

Physiologische und pharmakologische Studien an der Atmung des Kaltblütlers.

Von

Dr. med. **F. Felix Werner** (z. Z. Freiburg i. Br.).

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Mai 1922.)

1. Teil.

1. Einleitung (S. 83).
2. Methodik (S. 84).
3. Physiologie der normalen Atembewegung (S. 86).
4. Analyse der pharmakologischen Beeinflussung der Atembewegungen durch Stoffe,
 - A) die primär das Atemzentrum schädigen (S. 86),
 - B) die sekundär das Atemzentrum schädigen (S. 87).
5. Der Atemmechanismus bei Krampfgiften (S. 88).
6. Versuche, das normale Atemzentrum zu erregen und das geschädigte Atemzentrum wiederzubeleben (S. 89).
7. Zusammenfassung (S. 91).

1. Einleitung.

Wenn wir beim Frosch rein äußerlich die Atembewegungen beobachten, so fällt uns schon auf den ersten Blick auf, daß wir zwei verschiedene Bewegungsformen an der Kehle unterscheiden können: minder oberflächliche Bewegungen wechseln mit einer tiefergehenden Senkung und Hebung des Mundbodens ab. Die reizvolle Aufgabe, den vom Warmblütler grundverschiedenen Typus der Froscatmung aufzuklären, war das Ziel zahlreicher Forschungsarbeiten¹⁾. Den Arbeiten von *Baglioni* und *Gaup* folgten in neuerer Zeit die Arbeiten von *Willem*²⁾, welche letztere mir zum Teil nach Abschluß meiner Arbeit zur Verfügung standen. *Willem* untersuchte im Verlauf der Erklärung der Atmung die verschiedenen Drucke in der Lunge und im Mundbodenraum, unter gleichzeitiger Registrierung der Mundbodenbewegung. Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei Schluß der Glottis die Oscillationen der Kehle bei geöffneten Nasenflügeln erfolgen. Diesem ersten Akt, der den Zweck hat, den Austausch der atmosphärischen Luft mit dem Mundboden zu bewirken, folgt unmittelbar die spontane Öffnung der Glottis unter gleichzeitigem Verschuß der Nasenflügel;

¹⁾ *Baglioni, Asher-Spiro*, Ergebnisse der Physiologie, 11. Jahrg., S. 536.

²⁾ *Willem*, Archiv Néerlandaises de Physiologie, Tome 3, 3ieme Livraison. 1919.

die Luft in den Lungen tritt unter Senkung des Mundbodens in die Mundbodenhöhle (pulmonale Exspiration). Alsdann erfolgt unter Zusammenziehung der Mundbodenhöhle, welche die gemischte Luft in die Lunge bei geöffneter Glottis zurückdrängt, die pulmonale Inspiration. Hierauf Schluß der Glottis, Öffnung der Nasenflügel und Wiederbeginn des Atemspieles. Wir sehen also, daß die Atmung beim normalen Tiere aus zwei koordinierten Vorgängen zusammengesetzt ist. *Baglioni* hat bewiesen, daß die Trennung dieser beiden Akte durch mechanische Einflüsse nicht möglich ist; beim Verschuß der Nasenflügel (durch Wachs) erfolgte die Erneuerung der Luft in der Mundbodenhöhle durch Öffnung des Maules bei verschlossener Atemritze. Es war nun hochinteressant, sich die Aufgabe zu stellen, ob der gesamte Atemmechanismus nun beim Frosch exakt bewiesen werden konnte, und wie derselbe durch physiologische Reize einerseits und durch Pharmaka andererseits beeinflußt werden konnte.

2. Methodik.

Es sei vorausgeschickt, daß die Methode, wie sie unten näher beschrieben ist, genau zu befolgen ist, um gute Resultate zu erzielen. Jeder überflüssige Eingriff, jeder Reiz von außen, sei er akustischer¹⁾, mechanischer oder optischer Art, ist nach Möglichkeit zu verhindern. Ein Abtrennen der Haut an der Kehle, wie es *Nicolaides*²⁾ vorschlägt, ist besser zu vermeiden. Nach der guten Fesselung des Frosches auf dem Froschbrett und Anlage einer Serrefine aus Neusilberdraht durch die Haut in der Mitte der Gegend des Musc. submaxillaris wird das mit feuchtem Tuche bedeckte Versuchstier zunächst mindestens 20 Minuten zur Gewöhnung der ihm ungewöhnten Lage in Ruhe gelassen. Zur Registrierung dient ein einfacher Hebel, wie üblich. Zur synchronen Registrierung von Atembewegung und Herztätigkeit kann ein eigens dazu angefertigter Doppelhebel Verwendung finden; siehe Abb. 1. Vorliegende Methodik genügt, um beispielsweise pharmakologische Beeinflussungen der Atmung für Vorlesungszwecke zu demonstrieren. Für die genaue Analyse der Atmung benutzte ich den *Frankschen* Kymographion mit Spiegelregistrierung³⁾. Das Licht des kleinen auf dem Hebelzeiger befestigten Spiegels (mit einem Radius von 1,5 mm) wurde von einer Nernstlampe, der ein entsprechendes Objektiv vorgeschaltet war, erzeugt. Die Bewegungen wurden bei einer Spaltbreite von 1 mm auf die in Bewegung befindliche mit Film bespannte Trommel registriert. (Entwicklung mit Hydrochinon Rapid-Entwickler.) Das Ergebnis dieser Prüfung erläutert Abb. 2.

¹⁾ Akustische Reize bewirken beim Frosch das sogenannte „Lauschstadium“ bei sistierten Atembewegungen.

²⁾ *Baglioni* a. a. O. S. 543.

³⁾ Bezugsquelle: Firma Schmittgall & Cie., Gießen, Nordanlage 9.

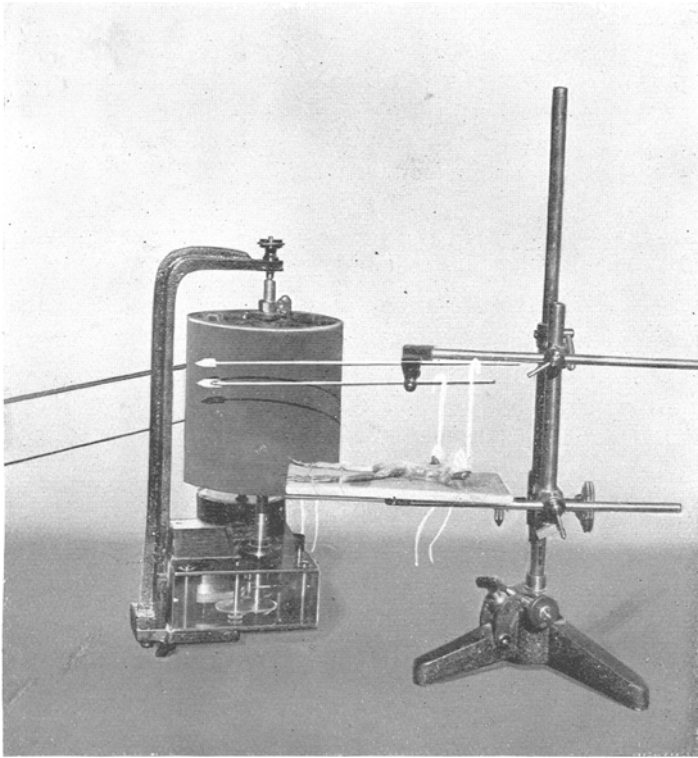


Abb. 1.

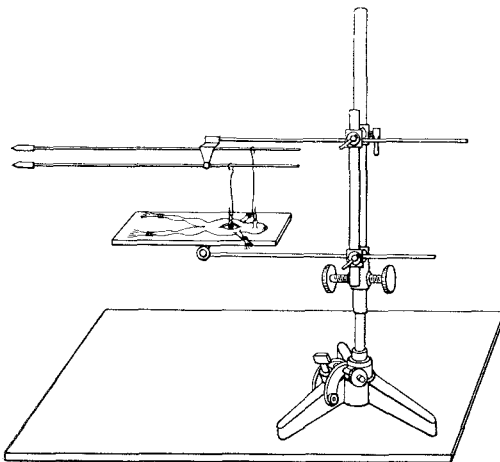


Abb. 1 a.

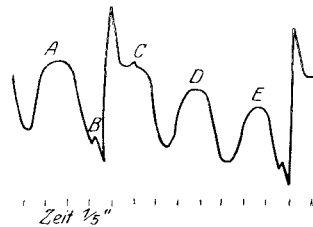


Abb. 2.

3. Physiologie der normalen Atembewegung.

In *A* sehen wir die letzte Phase einer Kehldeckelbewegung, der unter Senkung des Mundbodens und unter Öffnung der Glottis bei *B* die pulmonale Expiration folgt. Bei geöffneter Glottis erfolgt unmittelbar die pulmonale Inspiration und bei *C* Schließung der Glottis. Bei *D* und *E* zwei neue Kehldeckelbewegungen, die einen neuen Inspirations- und Expirationsakt einleiten.

4. Analyse der pharmakologischen Beeinflussung der Atembewegungen.

A. Durch Stoffe, die primär das Atemzentrum schädigen.

Bei der Durchführung der Beeinflussung des Atemmechanismus durch Pharmaka können wir schlechtweg die Stoffe einteilen, 1. in solche, die primär das Atemzentrum (Urethan, Chloralhydrat), 2. die sekundär das Atemzentrum schädigen (z. B. Strophantin). Grundsätzlich steht

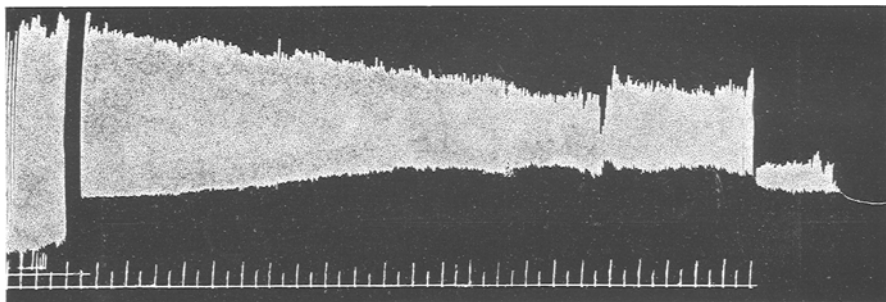


Abb. 3.

hier nicht im Vordergrund die Frage, in welcher Dosis die Mittel Schädigungen hervorrufen, sondern in welcher Weise die einzelnen Phasen der Atmung beeinflußt werden können. Immerhin mußte ein gewisses Maß auch für die Zeit und Menge der Wirkung anberaumt werden. Als Zeitmaß setze ich eine Stunde fest und bezeichne die Dosis, die innerhalb dieser Zeit eine Atemzentrumslähmung bewirkt, als Dosis Apnoeae totalis minima (D. A. t. m.). Als Versuchstiere wurden *Rana temporaria* verwendet, in einigen Fällen frischgefangene Exemplare von *Bufo vulgaris*¹⁾. Bei der Analyse der Wirkung des Urethans, dessen D. A. t. m. 0,0037 g pro g Frosch beträgt, ist bei langsamem Gang des Kymographions (Abb. 3) zu ersehen, daß die Amplituden einen deutlichen Abstieg aufweisen. Bei den nach obiger Methode aufgenommenen Filmkurven (Abb. 4) ergibt sich, daß der letzte Expirations- und Inspirationsakt 26 Minuten nach der Injektion der D. A. t. m. erfolgt.

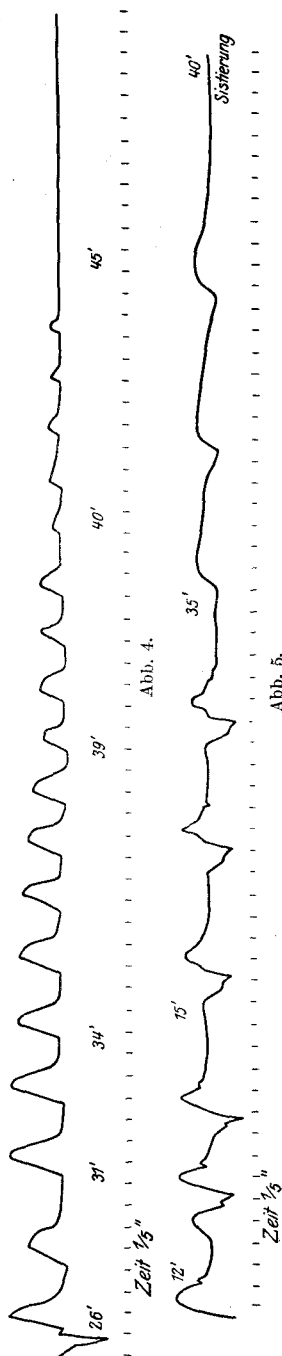
¹⁾ Die Injektionen erfolgten in den Oberschenkellymphsack.

Nach dieser Zeit sehen wir, daß nur noch immer schwächer werdende Kehldeckelbewegungen der vollständigen Atemsistierung vorausgehen. Es ergibt sich also hieraus, daß die Koordination des Atemmechanismus durch pharmakol. Beeinflussung sehr wohl zu trennen ist, wie wir weiter unten noch näher sehen werden.

Bei Chloralhydrat (Abb. 5), dessen D. A. t. m. = 0.0003 g pro g Frosch beträgt, sehen wir nach 12 Minuten post injektionem ein vorübergehendes Aussetzen, das wir kurz als intermittierende Apnoe bezeichnen wollen. Es fällt auf, daß im Gegensatz zu Urethan die Oscillationen in diesem Stadium vollständig fehlen, und die verlangsamte Atmung jeweils expiratorische und inspiratorische Phasen aufweist. Daß die Schädigung eines wichtigen Bestandteiles der Atmung schwere Folgen hat und in welcher Weise diese zustandekommen, ergibt sich von selbst.

B. Die sekundär das Atemzentrum schädigen.

Von Stoffen, die erst einen sekundären (Abb. 6) Einfluß auf das Atemzentrum ausüben, seien erwähnt die Digitaliskörper. Als Beispiel wurde Strophantin Böhringer gewählt (Dosis in diesem Falle 0,1 mg bei 23 g schwerem Tiere). Es wurde gleichzeitig Atmung (i. d. Abbildung oben) und Herztätigkeit (unten) registriert. Charakteristisch ist der Zeitpunkt einer Schädigung der Atmung, die sich auch hier durch intermittierende Apnoeen kundgibt. Erst bei einer deutlichen systolischen Wirkung des Ventrikels sehen wir eine Beeinflussung der Atemtätigkeit. Nach vollständigem Tonus des Ventrikels (die kleinen Bewegungen sind auf die Atrien zu beziehen) nimmt die Atmung ihren Fortgang und kann dieselben längere Zeit überdauern. Auch die Atrientätigkeit erlischt vor der Beendigung der Atmung.



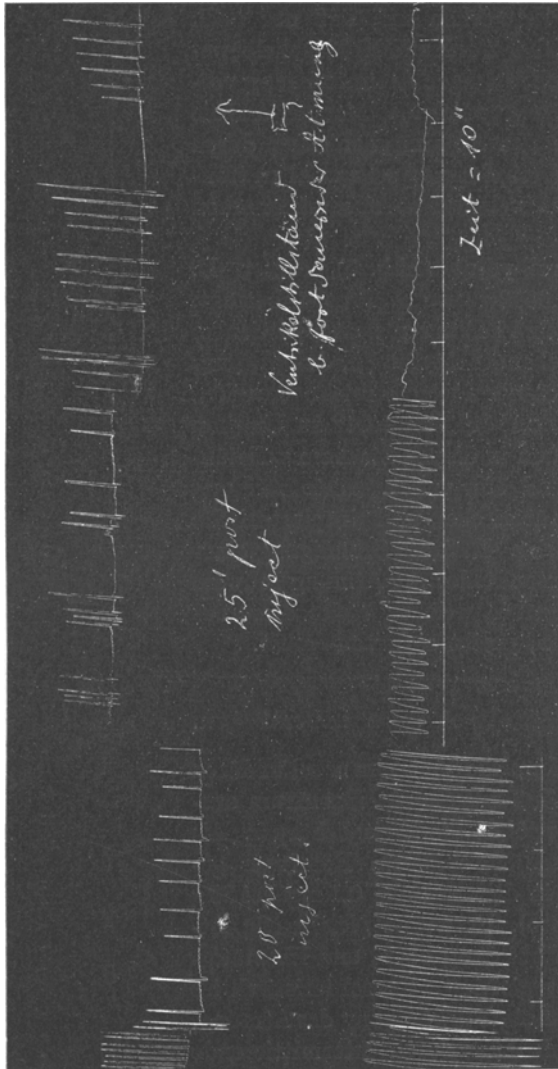


Abb. 6.

5. Der Atemmechanismus bei Krampfgiften.

Die Analyse der Atmung bei Krampfgiften, von denen ich das Strychnin auswählte gibt uns wertvolle Aufschlüsse über den Verlauf der Atemkurve beim Tetanus. Es ist bekannt, daß die Frösche nach einer Injektion des oben erwähnten Stoffes, in diesem Falle 1/10 mg häufig einen Schrei ausstoßen. Bei Registrieren des Vorganges sehen wir in Abb. 7, daß eine forcierte Expiration (Schrei) den Tetanus einleitet. Der letztere findet bei kollabierten Lungen statt. Lassen wir die Reize

in mäßig rascher Aufeinanderfolge derart wirken, daß die Refraktärphase nicht beeinflusst wird, so ist das Versuchstier unfähig, den kurzen Intervall zu Oscillationen zu verwenden. Vielmehr hat es das Bestreben, durch möglichst zahlreiche inspiratorische Phasen die Lungen mit Luft zu füllen. An keinem Beispiele läßt sich in so prägnanter Form dieser mit einer Aufpumpung vergleichbare Vorgang rein äußerlich am Versuchstier zeigen, an der Zunahme des Lungen-Volumens. Als charakteristisch sei die Tatsache hervorgehoben, daß ganz selbstverständlich während der Dauer des Tetanus jede Atemtätigkeit sistiert.

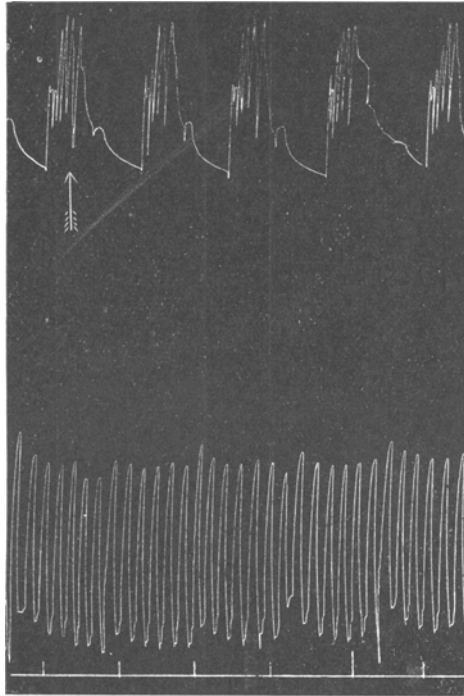


Abb. 7.

Erwähnen möchte ich, daß die Herztätigkeit beim Strychninkampf bei *Rana* in einer ganz anderen Art verläuft, als bei *Bufo*. Ich komme hierauf in einer anderen Arbeit näher zurück.

6. Versuche das normale Atemzentrum zu erregen und das geschädigte Atemzentrum wiederzubeleben.

Es ist ein Fundamentalsatz der pathologischen Physiologie, daß die Beeinflussung des Atemzentrums jeweils von dem Zustande, in dem sich dasselbe befindet, abhängig ist. Es ist bekannt, daß auch schwache autochthone Reize einerseits und reflektorische Reize andererseits die Tätigkeit des A. C. beeinflussen können. Wenn es erst gelingt, Schädigungen, die im Organismus ihre Entstehungsursachen haben, im Tierversuch genau nachzuahmen, werden wir neue Fortschritte in der Erkenntnis der „Erregungsmittel“ gewinnen. Im Hinblick auf die Untersuchungen am Atemzentrum von Warmblütlern sei schon jetzt erwähnt, daß es Mittel geben kann, die das geschädigte A. C. vorübergehend beleben, während sie das intakte A. C. weder günstig noch ungünstig beeinflussen. Trotzdem bleibt nie die Untersuchung auf das normale Atemzentrum überflüssig. In vorliegendem Falle wurde der Atropinschwefelsäure-

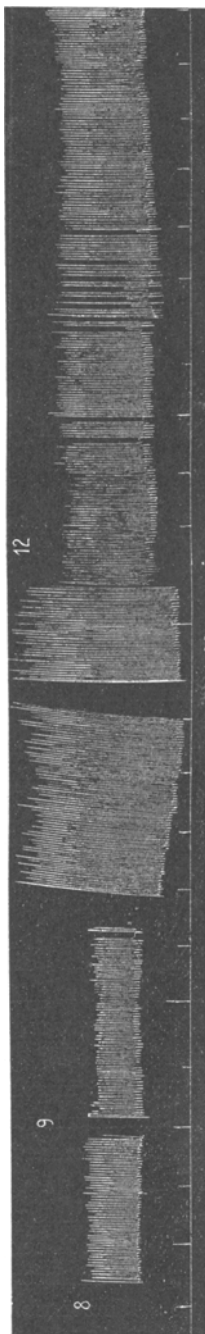


Abb. 8.

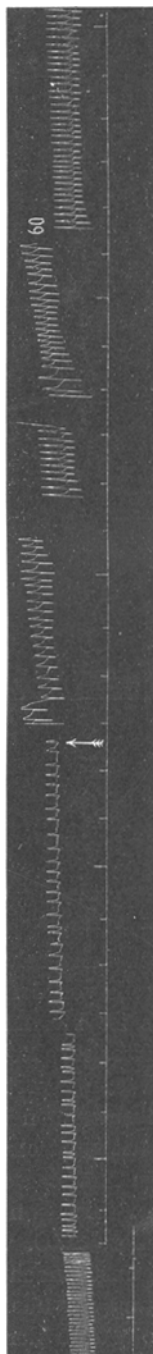


Abb. 9.

ester¹⁾ auf seine Wirkung auf das A. C. von *Rana temporaria*²⁾ versucht.

Es ist klar, daß der Injektionsreiz (die Injektion wurde, wie bei allen Versuchen in den Oberschenkellymphsack verabfolgt) jeweils berücksichtigt wurde. In einzelnen Phasen wurde die Wirkung des Atropinschwefelsäureesters 0,1 mg in 1 ccm Ringer geprüft. Es wurde (siehe Abb. 8) die Atmung normal bei a) nach 9', bei c) nach 11', bei d) nach 15', bei e) nach 30' post inj. registriert. Es ergibt sich eine starke ziemlich lang anhaltende Wirkung in erregendem Sinne auf das A. C. Zur Prüfung des Atropinschwefelsäureesters auf das geschädigte A. C. wurde, wie folgt, verfahren: Der mit der

Maximaldosis Chloralhydrat injizierte *Rana temporaria* erhielt beim Auftreten der ersten Schädigungen (siehe Abb. 9 c) 0,1 mg Atropinschwefelsäureester. Es zeigte sich im Verlauf der Untersuchung einer Wiedererholung der Atmung und es trat der bestimmt zu erwartende Atemstillstand nach 60' nicht ein. Die Beobachtung erstreckt sich bei vielen Versuchen auf mehrere Stunden.

Ebenso zeigten Frösche, die eine halbe Stunde vor der Chlo-

¹⁾ Ich verdanke größere Versuchsmengen der Firma chemische Werke, Grenzach.

²⁾ P. Trendelenburg, Arch. f. experimentelle Pathologie u. Pharmacol. 73, 118. 1913.

ralinjektion mit Atropinschwefelsäureester vorbehandelt waren, selbst unter Überschreitung der Dosis keine typische Chloralwirkung.

7. Zusammenfassung.

1. Der physiologische Vorgang der Atmung von *Rana temporaria* konnte mittels der angegebenen Spiegelmethode am *Frankschen* Kymographion photographisch registriert werden.

2. Die Koordination der Atembewegungen konnte durch Einverleibung verschiedener Pharmaka getrennt werden.

3. Bei Urethan konnte mit der photographischen Registrierung die Einstellung der expiratorischen und inspiratorischen Phasen unter Erhaltung der Oscillationen (Kehldeckelbewegungen) gezeigt werden.

4. Chloralhydrat wies mit der gleichen Methode untersucht Einstellung der Oscillationen, Erhaltung der Expirations- und Inspirationsphasen auf. Dieses Stadium wird als intermittierende Apnoe bezeichnet.

5. Bei Strophantin wird die Atmung erst sekundär geschädigt. Der Zeitpunkt dieser Schädigung fällt meist zusammen mit der ersten Tonuszunahme des Ventrikels.

6. Bezüglich der Atmung bei Strychnintetanus muß auf die kurzgefaßte Abhandlung verwiesen werden.

7. Atropinschwefelsäureester hat auf das normale und geschädigte Atemzentrum eine erregende Wirkung.