter unten zu berichtenden Versuchen geht die local stärker reizende Wirkung des Alkalis deutlich hervor.

Dann ist trotz der vorsichtigen Injection kaum glaublich, dass sich die Injectionflüssigkeiten vollständig mit dem Blute mischten, ihre alkalischen und sauren Affinitäten vollständig mit den entgegengesetzten des Blutes ausglich, ehe sie die nervösen Centralapparate erreichten. Daraus folgt aber, dass die betreffenden Ganglienzellen nicht nur dem Einfluss von Blut veränderter Reac-

tion, sondern mehr oder weniger direct einem Alkali- resp. Säurereiz ausgesetzt wurden. Jede Alkalilösung und jede Säurelösung wirkt aber zerstörend auf die Gewebe, also reizend, und ebenso wie vorhin in Bezug auf die Gewebe der Ader, würden wir hier auf das Centralnervensystem eine andauerndere Wirkung des Alkalis als der Säure annehmen müssen; gerade so, wie eine mit einer Alkalilösung benetzte Wunde länger schmerzt, als wenn die Benetzung mit einer gleich starken Säure geschehen ist. Aus einer der hier nicht destillirten Beobachtungen (9 in Versuch III) geht auch die anhaltendere Wirkung der Alkalilösung hervor.

Verfehlt wäre es jedenfalls, wie auch die späteren Versuche beweisen, die beobachteten Veränderungen der Respiration in der Weise erklären zu wollen, dass man sagte: plötzliche Veränderungen der Reaction des Blutes reizen stets das Athemcentrum, eine Vermehrung der Alkalescentz reizt aber stärker als eine Vermehrung der Acidität um die gleichen Aequivalente und so ergäbe sich von selbst, dass bei der Injection von Alkali zuerst ein Athemstillstand beobachtet wurde, indem anfänglich eine Ueberreizung und damit Chockwirkung stattfand.

Der nächste Versuch (Versuch IV) mag vollständig berichtet werden.

Versuch IV. 20. 4. 83.

Grosses weibliches Kaninchen, 2140gr. Durchschneidung des Rückenmarks zwischen 2. und 4. Lendenwirbel. Canüle in die linke Art. cruralis central eingebunden. (Operationen mit wenig Blutverlust.) Beendigung der Operation 1h 30. Erwachen des Thieres aus der Narkose und Beginn der Respirationsbeobachtungen 4h 30. Alkalische Flüssigkeit: Zweifach normale CO_3Na_2 -Lösung; saure Flüssigkeit: Normal-Weinsäure. Ablesung alle 5 Sekunden an einer Gasuhr, die direct Cubikcentimeter anzeigte.

I. Athmung vor der Injection in Cubikcentimetern pro 5 Sekunden.

70, 60, 70, 50, 60, 60 — 50, 60, 60, 60, 50, 60 — 50, 60, 80, 60, 70, 70 — 80, 70, 60, 60, 60, 60 — 60, 50, 60, 50, 70, 60 — 60, 50, 60, 70, 50, 70 — 50, 70, 50, 70, 50, 50 — 60, 60, 60.

II. Injection von 1ccm Alkali¹⁾ in etwa 8 Sekunden. Ehe aber die Ader wieder abgeklemmt war und die Athembeobachtung fortgesetzt werden konnte, vergehen in Summa 55 Sekunden. Hierauf:

180, 60, 45, 115, 50, 90 — 70, 70, 60, 80, 60, 60 — 90, 40, 80, 50, 60, 80 —

1) Bei der Alkali-Injection fand ein krampfhaftes Strecken der hinteren Extremitäten statt, das nur allmählich abtönte; bei der ersten Injection stärker als bei der zweiten.

80, 60, 80, 60, 60, 80 — 70, 60, 90, 90, 70, 70 — 70, 70, 100, 50, 70, 70 — 60, 80, 80, 50, 90, 60 — 70, 70.

III. Injection von 1 ccm Alkali. Abermals vergehen 55 Sekunden, ehe die Beobachtung festgesetzt werden kann.

20, 130, 20, 90, 50, 90 — 100, 80, 90, 110, 80, 80 — 80, 80, 100, 60, 90, 60 — 90, 80, 50, 70, 60, 70 — 60, 70, 40, 100, 70, 70 — 80, 60, 80, 60, 90, 80 — 70, 100, 90, 80, 90, 90 — 90, 80, 80, 80, 80, 80 — 60, 80, 80, 50.

Hierauf 20 Minuten Pause.

IV. Athmung ohne weitere Injection.

60, 60, 60, 60, 60, 60 — 60, 60, 60, 60, 60, 70 — 70, 50, 60, 60, 70, 60 — 60, 60, 60, 70, 60, 60 — 80, 60, 90, 70, 80.

V. Injection von 1 ccm Säure. Dauer 40 Sekunden. Hierauf Athmung.

110, 120, 100, 150, 100, 100 — 140, 100, 100, 100, 100, 100 — 100, 90, 110, 110, 110, 110 — 120, 100, 110, 100, 100, 100 — 90, 110.

VI. Ohne weitere Injection nach 135 Sekunden Pause.

100, 60, 80, 60, 60, 60 — 80, 60, 70, 70, 60, 70 — 70, 70, 70, 90, 80, 90 — 70, 80, 90.

VII. Injection von Säure. In Folge einer kleinen Verletzung der Ader gelangte aber nur wenig von dem Cubikcentimeter ins Blut. Dauer der Injection 40 Sekunden. Hierauf Athmung.

60, 90, 100, 140, 70, 90 — 60, 100, 70, 70, 90, 90 — 70, 90, 70, 70, 90, 80 — 70, 90, 70, 90, 80, 80 — 90, 90, 80, 90, 80, 90.

VIII. Nach 12 Minuten Pause und nochmaligem Einbinden der Canüle ohne Injection.

70, 90, 80, 70, 70, 70 — 90, 70, 90, 70, 80, 70 — 90, 80, 80, 80, 110, 80 — 90, 90, 100, 90, 80, 80 — 90, 90, 80, 90, 80, 90.

IX. Injection von Alkali. Die Ader ist aber so brüchig, dass der grösste Theil des Cubikcentimeters nicht ins Blut kommt. Dauer der Injection

45 Sekunden. Hierauf Athmung.

80, 100, 120, 100, 110, 100 — 90, 100, 80, 80, 90, 80 — 80, 70, 80, 90, 70, 80 — 80, 70, 80, 70, 80, 70 — 90, 70, 80, 70, 80, 90 — 100, 80, 80, 100, 100, 100 — 70, 100, 80, 100, 90, 90.

In Versuch 4 waren durch die Trennung des Rückenmarkes alle nervösen Erregungen des Athemcentrums von der Injectionsstelle her ausgeschlossen, ferner dadurch, dass die injicirten Flüssigkeiten erst den Capillarkreislauf des einen Schenkels passiren mussten, die innige Untermengung derselben mit dem schliesslich dem Hirn zufließenden Blute wohl gesichert.

Als die reine Wirkung des durch die Injection veränderten

Versuch IV.

Lfd. Nr.	Dauer der Beobachtung Sek.	Athemgrösse in cc.						Injection in Milligramm- - Aequi- valenten.	Bemerkungen.
		1.	2.	3.	4.	5.	im Mittel pro Min.		
		Minute.							
1	230	710	780	710	(720)*	—	730	—	
2	220	940	820	880	(840)*	—	873	2.0 CO_3Na_2	Beobachtung 60" nach Beginn der Injection.
3	260	940	890	860	1010	(810)	916	2.0 CO_3Na_2	Beobachtung 55" p. inj. Hierauf 28 Min. Pause.
4	145	730	740	—	—	—	765	—	
5	130	1320	1260	—	—	—	1243	1.0 Säure	Beobachtung 40" nach Beginn der Injection. Hierauf $2\frac{1}{4}$ Min. Pause.
6	105	830	(943)	—	—	—	880	—	
7	150	1030	950	(1040)	—	—	1000	0.3 Säure (?)	40" p. inj. beobachtet. Hierauf 12 Min. Pause.
8	150	920	1050	(1040)	—	—	996	—	
9	210	1130	920	1040	(1060)	—	1034	? 0.3 CO_3Na_2	Injectiondauer inclu- sive Öffnen und Ab- klemmung der Ader 45", hierauf beobachtet

Blutes zeigt sich demnach, dass sowohl durch CO_2Na_2 , wie durch Weinsäure die Respirationsgrösse gesteigert wird, aber ganz verschieden durch die Säure erheblich mehr. Vier Milligramm-Aequivalente kohlensaures Natron reizten das Athemcentrum weniger als ein Milligramm-Aequivalent Weinsäure. Hier war auch nichts von einer anfänglichen Chock-Wirkung des Alkalis zu bemerken, wohl aber zeigte sich (vergl. Beobachtung 3) im ganzen Innervationsgebiete des abgetrennten Rückenmarks eine starke, wohl reflectorisch hervorgebrachte Einwirkung auf die Muskeln, so lange nicht durch die wiederholten Injectionen die Erregbarkeit der Gewebe abgeschwächt war. Es ist hieraus zu erkennen, dass analoge Reizungen in den ersten Versuchen sicher an der Erregung der nervösen Centralorgane erheblich Antheil gehabt haben.

In welcher Weise ist nun die erregende Wirkung auch das kohlensauren Natrons zu erklären?

*) Die in dieser, wie in den folgenden Tabellen eingeklammerten Zahlen sind nicht direct beobachtete, sondern aus der Athemgrösse in der letzten nicht vollständig beobachteten Minute auf die ganze Minute berechnet worden.

Zuerst wird man daran zu denken haben, dass allein die Erhöhung des Salzgehaltes des Blutes auf die Ganglienzellen reagiren musste. Der Gehalt von diffundiblen Salzen muss sich stets, so weit chemische Bindungen nicht in Betracht kommen, zwischen den Gewebselementen und dem Blute ins Gleichgewicht setzen. Jede Störung dieses Gleichgewichtes wird Diffusionsströme induciren, die ihrerseits nicht ohne Reizung der Zellen verlaufen können. Ingleichen wird ein Thier durch solche Processe, die momentan im ganzen Körper einsetzen, in seinem Allgemeingefühl alterirt werden, so dass sich zu der auf die Athemcentren direct erfolgenden Reizung noch ein psychomotorisches Element addirt. Jede Bewegung in letzterer Beziehung beschleunigt aber ebenfalls die Athmung. Wenn daher durch Injection alkalischer Salze und damit bewirkter Erhöhung der Alkalescenz des Blutes die Erregung der Athemcentren herabgesetzt wird, wird diese Wirkung stets durch die eben erwähnten Momente paralysirt werden müssen.

Endlich ist zu erwähnen, dass das kohlensaure Natron gemischt mit dem Blute resp. den alkalisch reagirenden Geweben nicht ohne Weiteres und in jeder Richtung als eine alkalisch wirkende Materie anzusehen ist. Wie die Versuche von Pflüger, Zuntz, Gaule, Setschenow u. A. beweisen, verhält sich z. B. eine reine Lösung von diesem Salz ganz anders in Bezug auf die Bindung von CO_2 als wenn sie mit Blut (Serum, Cruor oder beides) gemischt ist¹⁾. Die sauren Affinitäten der Bluteiweisse bringen sich zur Geltung und lockern die Bindung von CO_2 .

Gaule konnte direct nachweisen, dass die Spannung der Kohlensäure über Blut durch Zusatz von Natriumcarbonat bei Körpertemperatur vermehrt wurde. Es scheint bei dem letzten Versuche ausgeschlossen, dass bei Injection des Natronsalzes durch freie Kohlensäure die Athemcentra gereizt wurden, da das Blut mit dem Natronsalz erst den Lungenkreislauf passiren musste, ehe es zum Gehirn und Rückenmark strömte, immerhin dürfte aber die Zerlegung durch die sauren Affinitäten des Hämoglobins etc. nicht so schnell erfolgen, dass nicht doch wenigstens die Ausspülung der im nervösen Gewebe erzeugten CO_2 mangelhafter erfolgte. Jedenfalls, wie gleich mitzutheilende Versuche lehren, verhält sich das CO_2Na_2 anders, d. h. mehr erregend, als NaOH .

1) Vergl. hierüber N. Zuntz: Physiologie der Blutgase etc. in Hermanns Handbuch der Physiol. p. 64 u. s. w.

In den nachstehenden drei Versuchen wurden die Thiere während der Athmung in leichter Aether-Narcose erhalten, um psychische Erregungen nach Möglichkeit zu vermeiden. Unterhalten wurde die Narcose dadurch, dass die inspirirte Luft, ehe sie in das erste Müller'sche Ventil trat, durch eine den Spritzflaschen ähnlich armirte Flasche streichen musste, deren Boden mit einer Aetherschicht überdeckt war. Das mit dem Inspirationsventil verbundene Glasrohr wurde so weit in die Flasche eingesenkt, dass die in die Lungen des Thieres gelangende Luft gerade genügend mit Aetherdämpfen gemischt war. Die Narcose war nicht so tief, um Augenreflexe auszuschliessen, sondern liess das Thier nur für leichte Erschütterungen, schwaches Kneifen etc. reactionslos erscheinen.

Versuch V.

1050gr schweres Kaninchen. Durchschneidung des Rückenmarks am letzten Rückenwirbel. Fünf Stunden nach dieser Operation wurde in die linke Art. cruralis eine Canüle central eingebunden. Injection aus Bürette von Normal-NaOH und Normalweinsäure. Während des Versuches wurde das Thier in gleichmässiger leichter Aethernarkose erhalten. Ablesung alle 5 Sekunden. Angabe in Cubikcentimetern.

I. Athmung vor der Injection.

35, 35, 30, 45, 35, 40 — 35, 40, 30, 40, 30, 40 — 40, 35, 30, 35, 40, 30 —
35, 35, 35, 35, 30, 35 — 35, 30, 30, 30, 40, 30 — 30, 30, 40, 40, 40, 30 —
35, 35, 30, 35, 25, 40 — 40, 30, 30, 30, 40, 30.

II. Injection von 1,3ccm Alkali.

40, 50, 30, 40, 30, 40 — 35, 30, 40, 35, 40, 35 — 35.

III. Injection von 1,5ccm Alkali.

40, 40, 50, 40, 40, 40 — 40, 30, 20, 25, 25, 40 — 40, 20, 30, 30, 30, 30 —
30, 30, 30, 30, 25, 25 — 30, 30, 30, 15, 40, 30 — 25.

IV. Injection von 1,6ccm Alkali.

30, 35, 30, 30, 35, 30 — 30, 30, 20, 30, 25, 30 — 20, 25, 15, 30, 20, 25 —
30, 30, 25, 20, 30, 25 — 25, 25, 25, 20, 30, 20 — 25, 30, 30, 25, 25, 30 — 30.

V. Injection von 2,1ccm Säure.

30, 40, 50, 30, 40, 50 — 50, 70, 55, 55, 90, 70 — 70, 60, 80, 70, 50, 80 —
70, 50, 60, 60, 60, 60 — 50, 50, 50, 55, 55.

VI. Injection von 2,3ccm Alkali.

40, 40, 45, 45, 50, 35 — 55, 40, 50, 40, 40, 35 — 30, 40, 30, 40, 40, 40 —
25, 25, 25, 30, 30, 30 — 30.

VII. Injection von 1,8 ccm Alkali. (Stossweises Athmen.)

20, 30, 20, 40, 30, 50 — 50, 60, 30, 40, 40, 40 — 45, 45, 40, 40, 30, 40 — 50, 30, 30, 30, 35, 35 — 20.

VIII. Injection von 1,95 ccm Säure.

30, 30, 40, 40, 45, 50 — 45, 60, 60, 50, 60, 60 — 50, 60, 55, 55, 55, 55 — 50, 60.

IX. Injection von 2,05 ccm Säure. (Krampfhaftes, unterbrochenes Athmen, bald längere Athempausen und dann todt.)

50, 10, 40, 30, 30, 50 — 40, 40, 20, 20, 20. 20 — 30, 30, 25, 25, 10, 10. —

Versuch V.

Lfd. Nr.	Dauer der Beobacht. Sek.	Athemgrösse in ccm					Injection in Milligramm-Aequivalenten.	Bemerkungen.
		1.	2.	3.	4.	im Mittel pro Min.		
1	240	435	415	405	400	413	—	
2	65	445	—	—	—	443	1.3 NaOH	
3	155	430	350	—	—	379	1.5 NaOH	
4	185	355	295	310	—	321	1.6 NaOH	
5	145	630	770	—	—	687	2.1 Weinsäure.	
6	125	515	385	—	—	446	2.3 NaOH	
7	125	450	450	—	—	441	1.8 NaOH	Etwas stossweisses Athmen.
8	100	570	(630)	—	—	606	1.9 Weinsäure.	
9	90	370	—	—	—	333	2.1 Weinsäure.	Krampfhaft unterbrochenes Athmen. — Einige Pausen. Thier stirbt nach 1½ Minuten.

Versuch VI. 21. 6. 83.

Versuchsordnung wie vorige. Kaninchen 1510 gr.

I. Athmung vor der Injection.

60, 50, 60, 50, 45, 45 — 50, 45, 45, 50, 45, 45 — 50, 50, 50, 35, 40, 45 — 40, 50, 45, 55, 50, 50 — 45, 45, 45, 35, 50, 50 — 55, 45, 50, 40.

II. Injection von 0,55 ccm Weinsäure.

65, 75, 60, 90, 100¹⁾, 85 — 65, 80, 80, 70, 70, 70 — 80, 70, 60, 70, 60.

III. Injection von 0,99 ccm Weinsäure. (Gleich darauf starke Bewegung und stürmische Athmung.)

50, 90, 110, 80, 120, 90 — 120, 130, 80, 140, 120, 120 — 120, 120, 110, 110, 110, 100-

1) Etwas Bewegung des Thieres.

85, 95, 90, 90, 90, 100 — 80, 90, 90, 90, 80, 70 — 95, 95, 80, 80, 80, 100 — 95, 95, 100, 90, 90, 85 — 95, 90, 80, 80, 70, 80 — 80, 60, 90, 60, 70, 70. —

Die beschleunigte Athmung hält noch einige Minuten an. Der Versuch hierauf Alkali zu injiciren misslang, da sich in Canüle und Ader sofort feste Gerinnsel bildeten.

Versuch VII. 25. 6. 83.

Operation und Behandlung des Kaninchens wie in den beiden vorigen Versuchen. 1360gr schwer.

I. Athmung vor der Injection.

50, 50, 60, 55, 45, 50 — 45, 45, 55, 45, 50, 60 — 50, 50, 50, 50, 45, 55 — 50, 50, 60, 55, 55, 50 — 60, 60, 45, 50, 55, 60 — 60, 60, 65, 65, 55, 55 — 60, 60, 80, 80*, 70, 50 — 60, 60, 50, 60, 60, 60 — 60, 65, 65, 60, 60, 55 — 45, 60, 60, 55, 55, 55 — 55, 50, 50, 55, 65, 50 — 60, 70, 50, 60, 70, 60 — 70, 60, 70.

* Zappeln des Thieres.

II. Injection von 1,95ccm Alkali.

65, 65, 70, 70, 60, 60 — 70, 60, 60, 60.

III. Injection von 2ccm Alkali.

50, 60, 50, 60, 70, 90 — 50, 60, 60, 55, 55, 65 — 55, 60, 50, 40, 50, 60.

IV. Injection von 1,9ccm Alkali.

60, 40, 60, 60, 50, 60 — 55, 55, 100, 100*, 70, 80 — 70, 80, 70, 70, 70, 65 — 55, 65, 55, 80, 70, 60 — 60, 60.

* Starke Unruhe des Thieres.

V. Injection von 2,15ccm Alkali.

40, 90, 50, 140*, 90, 90 — 80, 70, 70, 60, 80, 70 — 80, 60, 80, 60, 60, 70 — 70, 60, 80, 70, 60, 65 — 70, 85, 50, 70, 60, 70 — 60, 60, 50, 60, 60, 50 — 55, 60, 55, 50, 50, 55 — 50, 55, 50, 60, 50, 50 — 50, 50, 50, 50, 50, 50.

Die Athmung verläuft in gleicher Weise noch 2 1/2 Minuten fort.

* Starke Unruhe des Thieres.

VI. Injection von 1,6ccm Säure.

60, 90*, 80, 90, 100, 90 — 100, 100, 120, 120, 100, 110 — 120, 130, 110, 120, 110, 100, 110, 90, 105, 85, 100, 80 — 90, 80, 80, 80, 90, 80 — 70, 75, 75, 80.

* Geringe Unruhe des Thieres.

VII. Injection von 1,8ccm Säure.

90, 80, 80, 90, 100, 120 — 140, 130, 150, 120, 140, 120 — 120, 120, 110, 110, 110, 60 — 150.

VIII. Injection von 1,9ccm Alkali.

105, 85, 100, 90, 100, 90 — 70, 100, 90, 80, 85, 95 — 80, 80.

IX. Injection von 1,35ccm Alkali.

80, 70, 80, 80, 60, 70 — 70, 60, 60, 65, 60, 65 — 60, 60, 60, 60, 60, 70 — 50, 70, 50, 60.

X. Injection von 2,1ccm Säure.

70, 60, 80, 70, 100, 100 — 110, 130, 110, 160, 140, 140 — 150, 120, 130, 130, 130.

XI. Injection von 1,75ccm Alkali.

120, 120, 130, 120, 100, 110 — 120, 120, 120, 130, 110, 140.

XII. Injection von 0,85ccm Alkali.

130, 120, 110, 130, 130, 110 - 100, 110, 110, 100, 100 - 105, 105, 90, 100, 100, 100 - 100, 105, 95, 110, 120, 110 - 105, 105, 110, 100, 100, 100 - 100, 100, 100, 100, 80 - 100, 100, 95, 85, 90, 95 - 100, 100, 95, 95, 95, 110 - 110, 90, 110, 90, 100, 100 - 100, 95.

XIII. Injection von fast 2,5ccm Alkali.

85, 90, 110, 80, 90, 80 — 80, 90, 90, 70, 80, 80 — 80, 75, 85, 70, 70, 80 — 70, 70, 90, 70, 80, 70 — 70, 70, 80, 70, 80, 70 — 60, 70, 60, 60, 70, 60 — 60, 60, 50, 60, 70, 55 — 45, 50, 50, 50, 50, 60.

Versuch VII.

Lfd. Nr.	Dauer der Beobacht. Sek.	Athemgrösse in ccm					Injection in Milligramm-Aequivalenten.	Bemerkungen.
		1.	2.	3.	4.	im Mittel pro Min.		
1	375	610	620	680	750*	680	—	* Unruhe.
2	50	(768)	—	—	—	768	1.95 NaOH	
3	90	725	(630)	—	—	693	2.00 „	
4	130	990	810	—	—	794	1.9 „	
5	420	930*	815	745	640	739	2.15 „	* Starke Unruhe des Thieres.
6	170	1160	1260	—	—	1137	1.6 Weinsäure	
7	95	1360	(1337)	—	—	1346	1.8 „	
8	70	1090	(960)	—	—	1071	1.9 NaOH	
9	110	820	(720)	—	—	774	1.35 „	
10	85	1270	(1584)	—	—	1362	2.1 Weinsäure	
11	60	1440	—	—	—	1440	1.75 NaOH	
12	280	1350	1240	1200	1160	1231	0.85 „	
13	240	1025	910	820	660	879	2.5 NaOH	

In sehr anschaulicher Weise geht die Wirkung der Alkali- resp. Säure-Injection aus einer graphischen Darstellung der Athemgrössen hervor; es sei daher eine solche von dem letzten Versuche hier beigegeben.

Aus den Versuchsprotocollen geht unzweifelhaft hervor, dass die Alkali-Injectionen die Athemgrösse herabsetzten. Trotz der

Versuch VII vom 25. 6. 83.

oben erwähnten Gründe, welche zeigten, dass bei jeder Injection wie bei jedem Manipuliren am Thiere mehr oder weniger mittelbar auch ein erregendes Moment für die Athmung vorhanden sein muss, gelang es doch zweimal die Ventilationsgrösse durch Alkali unter den Werth herabzudrücken, den sie am intacten Thiere hatte (vergl. Versuch II, Beobachtung 3 und 4). Die im ersten Moment nach einer Injection von Alkali erfolgenden beschleunigten und vertieften Athemzüge sind besonders im Hinblick auf die nur leichte Narcose der Thiere wohl erklärlich.

Im Gegensatz hierzu sahen wir die Athemcurven rapid und andauernd steigen, sowie Säure injicirt wurde. Dem Eindruck nach leistete der Athemapparat der Thiere das Maximum, zu dem er überhaupt befähigt war; die Respirationen waren beschleunigt und vertieft. Erfolgte hierauf wieder Alkali-Injection, so konnte, wie besonders Versuch VII beweist, die Athemgrösse wieder zur Norm zurückgebracht werden.

Allerdings fällt auf, dass letzteres nicht durch eine der injicirten Säuremenge äquivalente Alkalimenge möglich war; von letzterer konnten die Thiere nicht nur überhaupt mehr vertragen, sondern es verlangte auch die Aufhebung der Säurewirkung mehr Alkali, als zur Neutralisation der Säure nothwendig gewesen wäre. Andererseits sehen wir, dass nach sehr erheblichen Alkaliinjectionen (Versuch VII, Beobachtung 2—4) relativ viel geringere Säureinjectionen sofort erregend und zwar maximal erregend wirken. Es bleibt hiernach wohl nur die Annahme übrig, dass die Ganglienzellen eben leichter eine schnelle Verstärkung der Alkalescenz des Blutes vertragen als eine schnelle Verminderung. Man wird wohl umsomehr zu dieser Annahme gedrängt, als das injicirte Alkali seiner relativ geringern Diffusionsfähigkeit wegen gewiss durch den Capillarkreislauf des einen Hinterschenkels eher weniger zurückgehalten wurde als die Säure, abgerechnet davon, dass die alkalischen Gewebe einen Theil der letzteren sicher bald neutralisirten.

Ueber den Grad der Reactionsänderung des Blutes durch die in den vorstehend mitgetheilten Versuchen ausgeführten Injectionen ist kaum etwas Genaueres festzustellen. Bei den ersten drei Versuchen, in welchen die Injection in eine Carotis erfolgte und dann von dem Aortenbogen aus die Flüssigkeit direct dem Hirn zugeleitet wurde, ist absolut nichts auszusagen, abgesehen von der

oben ausgesprochenen Vermuthung, dass Injectionsflüssigkeit und Blut sich nicht stets vollkommen gemischt haben mögen.

In den letzten 4 Versuchen könnte man daran denken, die infundirten Alkali- resp. Säure-Aequivalente mit der Alkalescentz der gesammten Blutmasse der Thiere zu vergleichen. Mit einer solchen Rechnung ist aber nur eine ungefähre Orientirung mit breiten Fehlergrenzen zu erreichen. Einmal ist nicht festzustellen, in wie weit die Gewebe (des einen Hinterschenkels der Gefässwandungen und der Lunge) von dem Alkali oder der Säure absorbirten, endlich zeigen zahlreiche Versuche, dass normal bei den Thieren der Grad der Alkalescentz des Blutes grossen Schwankungen unterworfen ist. Zuntz fand bei Hunden in 100 gr¹⁾ Blut durch Titriren die Alkalescentz schwankend zwischend 2,51—5,17 Milligramm-Aequivalenten Alkali, d. h. um über das Doppelte. Lassar²⁾ fand, ebenfalls durch Titriren, die Alkalescentz von 100 gr Blut normaler deutscher Kaninchen, welche sogar längere Zeit vorher unter gleichen Bedingungen (gleichem Futter etc.) gehalten worden waren, zwischen 3,35 und 5,54 Milligramm-Aequivalenten schwankend.

In Anbetracht dieser Unsicherheiten kann also, wie gesagt, die folgende Berechnung aus den letzten drei Versuchen nur eine ganz ungefähre Schätzung der Reactionsschwankungen des Blutes der Versuchsthiere liefern.

Es wurde dabei angenommen, dass die Thiere $\frac{1}{13}$ ihres Lebgewichtes an Blut besessen haben und letzteres in seiner Alkalescentz dem mittleren von Lassar (l. c.) gefundenen Werthe entsprach, nämlich in 100 gr = 4,72 Milligramm-Aequivalente Alkali.

Das Thier in Versuch 5 wog 1050 gr, dürfte daher 81 gr Blut enthalten haben, dessen Alkalescentz etwa 3,82 Milligramm-Aequivalenten entsprach. Die drei ersten Injectionen von Natron, welche im Laufe von $3\frac{2}{3}$ Minuten gemacht wurden (Beobachtungsdauer in Summa = 405 Sekunden = 6,7 Minuten), erniedrigten die Athemgrösse zuletzt fast um 30 %. Es waren 4,4 Milligramm-Aequivalente injicirt worden, somit eine grössere Alkalimenge, als der gesammten Blutalkalescentz entsprach. Die darauf folgende Säure-

1) Zuntz: „Die Gase des Blutes etc. — Hermann, Handbuch der Physiol. Bd. 3, p. 73.

2) Lassar, Pfüger's Archiv, Bd. IX, p. 49 u. s. w.

injection von 2,1 Milligramm-Aequivalenten müsste immer noch einen Alkaliüberschuss von 2,3 Alkali, d. h. von 66 % der normalen Blutalkalescenz im Thiere zurücklassen, trotzdem wurde sofort die Athmung gegen die anfänglich beobachtete normale Grösse um über 30 %, gegenüber der zuletzt beobachteten Grösse um über 100 % gesteigert.

Zur Abschwächung des Säurereizes auf die Athemcentren genügte hierauf nicht eine Neutralisation der Säure, sondern kaum ein Ueberschuss von 1,9 Milligramm-Aequivalenten Alkali, d. h. beinahe die doppelte Menge.

Die hierauf erfolgende starke Säureinjection, obgleich sie lange nicht genügte, die vorher infundirten Alkalimengen zu neutralisiren, tödtete nach einer kurzen, abermaligen starken Beschleunigung der Athmung das Thier.

In Versuch 6 wog das Thier 1510 gr, enthielt also etwa 116 gr Blut mit einer Alkalescenz von 5,48 Milligramm-Aequivalenten. Letztere durch Säure auf 4,93, d. h. um 10 % erniedrigt, ergaben beinahe Verdoppelung der Athemgrösse, weitere Erniedrigung auf 4,03, d. h. um 26,4 % steigerten die Athemgrösse um mehr als 100 % und erst nach 4 Minuten klang die Wirkung des Säurereizes erheblich ab.

Im letzten Versuch 7 sind ganz ähnliche Resultate zu bemerken. Das Thier, 1360 gr schwer, enthielt 105 gr Blut mit etwa 4,96 Milligramm-Aequivalenten Alkali.

Die Injectionen brachten in Milligramm-Aequivalenten in das Thier:

Zahl der Injectionen		Alkali- Milligr.-Aequivalente	Säure- Milligr.-Aequivalente	In Procent d. norm. Alkalescenz d. Blutes	
				Alkali	Säure
4	=	8,0	—	161,3 %	—
2	=	—	3,4	—	68 %
2	=	3,25	—	65 %	40,5 %
1	=	—	2,1	110 %	—
3	=	5,5	—	—	—
		Sa. 16,75	5,5		

Durch diese Injection war die Alkalescenz des Blutes (wenn die kaum zulässige Annahme gemacht wird, dass die Gewebe des Thieres von der Reaction auszuschliessen wären), nach Abzug der durch die Säuren neutralisirten Mengen von 4,96 auf 16,21 Milli-

gramm-Aequivalente gebracht, also mehr als verdreifacht worden und obgleich aus der oben mitgetheilten Tabelle hervorgeht, dass stets die Alkaliinjectionen beruhigend wirken, die durch die Säure gesetzte Erregung herabstimmen, ist doch am Schlusse des Experimentes nur knapp die Athemgrösse wieder erreicht worden, welche das Thier anfänglich normal zeigte. Der Grad der Steigerung der Athemgrösse durch Säure war auch in diesem Versuche etwa 100 %.

Vergleicht man die in den geschilderten Versuchen durch Säureinjectionen hervorgebrachte Verminderung der Alkalescentz des Blutes, wobei also maximale Respiration erfolgte, mit den letztthin von Zuntz und Geppert mitgetheilten Werthen (dies Arch. Bd. XLII S. 233) über die Verminderung der Alkalescentz des Blutes durch starke Muskelactionen, so erhält man nicht sehr von einander abweichende Zahlen.

Genannte Autoren fanden in drei Titirversuchen die Alkalescentz des Blutes nach Jagen resp. Tetanisiren des Thieres um 15 bis 56 %, im Mittel um 43 % gegenüber der Blutalkalescentz des ruhenden Thieres herabgesetzt; ich verminderte durch die Injection z. B. in Versuch 6 die Alkalescentz um 10 % resp. 27 %, in Versuch 7 um 68 % resp. 40 %; in Versuch 5 wurde durch stärkere Säureinjectionen das Thier schliesslich getödtet.

Beim Kaninchen wenigstens ist hiernach unbestreitbar trotz aller Vorbehalte in Bezug auf die Fehlergrenzen dervorstehenden Berechnung zu behaupten, dass die durch die Muskelthätigkeit erfolgende Acidulirung des Blutes einen sehr erheblichen Antheil an der Erregung des Athemcentrums haben muss.

Neben diesem Hauptresultat vorstehender Untersuchungen seien noch folgende Schlüsse hervorgehoben.

1. Die Ganglienzellen, die die Innervation des Athemapparates bewirken (wahrscheinlich auch die übrigen), werden durch eine Verstärkung der Blutalkalescentz in geringerem Grade beeinflusst, als durch eine äquivalente Verminderung derselben.

2. Die durch Verminderung der Blutalkalescentz hervorgebrachte Reizung der Athemcentren kann durch Alkaliinjectionen aufgehoben werden.

3. Es hat den Anschein, dass die Erregung des Athemcen-

trums mehr noch durch die Schwankung der Blutreaction in der Richtung verminderter Alkalescentz hervorgebracht wird, als durch den absoluten Gehalt des Blutes an alkalischen Affinitäten, so dass innerhalb gewisser Grenzen sich die Reizbarkeit der venösen Centralapparate wechselnder Alkalescentz des Blutes anzupassen vermag. Wie weit diese Grenzen zu ziehen sind, ist aus den obigen Versuchen um deswillen nicht zu erschliessen, als keine Daten gewonnen worden sind, die einen Anhalt über die Zerstörung der injicirten organischen Säure durch die Gewebe, resp. über eine Neutralisation derselben durch Gewebsbestandtheile geben. Die verhältnissmässig nicht sehr lange Zeit, in welcher sich nach einer Säureinjection die Athemgrösse wieder der normalen näherte, ohne dass später Alkali eingeführt worden war (vergl. Vers. 6), kann sehr plausibel durch die Annahme erklärt werden, dass der Organismus bald einen belangreichen Theil der Säure entfernt hat; keinesfalls ist man zu dem Schlusse genöthigt, dass sich die nervösen Apparate so rasch an eine erheblich veränderte Blutalkalescentz gewöhnt hätten.

Es liegt nahe, die längst bekannte Reizwirkung der Kohlensäure als einen speciellen Fall der von mir constatirten Wirkung von Säuren im Allgemeinen zu betrachten.

Für die freundliche Unterstützung bei den Versuchen sage ich Herrn Professor Dr. Zuntz und Herrn Dr. B. Tacke meinen besten Dank.