COLUMBIA LIBRARIES OFFSITE
HEALTH SCIENCES STANDARD

HX64089606

QP921.M8 F47

Ueber die einwirkung

RECAP

FILEHNE

UEBER DIE EINWIRKUNG DES
MORPHINS AUF DIE AHTUNG

QP921. M8

F 47

Columbia University
in the City of New York
College of Physicians and Surgeons
Library

Digitized by the Internet Archive
in 2010 with funding from
Columbia University Libraries

LEHNE, W.

Herrn Hofrath Professor Dr. Rineh

UEBER

DIE EINWIRKUNG DES MORPHINS

AUF DIE

ATHMUNG.

Morhanth
Der Verfa

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTE ZU ERLANGEN.

VON

Dr. WILHELM FILEHNE,

A. O. PROFESSOR AN DER UNIVERSITÄT ERLANGEN.

MIT 2 TAFELN.

COLUMBIA UNIVERSITY
DEPARTMENT OF PHYSIOLOG
COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEON
437 WEST FIFTY NINTH STREET
NEW YORK

LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1879.

Cal
Hb

UEBER
DIE EINWIRKUNG DES MORPHINS
AUF DIE
ATHMUNG.

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTE ZU ERLANGEN.

VON

Dr. WILHELM FILEHNE,
A. O. PROFESSOR AN DER UNIVERSITÄT ERLANGEN.

MIT 2 TAFELN.

LEIPZIG,
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.
1879.

QP921.M8

F47

Separatabzug

aus dem Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. X. u. XI. Bd.

Ueber die Wirkung des Morphins auf die Athmung besteht unter den Autoren und in den Lehrbüchern eine fast vollständige Uebereinstimmung. Alle geben eine Verlangsamung der Athmung an, welche auf einer Abnahme der Erregbarkeit des Athmungscentrums beruht. Namentlich ist dies von Gscheidlen¹⁾ zuerst betont. Ihm schliessen sich Leichtenstern²⁾, von Boeck und Bauer³⁾, sowie in neuester Zeit Witkowski⁴⁾ in der Hauptsache an. Leichtenstern hatte ausserdem auch eine bedeutende Abnahme der Athemgrösse, d. h. des inspirirten Volums in der Morphinarkose ermittelt und auch diese als Folge der Erregbarkeitsverminderung angesehen. Im Anschlusse an diese Erfahrung und an die Beobachtung von Boeck's⁵⁾, dass eine wenn auch sehr geringe Verminderung des Eiweissumsatzes unter dem Morphineinflusse statt habe, konnte man daran denken, dass durch das Morphin eine Verminderung des Stoffwechsels der stickstofffreien Substanzen resp. eine Verringerung der CO₂-Bildung verursacht werde; deshalb prüften von Boeck und Bauer die CO₂-Ausscheidung während der Morphinwirkung; sie fanden, dass diese und also der Stoffwechsel der N-freien Substanzen überhaupt durch das Morphin nicht direct beeinflusst würden. Wo sich Abweichungen von der Norm zeigten, da waren sie durch das Auftreten oder Fehlen von Muskelthätigkeit

1) Unters. a. d. physiol. Labor. in Würzburg. II. (1869) S. 1.

2) Ztschr. f. Biolog. Bd. VII. (1871) S. 197. (S. 219 ff.)

3) Ibid. Bd. X. (1874) S. 336. (S. 339 ff.)

4) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VII. (1877) S. 247. (S. 258).

5) Zeitschr. f. Biolog. Bd. VII. (1871) S. 418. (S. 420 ff.)

verursacht oder es stand doch dieser Erklärung wenigstens nichts im Wege. Somit schien die Einwirkung des Morphins auf die Athmung eine äusserst einfache zu sein. Der Stoffwechsel resp. der durch denselben bedingte Athmungsreiz wurde nicht geändert und die in der Athmung zu beobachtende Veränderung, — die Verlangsamung, — war ausschliesslich auf Erregbarkeitsverminderung des Athmungscentrums zu beziehen. Der Gedanke, dass die Einwirkung des Morphins auf die Athmung den erwähnten Vorstellungen wohl nicht ganz entsprechen möchte, kam mir bei Gelegenheit meiner Untersuchungen über das Cheyne-Stokes'sche Athmungsphänomen.¹⁾ Dort hatte ich mitgetheilt, dass man mittelst grosser Gaben Morphin und kleiner Mengen Aether oder Chloroform bei Kaninchen und Hunden eine periodische Athmung herbeiführen könne.

Für das Verständniss der Wirkung, die Morphin und Anaesthetica auf die Athmung ausüben, erschien es wünschenswerth, dieser Erscheinung genauer nachzugehen, als ich es damals gethan hatte. Sehr bald zeigte sich, dass die Darreichung der Anaesthetica zur Erzeugung jener Athmungsveränderung überflüssig sei und es schränkte sich daher die Untersuchung auf die Morphinwirkung ein. Bald erkannte ich auch, dass die periodische Athmung nur in frühen Stadien der Vergiftung zu Stande kommt, dass hierbei die Frequenz in toto vermindert ist, und dass zuweilen in diesen frühen Stadien nur die Frequenzabnahme aber keine Periodicität zu beobachten ist. In späteren Stadien, resp. nach grösseren Dosen, nahm die Frequenz dann wieder zu und eine etwa bestehende Periodicität verschwand. An dieses Stadium schloss sich später die Agone, d. h. ein allmähliches Erlahmen der Athmung bis zum Tode an.

Dem entsprechend zerfällt die folgende Mittheilung im Wesentlichen in drei Hauptabschnitte: **I.** Die Wirkung des Morphins im frühen Stadium (verlangsamte, periodische Athmung); **II.** seine Wirkung im späteren Stadium (rhythmische Athmung); **III.** die Agone.

I. Frühes Stadium (periodische resp. verlangsamte Athmung).

In den Veröffentlichungen über das klinische Cheyne-Stokes'sche Phänomen hatte ich neben anderen Argumenten jene experimentelle Erzeugung einer periodischen Athmung als Stütze einer von mir aufgestellten Theorie aufgeführt und hatte die im Experimente gefundene Periodicität auf die gleichen Vorgänge bezogen, von welchen meiner Ansicht nach das klinische Phänomen abhängig war.

1) Berl. klin. Wochenschr. 1874. No. 13 u. 14. Ebenda No. 33 u. 35.

Nach meiner wie ich glaube genügend begründeten Auffassung beruht das klinische Phänomen auf einer periodisch wiederkehrenden dyspnoischen Innervation der Hirngefäße. Die hierbei entstehende Contraction der Hirngefäße führt eine zuerst zunehmende Anämie der Medulla oblongata herbei, wodurch das in jenen pathologischen Fällen schwer erregbare Athmungscentrum in zunehmendem Grade erregt wird; die auf diese Weise veranlasste Athmung arterialisirt dann das Blut, und in Folge davon hört die Erregung des vasomotorischen Centrums auf. Jetzt erschaffen die Hirnarterien allmählich und geben dem verhältnissmässig gut arterialisirten Blute mehr und mehr Zutritt zum Respirationscentrum, und daher nimmt die Athmung allmählich ab, bis endlich Apnoe eintritt. Diese Apnoe dauert so lange, bis wieder der Reiz der Venosität so weit angewachsen ist, dass er eine Erregung des vasomotorischen Centrums herbeiführt, worauf sich das Spiel wiederholt.

Der Drehpunkt der ganzen Theorie ist, wie man sieht, folgende Voraussetzung: die Athmung kommt nicht dadurch zu Stande, dass die Venosität des Blutes direct für sich allein den Reiz liefert, sondern letztere provocirt auch noch indirect die Athmung, indem sie zunächst eine Innervation der Hirngefäße und damit Anämie der Medulla oblongata herbeiführt. War diese Voraussetzung richtig, so besagte sie mit anderen Worten, dass in jenen Fällen das Respirationscentrum im Vergleich zum vasomotorischen Centrum eine Einbusse seiner Erregbarkeit erlitten habe (wobei die absolute Höhe der Erregbarkeit der beiden Centra durchaus gleichgültig bleibt). Eine so vorgeschrittene Venosität des Blutes, die eben schon eine Erstickungsinnervation der Hirnarterien zu veranlassen im Stande ist, kann sich in jenen pathologischen Fällen entwickeln, ohne dass das Athmungscentrum, wie dies in der Norm geschieht, durch rechtzeitiges In-Action-treten die Schädlichkeit vorher entfernte. Es reagirt also der Gefässapparat prompter als das Athmungscentrum.

In der Beweisführung für die Richtigkeit meiner Auffassung hatte ich angeführt, dass bei Thieren mit periodischer Athmung am Ende der Athempause ein Steigen des Drucks eintrete, welches bis zur Akme der Athemperiode andauere, und dass der Druck von da an bis zur Pause wieder absinke. Ein solcher Befund entspricht, wie man sieht, den von mir behaupteten Arterien-Innervationen. Aber freilich ein wirklicher Beweis für die Richtigkeit meiner Theorie liegt in dieser Erfahrung nicht. Denn auch ohne Contraction der Hirnarterien könnte sehr wohl eine allgemeine Drucksteigerung, z. B. durch Contraction anderer Arterien statthaben und dann würde im

Gegentheil ein vermehrter Blutzufuss zum Hirn stattfinden, — dann fiel meine Theorie. Immerhin war aber das Stattfinden einer allgemeinen Gefässinnervation ein fernerer Indicium dafür, dass die von mir angenommene und anderweitig wohl genügend nachgewiesene besondere Innervation der Arterien der Medulla oblongata ebenfalls Platz greife. Jene Beobachtung über das Verhalten des Blutdrucks periodisch athmender Thiere hatte ich mittelst eines einfachen Quecksilbermanometers gemacht; der graphischen Methode konnte ich mich damals aus äusseren Gründen nicht bedienen. So blieb denn eine gewisse Ungenauigkeit und Unvollständigkeit bestehen, die ich jetzt bei erneuter Untersuchung beseitigt habe.

Zu den Versuchen dienten dies Mal ausschliesslich grosse Kaninchen. Als die zur Herbeiführung einer periodischen Athmung geeignetste Dosis erwies sich mir nach genauerem Probiren 0,05 bis 0,1 (salzsauren) Morphins. Die beste Applicationsweise ist Einspritzung in die Venen (die subcutane Einführung leistet zwar dasselbe, kostet aber mehr Morphin). Unmittelbar nach der Einspritzung ist die Athmung stets eine Zeit lang stark verlangsamt. In weitaus der grössten Mehrzahl der Fälle ist sie hierbei von vornherein periodisch, d. h. eine Gruppe auf einander (übrigens auch verlangsamt) folgender Athemzüge ist von einer ähnlichen vorhergehenden und einer folgenden Gruppe durch eine grössere Pause getrennt. Diese Verlangsamung resp. Periodicität der Athmung ist eine vorübergehende Erscheinung. Meist dauert sie nur kurze Zeit etwa 10 bis 15 Minuten, die längste Dauer, die ich sah, betrug etwa eine Stunde. Je mehr die Dosis 0,1 übersteigt, um so kürzer ist die Erscheinung. Wenn die Respiration wieder regelmässiger und häufiger zu werden beginnt, so kann durch fernere Darreichung von Morphin das Phänomen nicht mehr hervorgerufen werden.

Am häufigsten zeigt sich die periodische Respiration so, dass auf Pausen von etwa 5—15—20 Secunden 2—3 ziemlich gleiche durch kleinere Pausen von 2—3 Secunden getrennte Athemzüge auftreten. Uebergänge bis zu wohl ausgebildeten Cheyne-Stokes'schen Phänomenen (langsameres Zu- und später Abnehmen der einzelnen Athemzüge an Tiefe) finden sich oft. Häufiger tritt unter diesen Fällen das Decrescendo als das Crescendo deutlich hervor. Die Pausen können sich bis zu 3 Minuten und darüber ausdehnen.

Die Versuche wurden nun in folgender Weise durchgeführt: Es wird eine Canüle in die eine Vena jugularis geführt; Kymographion-Canüle in die Carotis der anderen Seite; Tracheotomie und Einführen einer gegabelten Glascanüle in die Trachea; Herstellung der

Verbindung der Carotis mit einem Fick'schen Federkymographion, dessen Hebel auf einer Trommel mit berusstem Papiere zeichnet: Umfang der Trommel 50 Centimeter, Umdrehungsgeschwindigkeit 1:1', also 1 Centimeter = 1,2 Secunden. Die eine Gabelung der Trachealcanüle wurde mit einer Marey'schen Trommel (*tambour à levier*) verbunden, dessen Hebel genau senkrecht unter dem des Kymographions zeichnete. Darauf wurde die stets frisch bereitete Morphinlösung eingespritzt und alsbald mit der Registrirung begonnen. Aus der Zahl der so gewonnenen Curven lege ich einige vor. Drei Reihen sind zu unterscheiden:

- A. Von Thieren, die ausschliesslich nach der vorher besprochenen Weise behandelt waren;
- B. Von Thieren, denen ausserdem noch die beiden Vagi vorher durchschnitten waren;
- C. Von Thieren, die unmittelbar vor der Morphininjection eine Lösung von 4 Mgrm. Atropinum sulphuricum injicirt bekommen hatten.

Beschreibung der Curven der Reihe A (Tafel VII und VIII. Fig. 1–9).

Fig. 1. Im Allgemeinen zeigt sich Folgendes: Während der Pause sinkt der Druck zuerst ab, kurz vor dem Ende der Pause hebt er sich wieder und erreicht erst jenseits der Mitte der Athmung sein Maximum, um von dieser wieder zur Pause hin in der vorigen Weise abzusinken. Die Pulsfrequenz ist im Allgemeinen am grössten, 3 in der Secunde, wann der Druck am niedrigsten ist, also während des grössten Theiles der Pause; kurz vor dem Beginn der Athmung sinkt die Frequenz auf 1,3 (in der zweiten Periode); während des ersten Athemzuges findet eine weitere Verlangsamung auf 1,1 statt; im zweiten Athemzuge steigt die Frequenz auf 1,7, im dritten auf 1,9 und zur Pause wieder auf 3,0. Die geringste Frequenz fällt auf den Gipfel der Druckcurve. Doch ist hier zu bemerken, dass auf dem Gipfel gerade dort, wo die stärkste Verlangsamung statthat, eine sattelförmige Einziehung der Curve besteht. Die inspiratorischen Einziehungen der Druckcurve sind ebenfalls deutlich ausgeprägt. Ferner sehen wir, dass die absoluten Höhen des Drucks in der gleichen Phase zweier verschiedener Perioden durchaus ungleich sind. Es entsprechen z. B. in der zweiten Periode die absoluten Höhen des höchsten Drucks zufällig gerade denjenigen Höhen, welche in der ersten Periode der niedrigste Druck einnahm — kurz es besteht zwar innerhalb jeder Periode ein bestimmtes Verhältniss der Höhen, aber jede Periode ist unabhängig von der anderen.

Dort, wo die Frequenz am geringsten resp. der Druck am höchsten ist, sind die einzelnen Herzelevationen am höchsten.

Analoge Verhältnisse, wie die eben erwähnte Curve, wenn auch minder ausgesprochen, bietet die von einem anderen Thiere stammende Curve Fig. 2. Das Absinken des Drucks in der Pause, die Erhebung der Curve kurz vor Beginn der Athmung, der Gipfel über der ganzen Athmungsreihe, die sattelförmige Einziehung auf dem Gipfel zur Zeit der grössten Pulsverlangsamung, die Frequenzänderungen des Pulsschlages — Alles ist hier ebenso wie in der ersten Curve, wenn auch weniger deutlich charakterisirt. Fig. 3 und 4 stammen von einem dritten Kaninchen, welches zeitweilig ausgesprochener in Cheyne-Stokes'scher Form athmete, d. h. es kamen nach einer längeren Pause (die nicht in die Figur aufgenommen ist) zuerst kaum wahrnehmbare Athemzüge; die Athmung nahm dann an Tiefe zuerst zu und dann wieder allmählich ab; in Fig. 3 ist dies zum Theil gut ausgesprochen. Auch diese Curven zeigen die an den vorigen Curven erörterten Eigenthümlichkeiten. Dass die Curven nicht immer ganz nach dem erörterten Schema laufen, zeigt Fig. 5 (von einem anderen Thiere). Hier stellt gewissermaassen die Athmungscurve die zweite Hälfte einer ganz echten Cheyne-Stokes'schen Periode dar. — Die Athmung beginnt sehr stürmisch und geht dann decrescendo. Hier läuft die Blutdruckcurve anders als in den bisherigen Fällen. (Während einer Pause von etwa einer Minute hatte die Druckcurve von gleicher Höhe und Pulsfrequenz, wie sie auf der Figur am linken Ende zu sehen ist, allmählich sich gesenkt während ebenso allmählich die Frequenz abnahm bis die Curve zu dem [rechten] Anfangspunkte unserer Figur gelangte.) Hier sehen wir die Curve unter fernerer geringer Frequenzabnahme (bis zu 1,7 Pulsschlag in der Secunde) sich um ein Geringes senken, dann bleibt sie mit einer Frequenz von 1,6 Pulsschlag in der Secunde eine kurze Strecke horizontal und steigt vom ersten Athemzuge an ziemlich schnell, während sofort die Frequenz auf das Doppelte geht; kurz nach dem dritten Athemzuge ist der Druck auf seiner höchsten Höhe, die Frequenz ist auf 3,0 gestiegen; im weiteren Verlaufe der abnehmenden Athmung sinkt die Curve dann wie die früheren Curven, während die Frequenz schliesslich auf 3,7 in der Secunde steigt.

Noch stärker ausgesprochen sind diese Vorgänge in Fig. 6 und 7, welche, von einem anderen Thiere geliefert, eine Form zeigen, die mit zu den häufigsten gehört.

Bei Fig. 6 sieht man vor der ersten Respirationsphase, die nur aus einem Athemzuge besteht, den Druck steigen und hinter der

Respiration fallen. Bei der zweiten Athmungsphase ist dies Verhalten schon nicht mehr zu erkennen und bei der dritten, sehr dyspnoischen „Solitär“-Respiration hat sich das Verhältniss umgekehrt: hier steigt der Druck hinter der Inspiration. Von da ab fällt der Druck stetig bis zur nächsten Inspiration, hinter welcher er — was jedoch nicht mehr auf diese Figur gelangte — wieder beträchtlich stieg. Am auffallendsten gestaltet sich die Pulsfrequenz. Sie ist überall sehr stark vermindert. Nur 2—4 Secunden hinter jeder Respiration zeigt der Puls einige Beschleunigung und an diesen Stellen sieht man jedesmal ein Ansteigen des Blutdrucks. Gegen Ende der Pause und über den solitären Athemzügen ist die Verlangsamung am grössten. In der Pause nach der dritten Athmung ist dies am meisten ausgesprochen; dort kommt es zu Herzstillständen von 2 Secunden Dauer. Wie die Curve sich nach einer solchen Verzögerung gestaltet, davon liefert Fig. 7 ein Bild. Hinter der ersten grösseren Pause mit sinkendem Drucke und mehr und mehr angehaltener Herzaction kommt ein einziger tiefer Athemzug; alsbald beschleunigt sich die immer noch stark verzögerte Herzaction etwas und der mittlere Druck hebt sich etwas. Ohne dass der mittlere Druck sänke tritt aber im weiteren Verlaufe der neuen Pause eine neue sehr starke Verzögerung des Herzschlages ein, die mit dem Eintritte einer zuerst stark dyspnoischen allmählich aber *decrescendo* verlaufenden Athmungsperiode eine Unterbrechung erfährt. Gleichzeitig mit dieser hebt sich dann die Frequenz in ziemlich schnell zunehmendem Maasse, und es steigt der Druck bedeutend an; gegen Ende der Athmung (dieses Stück der Curve ist nicht mehr wiedergegeben) sank der Druck wieder ab.

Fig. 8 stellt die von demselben Thiere in dem späteren Stadium der Vergiftung gelieferte Curve dar, von der im Abschnitte II (späteres Stadium) unserer Mittheilung noch die Rede sein wird.

Eine Vermittlung zwischen diesen zwei letzten Experimenten und den früheren bildet die Fig. 9, welche von einem anderen Thiere stammt. Die Athmung hat hier denselben *Decrescendocharakter* wie in der vorigen Figur. Die Druckcurve, die nur äusserst geringe Schwankungen zeigt, lässt diese Schwankungen ganz im Sinne unserer ersten Curven verlaufen, d. h. vor Beginn der Athmung sieht man ein geringes Steigen, ausgedrückt durch ein vermindertes Einsinken der Curve in den dem Athmungseintritt (der zweiten Periode) vorhergehenden Diastolen; ebenso sind die Diastolen während der Athmungsperiode abgeflacht, und zwar entsprechend der *decrescendo*-verlaufenden Athmung erst mehr dann weniger abgeflacht; die inspi-

ratorische Druckerniedrigung ist über jeder Inspiration durch ein Tieferwerden der diastolischen Einschnitte ausgedrückt. Das — allerdings sehr geringe — Ansteigen des Drucks kennzeichnet sich auch dadurch, dass an den drei Herzelevationen, welche der ersten Inspiration vorhergehen, die Fusspunkte derselben eine aufsteigende Linie bilden. Das Verhalten der Pulsfrequenz ist ebenfalls nach unserem früheren Schema; nur ragt die Verlangsamung, die vor Beginn der Athmung ähnlich wie in der vorigen Figur ausgesprochen ist, auch wie in unseren ersten Curven noch in die Athemperiode hinein. Auch die Veränderungen der Pulsfrequenz sind keine sehr bedeutenden: 1,7 (in der Secunde) vor und ebensoviel während des Beginns der Athmung und von da ab bis zur Pause zunehmend, wo die Frequenz 2,1 (in der Secunde) beträgt. Ich würde bei der Geringfügigkeit aller Veränderungen diese Curve gar nicht vorgelegt haben, wenn sie nicht, wie vorher bemerkt wurde, den Uebergang zwischen den vorigen und den früheren Curven zu bilden geeignet wäre, und wenn mir nicht daran gelegen wäre zu zeigen, neben wie äusserst geringfügigen Veränderungen im Gefässsysteme eine periodische Athmung ablaufen kann.

Reihe B (von vagotomirten Thieren). (Tafel VIII. Fig. 10—15.)

Diese Versuchsreihe wurde angestellt, weil ich schon früher gefunden hatte ¹⁾, dass jene Pulsverlangsamung kurz vor oder inmitten der Athmung auf einer Erregung des Vaguscentrums beruhe und ausbleibe, wenn man die Vagi durchschneidet, während die Periodicität der Athmung auch nach dieser Operation fortbesteht.

Zwar sinkt, wie ich früher (l. c.) schon bemerkte, der Werth dieser Blutdruckuntersuchungen in Anbetracht der Thatsache, dass diese vagotomirten Thiere sich meistens sehr ungeberdig während der periodischen Athmung benehmen, ja häufig sogar während der Athmungsperiode heftige Erstickungskrämpfe haben, wodurch schon an und für sich Blutdrucksteigerung herbeigeführt wird. Indessen gibt es doch Fälle (und zwar besonders solche mit kurzen Pausen), in denen diese Uebelstände sich nicht geltend machen und solchen sind die folgenden Curven entnommen.

Fig. 10 und 11 von ein und demselben Thiere. Fig. 10 zeigt Pausen von 6 Secunden und Athemperioden von zwei oder drei Athemzügen; die Dauer einer ganzen Athmungsperiode ist meist eben-

1) Berliner klin. Wochenschr. 1874. No. 13. auf S. 449.

falls 6 Secunden (einmal 12 Secunden). Jedesmal während des ersten Athemzuges und zwar nach Beginn der Inspiration ¹⁾ steigt der Druck steil an und erreicht, bald vor, bald nach dem zweiten Athemzuge, sein Maximum, um dann zur Pause hin abzusinken. Die Pulsfrequenz bleibt überall gleich. Sattelförmige Einsenkungen sind nirgends zu bemerken.

In Fig. 11 ist die durchschnittliche Dauer der Pausen 5—6 Secunden, die der Athmungsperioden verschieden: die erste, aus zwei Athemzügen (von denen der erste der bedeutendere) bestehend, dauert 5, die zweite und dritte, aus je drei decrescendoverlaufenden Respirationen zusammengesetzt, dauern 10 Secunden. Auch hier steigt jedes Mal mit dem ersten Athemzuge der Druck. Kurz hinter den stark dyspnoischen ersten Athemzuge erreicht der Druck sein Maximum und fällt während der decrescendo gehenden Athmung und während der Pause. Ausserdem lässt sich überall die inspiratorische Druckerniedrigung erkennen. Während auch hier die Pulsfrequenz im Allgemeinen durchaus ungeändert bleibt, sehen wir über den Beginne der zweiten Pause zur Zeit einer noch bestehenden Drucksteigerung eine Arrhythmie, wie sie bekanntlich bei hohem Druck auch nach Vagusdurchschneidung gelegentlich zu beobachten ist. An der Stelle dieser Arrhythmie geht der Druck auf ganz kurze Zeit etwas herunter.

Fig. 12 von einem anderen vagotomirten Thiere zeigt dieselben Verhältnisse, auch hier fehlen jene sattelförmigen Vertiefungen, welche die Curven der ersten Reihe an den Stellen der Pulsverlangsamung boten; auch hier ist eine kleine Arrhythmie mit schnell vorübergehender, geringer Drucksenkung. Wenn schon in den vorigen Curven der im Vergleich zu den Curven der Reihe A späte Eintritt der Blutdrucksteigerung auffiel, so gilt dies noch mehr von der folgenden Curve, Fig. 13, eines anderen Thieres. Dies zeigte Respirationspausen von 1—2 Minuten, also sehr lange Pausen.

Zum Verständniss dieser Curve sei bemerkt, dass dieselbe die Zeit von mehr als einer Trommelumdrehung wiedergibt, so dass sie rechts eine Strecke weit doppelt ist. Bei 0 ist der Beginn der Registrirung, nachdem die Athempause bereits eine halbe Minute gedauert hatte. Von 0 bis * lief die Athmungslinie als Horizontale,

1) In den Figuren 10—12 ist in Folge ungünstiger Einstellung des Apparates der Beginn der Inspirationen nur schwer oder gar nicht zu erkennen, trotzdem sie dyspnoisch waren. Der Beginn ist 1—2 Ctm. nach rechts von den expiratorischen Erhebungen zu setzen.

(d. h. die Pause dauerte fort); zu dieser Strecke gehört die untere der beiden über ihr verzeichneten Druckcurven. Nach weiterer Andauer der Pause über das Zeichen * hinaus beginnt im letzten Drittel eine zuerst zu- später abnehmende Athmung, deren Fortsetzung dann wieder rechts zu suchen ist, wo sie bis * decrescendo verläuft (es handelt sich in unserer Figur ja um einen abgerollten Cylinder-mantel); zu dieser Strecke gehört die obere Druckcurve.

Bezogen auf die Athmungscurve sehen wir nun an der Blutdruckcurve Folgendes: Die Frequenz der Pulsschläge (der Herzelevationen) ist überall die gleiche. Gegen das Ende der Pause senkt sich die Curve etwas; über der ersten schon bedeutend dyspnoischen Inspiration sieht man kein Steigen, aber auch keine inspiratorische Drucksenkung, wie sie bei so angestregten Inspirationen sonst sich zu zeigen pflegt; dagegen kommt mit der nun folgenden forcirten Expiration eine starke, vorübergehende expiratorische Drucksteigerung; sobald diese abgelaufen ist, liegt die Druckcurve etwas höher als vorher. Die nächste Inspiration gibt wieder keine Einziehung der Druckcurve, im Gegentheil, diese steigt sogar sanft an; sie wird durch die nächste Expiration in die Höhe getrieben und steigt von hier an bis über die nächsten zwei Athemzüge allmählich an um von da mit der decrescendo gehenden Respiration nach und nach zur Pause hin wieder abzusinken.

In dieser Curve dauerte es 6 Secunden ehe auf den ersten Athemzug die ausgesprochene und andauernde Drucksteigerung eintrat.

Noch auffallender gestaltete sich die Sache bei einem anderen Thiere in den Curven Fig. 14 und 15. Es handelt sich hier um ein Thier, welches ganz ungewöhnlich-lange Pausen in seiner Athmung zeigte, Pausen zwischen 3 und 4 Minuten. Auch hier folgt erst etwa 6 Secunden nach der ersten Inspiration eine deutliche Drucksteigerung. Die Sache wird hier, obwohl die Verspätung die gleiche ist, auffallender als in der vorigen Curve, weil hier in diesem Zeitpunkte die kurzdauernde Athemperiode bereits vorüber ist. Der Druck steigt hier sehr bedeutend und steil und die Stellen des höchsten Drucks zeigen in den ersten 15—30 Secunden zum Theil nicht unbeträchtliche Arrhythmie; im weiteren Verlaufe, während meist der Druck etwas zu sinken beginnt (die zwischenliegenden 2—3½ Minuten konnten auf die Trommel nicht mit aufgenommen werden) regelt sich die Herzaction wieder und erreicht dann die Anfänge unserer Curven auf der rechten Seite, d. h. der Druck ist gesunken, die Herzaction wieder regelmässig. Ueber der Athmungsperiode bleibt die Linie horizontal; inspiratorische Einziehungen sind nicht zu sehen.

Reihe C (atropinisirte Thiere). (Tafel VIII. Fig. 16—18.)

Die Durchschneidung der Vagi hat uns zwar in den Stand gesetzt die Pulsverlangsamung zu vermeiden und deren Einfluss auf den Blutdruck zu umgehen; sie bot aber die zu Beginn des vorigen Abschnitts erörterten Unbequemlichkeiten und hat ausserdem die unnöthige Complication, dass gleichzeitig mit dem Herzvagus, an dessen Eliminirung uns ausschliesslich gelegen ist, auch der Lungenvagus durchschnitten wird, wodurch oft jene uns unbequemen dyspnoischen Krampfanfälle hervorgerufen wurden. In der dritten Versuchsreihe sollte dieser Uebelstand vermieden werden. Zwei Wege standen uns hierzu offen. Entweder benutzten wir die neuerdings von Steiner¹⁾ angegebene Methode den Herzvagus isolirt zu durchschneiden, oder wir lähmten den Herzvagus durch (das für unsere Zwecke am meisten geeignete) Atropin. Ich wählte wegen ihrer absoluten Zuverlässigkeit die letztere Methode. Ueberdies war ich auch begierig zu erfahren, wie bezüglich der durch Morphin bewirkten periodischen Athmung das Atropin sich verhalten würde, welches ja sonst in so vielfacher Beziehung antagonistischen Einfluss auf Morphinvergiftung ausübt.

Fig. 16 und 17 von demselben und Fig. 18 von einem anderen Thiere, die beide mit 4 Milligramm Atropinum sulphuricum unmittelbar vorher vergiftet waren, zeigen, dass das Atropin jene Morphinwirkung auf die Athmung nicht verhindern kann. Namentlich Fig. 17 zeigt sehr hübsch decrescendo verlaufende kurze Respirationsperioden (3. und 4. Periode). Die Druckschwankungen sind zwar nicht sehr ausgesprochen aber doch unverkennbar. Namentlich deuten schon bei flüchtiger Betrachtung die verschieden hohen Herzelevationen die Zeiten an, in denen das Herz gegen niedrigeren Druck mit normaler und in denen es gegen erhöhten Druck mit verstärkter Kraftentwicklung ankämpft. Dass das Atropin seine Schuldigkeit gethan hatte, bewies der Umstand, dass selbst noch nach Beendigung des Versuchs die Pupille ad maximum erweitert und der Herzvagus gegen die stärkste faradische Reizung unempfindlich war.

In Fig. 16 ist daher über der 2., 3. und 4. Expiration eine Arrhythmie (während Drucksteigerung) zu statuiren (wofür auch die Niedrigkeit der Elevationen spricht) und nicht etwa eine auf Vaguswirkung beruhende Pulsverlangsamung. In Fig. 17 kommt es einmal zur Drucksteigerung, ohne dass die Athmung eintritt. Betrachten

1) E. du Bois-Reymond's Arch. f. Physiol. 1878. S. 218.

wir den Gang der in den vorliegenden drei Curven ausgedrückten Druckschwankungen genauer, so ergibt sich, das jedesmal vor dem Beginn der Athmung, also zum Schlusse jeder Pause, der Druck zu steigen beginnt. Während der Athmung nimmt der Druck zuerst zu, dann ab und sinkt zur Pause weiter ab. Sattelförmige Vertiefungen kommen nur bei eintretender Arrhythmie sonst aber nicht zu Stande. Die Fälle der Arrhythmie abgerechnet bleibt hier, wie nach Vagusdurchschneidung, die Pulsfrequenz bei erhöhtem wie niedrigerem Drucke stets die gleiche.

Vergleichende Erörterung der Curven.

Den Curven der Reihen A und C ist gemeinschaftlich das Steigen des Drucks im Beginne der Athmung und das Absinken desselben im Beginne der Athmungspause. Alle Curven der Reihe A bieten das Maximum der Pulsfrequenz, sobald die Athmung aufgehört hat, während entweder kurz vor oder gerade zur Zeit der stärksten Athmung eine mehr oder weniger beträchtliche Pulsverlangsamung zu Tage tritt. An den Stellen der Pulsverlangsamung ist die Druckcurve jedesmal verhältnissmässig erniedrigt. Wenn diese Frequenzverminderung auf dem Gipfel der Druckcurve sich zeigt, so resultirt eine sattelförmige Einziehung; tritt sie vor Ansteigen der Curve, also vor Beginn der Athmung schon ein, so fehlt jene sattelförmige Einziehung; dafür kann dann die Curve am Orte der Pulsverlangsamung kurz vor dem Beginne der Athmung tiefer zu liegen kommen als sie sonst sich präsentirt. In vielen Fällen trotz dieser Verlangsamung, namentlich aber wo kurz vor Beginn der Athmung keine oder wenigstens eine nur unbedeutende Pulsverlangsamung zu Stande kommt, steigt die Curve schon vor dem Beginne der Respiration.

Es kann von vornherein für Jemand, der öfter kymographische Curven gesehen hat, keinem Zweifel unterliegen, dass die Einziehungen und Erniedrigungen der Druckcurve im Gebiete der Pulsverlangsamung ausschliesslich auf die Verminderung der Herzarbeit zu beziehen ist. Bewiesen wird die Richtigkeit dieser Auffassung durch die Curven der zweiten und dritten Reihe. Sobald der Vagus durchschnitten ist oder seine Endigungen durch Atropin gelähmt sind, so sehen wir erstens die Pulsverlangsamungen ausbleiben und zweitens jene Einziehungen und Erniedrigungen ebenfalls fehlen. Jene Einziehungen waren also dadurch entstanden, dass das seltener schlagende Herz eine geringere Arbeit leistete, und die Pulsverlangsamung war durch eine Erregung des Vaguscentrums entstanden. Ueber die

Ursache dieser centralen Erregung des Vagus werden wir weiter unten zu sprechen haben.

Welche Deutung haben wir aber dem Absinken des Drucks nach Aufhören der Athmung zu geben, und wie ist das Ansteigen des Drucks vor oder mit Beginn der Athmung aufzufassen? Vom Standpunkte meiner im Eingange dieser Mittheilung recapitulirten Theorie aus ist die Erklärung ja eine sehr einfache: das Absinken erfolgt hier (wie bei jeder Apnoe) in Folge der vorhergegangenen Ventilation; durch die Arterialisirung des Blutes lässt die Erregung des vasomotorischen Centrums allmählich nach und darum erschlaffen die Gefässe, sinkt der Druck. Das Ansteigen des Drucks vor oder gleichzeitig mit dem Beginne der Athmung und bis zur oder über die Mitte der Athmung hinaus ist der Ausdruck der von mir behaupteten oder gar erwiesenen dyspnoischen Gefässinnervation, welche durch die zunehmende Venosität des Blutes veranlasst wird, da das schwer erregbare Athmungscentrum jene Venosität aus eigenem Antriebe nicht beseitigt und erst indirect durch den Hirnarterienkrampf dazu veranlasst wird. Wo gleichzeitig mit der Athmung der Druck steigt, da würde ein Anhänger meiner Theorie die Erregung des respiratorischen Centrums und die Erzeugung der dyspnoischen Gefässinnervation als gleichzeitig entstehend sich vorstellen: die verhältnissmässige Einbusse des respiratorischen Centrums an Erregbarkeit im Vergleiche zur Erregbarkeit des Gefässsystems würde er in diesen Fällen als gering annehmen. Ist aber einmal gleichzeitig mit der Erregung der Athmung auch eine dyspnoische Innervation der Hirnarterien erfolgt, so wird — nach der Ansicht des Anhängers meiner Theorie — das Thier nach dem ersten Athemzuge noch so lange fortathmen bis der Gefässkrampf vorüber ist und dann käme Apnoe mit Absinken des Drucks.

Keinem kann diese Erklärung plausibler als mir selbst erscheinen. Und doch kann ich einen derartigen Cirkelschluss nicht gelten lassen. Denn wenn diese Beobachtungen eine wirksame Stütze meiner Theorie abgeben sollen, so darf das Erkennen der nächsten Ursachen nicht aus der Theorie abgeleitet werden. Die eben erörterte Erklärung muss sich entweder thatsächlich als richtig erweisen lassen, oder aber es steht misslich mit der Verwerthung unserer Beobachtungen für meine Theorie. Für die vorliegende Untersuchung wäre eine derartige Uebertragung doppelt unzulässig; denn die physiologische Gleichwerthigkeit der durch Morphin herbeigeführten periodischen Athmung und des klinischen Cheyne-Stokes'schen Phänomens wäre gerade erst zu beweisen, wenn es erlaubt sein soll die Theorie

dieses auf jene anzuwenden. Und dies wäre zu verlangen selbst unter dem Zugeständniss, dass jene Theorie unantastbar richtig sei. Unsere Beobachtungen vertragen sich mit der eben auseinander gesetzten Erklärung, aber es fragt sich, ob sie uns zur Annahme dieser Erklärung zwingen. Auf die Gefahr hin unsere eigene frühere Arbeit zu zerstören, wollen wir daher jetzt unparteiisch an eine experimentelle Kritik unserer Curven gehen.

Jenes Absinken zur Pause erfolgt, obwohl (bei intacten Vagis) die Pulsfrequenz sogar zunimmt und auch sonstige Zeichen oder Veranlassungen einer abnehmenden Herzarbeit nicht vorliegen, und bedeutet also eine Abnahme des Gefässtonus. An eine Ermüdung des vasomotorischen Apparates kann nicht gedacht werden: kann man ja doch bei curarisirten und gleichzeitig morphinisirten Thieren durch Athmungssuspension anhaltende Drucksteigerungen 1—4 Minuten hindurch hervorrufen.

Aber auch im concreten Falle lässt sich experimentell das unrichtige jener Annahme einer Ermüdung des Gefässapparates nachweisen.

Bei einem Thierte, welches längere Zeit eine periodische Athmung mit kurzen Perioden gezeigt hatte, wird während der Respiration die Trachealcantile verstopft und es resultirt eine Curve, in welcher weder das vasomotorische noch das respiratorische Centrum ermüdet. Trotzdem die Herzaction seltener, die geleistete Arbeit also kleiner wird, hält sich der Druck minutenlang hoch, ja er steigt sogar später noch. Dem Thierte wird wieder Luft zugeführt und alsbald sind wieder die kurzen Athmungsperioden mit den sie begleitenden Druckschwankungen da. Dem Thierte werden beide Vagi durchschnitten; die noch stärker verlangsamte Athmung bleibt periodisch; nach dem ersten Athemzuge einer solchen aus zwei bis drei Athemzügen bestehenden Periode wird die Trachealcantile wieder verschlossen, worauf eine Curve entsteht, die unter minutenlanger Fortdauer einer äusserst heftigen unperiodischen Athmung ein enorm starkes continuirliches Steigen des Drucks zeigt, welches nur durch die besonders stark ausgeprägten inspiratorischen Einziehungen vorübergehende Unterbrechungen erleidet. Weder das Athmungscentrum noch das vasomotorische Centrum ermüden hier; sie lassen nicht eher (bis zu einer gewissen Grenze) in ihrer Thätigkeit nach, als bis sich das Thier für seine Bedürfnisse satt athmen kann. Es war also das Absinken im Beginne der bisherigen (bei freiem Luftzutritt) Pausen (und ebenso das Aufhören der Athmung) keine Folge der Ermüdung.

Da das Nachlassen des Drucks und das Aufhören der Athmung, so lange die Athmung nicht von uns behindert war, stets parallel erfolgten und beide in Wegfall kamen, als wir den Luftzutritt verhiinderten, so muss wohl ein Causalnexus zwischen beiden bestehen. Aber welcher? Drei Möglichkeiten liegen vor: Entweder liess das Sinken des Drucks die Athmung aufhören, oder das Aufhören der Athmung erniedrigte den Druck oder drittens waren beide von einem dritten Momente abhängig. Wir wollen diese drei Möglichkeiten prüfen, und zuerst zu ermitteln suchen, ob Sinken des Blutdrucks an sich eine bestehende Athmung vermindern oder gar sistiren kann.

Den Blutdruck schnell zu erniedrigen haben wir viele Mittel.

Bei einem Kaninchen comprimire ich ganz sanft und allmählich die Bauchorta. Hierbei steigt der Blutdruck allmählich und das Thier athmet nach einiger Zeit ganz gleichmässig. Wenn ich dann (ohne das Thier zu erschüttern oder durch plötzliches Fortnehmen der comprimirenden Hand zu erschrecken) die Passage durch die Aorta wieder freigebe, so sehe ich am Kymographion ein Sinken des Drucks, das ich beliebig steil und beträchtlich herstellen kann — und jedesmal werden bei Sinken des Drucks die Athmungen häufiger und stärker. (Die Erniedrigung des Drucks ist keine bleibende; schon nach etwa 2—5 Secunden kommt eine Reaction gegen die Erniedrigung, wobei der Druck über den Mitteldruck hinaus steigt. Die Erklärung hierfür liegt nahe: es wird das vasomotorische Centrum durch das plötzliche Absinken des Drucks ebenso erregt wie das respiratorische.) Dass bei Abnahme des Blutdrucks durch Verbluten eine Zunahme der Athmung verursacht wird, ist ja allseitig bekannt.

Ich habe ferner durch Depressorreizung bei Kaninchen Drucksenkung erzeugt und fand dieselbe stets von Zunahme der Athmung selbst von Dyspnoe begleitet. (Auch von S. Mayer schon angegeben.)

So viel geht aber aus den angeführten Versuchen hervor: eine Druckabnahme sistirt nie die Athmung, sondern verstärkt sie; — so wäre denn die erste der oben ausgesprochenen Möglichkeiten erledigt.

Die zweite Möglichkeit, einen Causalnexus zwischen Absinken des Drucks und Aufhören der Athmung herzustellen, besteht in der Annahme, dass das Aufhören der Athmung den Druck erniedrige. Auch der Gedanke hieran muss fallen gelassen werden. Wenn man bei Thieren, die aus irgend einem Grunde spontan nicht athmen und die man künstlich respirirt, die künstliche Athmung suspendirt, so fällt bekanntlich der Druck nicht nur nicht, sondern er steigt sogar. Jede Methode ferner, die Athmung zu hemmen (faradische Reizung

des centralen Vagusendes, Trigeminusreizung durch Elektrizität oder durch reizende auf die Schleimhaut der Nase treffende Dämpfe u. s. w.) sind stets von Drucksteigerung begleitet. Das Aufhören der Athmung kann also in unseren Curven die Drucksenkung nicht verursacht haben. So bleibt denn nur noch die dritte oben erwähnte Möglichkeit übrig: Die Druckerniedrigung ist abhängig von einem dritten Factor, der gleichzeitig auch das Aufhören der Respiration bedingte. Aber das einzige Gemeinsame, was periodisch wiederholt, in den Experimenten der drei Reihen sich zwischen dem vorgängigen Erheben und dem nunmehrigen Absinken des Drucks ereignet hat, — war die Athmung. Die vorgängige Athmung muss also die Ursache sein sowohl für das Absinken des Drucks, als auch für das Aufhören der Athmung.

Einen solchen Zustand, der aus dieser Veranlassung eintritt, nennt man aber Apnoe. In jeder Apnoe hört in Folge vorhergegangener Athmung erstens die Athmung auf und wird zweitens der Blutdruck erniedrigt — Beides, weil diejenige Venosität des Blutes, welche zur Erregung des respiratorischen und des vasomotorischen Centrums hätte hinreichen können, durch die vorgängige genügend reichliche Ventilation beseitigt worden ist.¹⁾

Es bleibt also nichts weiter übrig: wir müssen sowohl das Aufhören der Athmung als auch die sich hieran schliessende Drucksenkung für eine apnoische Erscheinung erklären. Diese Erklärung ist allerdings identisch mit der oben vom Standpunkte meiner Theorie aus angedeuteten Erklärung.

1) Selbstverständlich ist hier der Ausdruck „Apnoe“ nicht zu identificiren mit „vorzüglicher Arterialisirung des Blutes“. Je niedriger die Erregbarkeit des Athmungscentrums ist, um so geringere Grade von Arterialisirung des Blutes genügen schon, um das Centrum unerregt zu lassen. Wir verstehen also unter Apnoe denjenigen Zustand eines Warmblüters, in welchem er aus Mangel an Reiz nicht athmet. Durchaus zu verwerfen aber ist es, wenn einzelne Kliniker den Ausdruck Apnoe bald in diesem Sinne, bald aber auch, und zwar ohne irgend welche Unterscheidung, promiscue für Athmungshemmung (in Folge einwirkender hemmender Reize) und für Asphyxie (Fehlen der Athmung in Folge erloschener Erregbarkeit) gebrauchen. Wenn also von Boeck (Lehrb. d. Intoxic. von Ziemssen's Handbuch S. 539) sagt: „Diese Abnahme der Thätigkeit des Respirationscentrums kann bis zu völliger Apnoe führen und dadurch Erstickungstod herbeiführen“, so ist dies durchaus unzulässig; Apnoe kann nie Erstickung herbeiführen. — Ferner sei hier ein- für allemal bemerkt, dass wir den Reiz, welcher im Respirations-, Vasomotions-, Vaguscentrum u. s. w. zur Entstehung kommt, sobald das Blut einen gewissen Grad von Venosität erreicht, der Kürze wegen öfters „Blutreiz“ nennen werden, womit keineswegs gesagt sein soll, dass ich dem venösen Blute eine direct reizende Wirkung zuschreibe.

Welches kann aber die Ursache der Drucksteigerung sein, welche kurz vor oder gleichzeitig mit dem Beginne der Athmung sich zeigt und eine Zunahme des Gefässtonus bedeutet, da sie bei gleichbleibender, ja sogar bei verminderter Herzarbeit auftritt. Da diese Steigerung sehr häufig vor Beginn der Athmung auftritt, so kann hier an ein directes Causalverhältniss zwischen Athmung und Blutdruck überhaupt nur in dem Sinne gedacht werden, dass die Drucksteigerung die Ursache der Athmung sein könnte, nicht umgekehrt. Aber die experimentelle Prüfung zwingt uns alsbald diese Vorstellung aufzugeben. Ein Kaninchen (womöglich dasselbe, welches uns eine periodische Athmung in Folge von Morphinvergiftung zeigte) wird künstlich respirirt bis eben Apnoe auftritt; alsdann wird sofort die Aorta comprimirt, — der Druck steigt viel höher als vorher, aber das Thier athmet nicht. Schnell wird noch einmal in gleicher Weise künstlich respirirt, während die Aorta comprimirt und der Druck hoch bleibt. Gleichzeitig mit dem Aufhören der künstlichen Respiration lasse ich mit der Compression nach: der Druck sinkt und das Thier fängt trotz der vorgängigen Ventilation sofort zu athmen an — es entsteht keine Apnoe. Also Drucksenkung erzeugte Athmung, Drucksteigerung selbst weit über die Höhe hinaus, bei welcher auf unseren Curven die Athmung eintrat, veranlasste aus der Apnoe heraus keine Respiration. Folglich konnte auch die Drucksteigerung in unseren Curven nicht die Ursache des Wiederbeginns der Athmung gewesen sein. Wir betrachteten die eventuelle Wirkung des Drucks als solchen. Ich habe um meiner Theorie keinen Vorschub zu leisten nicht erörtert, dass das Ansteigen des Drucks von Umständen begleitet sein kann, welche demselben sehr verschiedene Bedeutung für die Athmung verleihen können. Denn entweder 1. betheiligen sich die Arterien der Medulla oblongata bei jener allgemeinen Gefässverengerung nicht, und dann würde der höhere Druck mehr Blut zur Medulla führen und es war zu untersuchen, wie dies auf das Athmungseentrum wirkt, oder 2. sie betheiligen sich stärker oder gar früher als die übrigen, es vermindert sich der Blutzufluss zur Medulla, — dies ist die Behauptung, die meiner Theorie zu Grunde liegt und von der wir vorläufig absehen wollten; oder endlich 3. die Betheiligung der Arterien der Medulla ist eine mittlere; die Blutzufuhr wird dann, da nach den Ludwig'schen Untersuchungen (Slavianski) unter solchen Umständen die Strömungsgeschwindigkeit des ganzen Kreislaufs wächst und bei den bekannten besonderen Verhältnissen im Innern der Schädelkapsel erst recht wachsen muss, sich wie bei der ersten Möglichkeit verhalten, d. h. zunehmen oder

wenigstens nicht abnehmen. Im vorstehenden Texte und im nächstfolgenden sind der grösseren Unparteilichkeit wegen nur solche Voraussetzungen gemacht, die den Möglichkeiten 1. und 3. angehören. Doch wird sich später zeigen, dass unsere Ermittlungen auch dann noch gültig bleiben, wenn factisch das Verhalten sub 2 vorliegen sollte. Die Unabhängigkeit des Athmungseintrittes vom Druck als solchem liess sich übrigens schon aus den Curven selber ableiten: denn öfters trat die Drucksteigerung unverkennbar etwas später erst ein als der erste Athemzug, konnte also unmöglich seine Ursache gewesen sein. Dies geht auch aus der Betrachtung der Fig. 1 hervor, auf der die Blutdruckcurve der zweiten Periode so viel tiefer als in der ersten liegt, dass das Thier hier in der zweiten Periode bei derselben absoluten Höhe des Drucks athmet, bei der es in der ersten apnoisch war. Wenn nun weder die Drucksteigerung die Ursache der Athmung ist, noch der umgekehrte Causalnexus besteht, so muss auch hier nach einem dritten Factor gesucht werden, der die Ursache beider Erscheinungen ist. Das einzige Ergebniss, das dem Eintritt beider Erscheinungen periodisch jedesmal vorherging, war das Ablaufen des Gewebs-Gaswechsels bei fehlender Athmung. Das Fehlen der Athmung bei Weitergehen des Gewebs-Gaswechsels, oder mit anderen Worten: die zunehmende Venosität des Blutes ist schlechterdings der einzige Factor, der für beide Erscheinungen verantwortlich gemacht werden kann, sowohl für die Drucksteigerung als für den Wiederbeginn der Athmung. Dass aber zunehmende Venosität Athmung erzeugt und den Blutdruck steigert, ist ja nichts Neues.

So gestaltet sich die Deutung unserer sämtlichen Curven der Reihe B (vagotomirte Thiere) und C (Atropin) nunmehr sehr einfach und ohne jede Hypothese, sobald man sich begnügt, die Erscheinungen auf die nächsten Ursachen zurückzuführen: Gegen das Ende einer apnoischen Pause nimmt die Venosität des Blutes zu; in Folge hiervon steigt der Druck und es beginnt, zuweilen gleichzeitig mit der Drucksteigerung, häufig aber später, bei durchschnittenen Vagis früher als dieselbe, die Athmung, welche das Blut so gut arterialisirt, dass unter Erlöschen der Athmung eine apnoische Drucksenkung entsteht. Diese Apnoe dauert so lange bis der fortschreitende Sauerstoffverbrauch in den Geweben das Blut so weit venös gemacht hat, dass das Spiel von vorn beginnt.

Aber die eigentliche, die letzte Ursache, durch die jene Periodicität überhaupt zu Stande kommt, haben wir nicht erörtert; wem die Sache mit dem Vorstehenden genügend erklärt erscheinen

sollte, der würde in grosse Verlegenheit kommen, wenn er auseinandersetzen sollte, warum denn nicht jedes normale Säugethier periodisch athmet.

Unsere Curven haben gezeigt, dass häufig schon vor der Erregung des respiratorischen Centrums, mindestens aber gleichzeitig mit derselben, eine dyspnoische Erregung des Gefässsystems statthat, und da bei einem normalen Thiere derartiges nicht vorkommt, sondern vielmehr das respiratorische schon erregt wird, bevor es aus irgend welchen Gründen zu einer dyspnoischen Gefässinnervation kommt, so ist zweifellos bewiesen, dass das respiratorische Centrum durch das Morphin im Vergleiche zum vasomotorischen Apparat eine Einbusse erlitten hat. (Wie gross die Einbussen beider waren ist gleichgiltig.) Wieso aber jene Differenzveränderung der Erregbarkeiten zu periodischer Athmung führe, ist ohne Weiteres noch nicht zu verstehen.

Indessen wollen wir uns vorläufig dabei beruhigen, die nächsten Ursachen der Erscheinungen ermittelt zu haben. Versuchen wir es nun, auch für die Curven der Reihe A die Deutung bis zu dem gleichen Punkte zu führen.

Sehen wir hier zunächst nur das Verhältniss zwischen Athmung und Pulsfrequenz an und vernachlässigen wir vorläufig ganz und gar die Beziehung zwischen Pulsfrequenz und Blutdruck (resp. zwischen Pulsfrequenz und Gefässinnervation).

Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet gestaltet sich die Sache überraschend einfach. Der Leser wolle die einzelnen Curven der ersten Reihe (Fig. 1—9) anschauen. So mannigfach ihre Configurationen sind, so gross die oben beschriebenen Verschiedenheiten sind, — so zeigen sie eines doch ganz durchgehend: Die grösste Pulsverlangsamung ist dort wo das Maximum der Athmung ist; wo die Athmung mit dem tiefsten Athemzuge einer decrescendo verlaufenden Serie beginnt, da ist das Maximum der Pulsverlangsamung am Ende der Pause hart vor und über dem ersten Athemzuge; wo die Athmungscurve sich symmetrisch präsentirt, da fällt das Maximum der Verlangsamung in die Mitte u. s. w.

Kurz, — wo der dyspnoische Zustand des Blutes am grössten ist, da ist die Pulsverlangsamung ebenfalls am grössten; und dort, wo wir nach den weiter oben gegebenen Auseinandersetzungen das Befinden des Thieres als am meisten vom dyspnoischen Zustande entfernt betrachten mussten, d. h. etwa gegen die Mitte der Pause, dort ist die Pulsfrequenz am grössten. Diese Verhältnisse gelten für sämtliche Curven der ersten Reihe.

Wenn wir ferner aus den Versuchen mit Vagusdurchschneidung erfahren haben, dass jene Pulsverlangsamung auf centraler Vaguswirkung beruhe, so hat es jetzt keine Schwierigkeit mehr, die Ursache jener Erregung des Vagustonus anzugeben.

Auch hier, wie in der Abwägung der Causal-Beziehung zwischen Athmung und Blutdruck, kann eine ausschliessliche Abhängigkeit der Pulsverlangsamung von der Athmung, oder letzterer von der Pulsverlangsamung durchaus nicht statuirt werden. Da die Pulsverlangsamung oft eintritt, bevor das Thier athmet, so kann die maximale Athmung die Pulsverlangsamung auch dort nicht bedingen, wo sie gleichzeitig erscheinen. Ausserdem kann man aber überhaupt durch maximale Athmung keine derartigen Pulsverlangsamungen erzeugen; im Gegentheil nimmt im Experimente im Allgemeinen die Pulsfrequenz der Warmblüter bei Verstärkung der Athmung zu. Auf der anderen Seite kann man aber das Eintreten des Respirationsmaximums auch nicht durch die Pulsverlangsamung allein erklären, da ja die gleiche Periodicität bestehen bleibt, auch wenn es nach Vagusdurchschneidung nicht mehr zu Pulsverlangsamung kommt. (Freilich wird die durch die Pulsverlangsamung bewirkte Beeinträchtigung der Circulation die Dyspnoe verstärken.) Vorbehaltlich der Erwägung, ob die Gefässinnervation resp. der Blutdruck nicht einen nennenswerthen Einfluss auf das Verhalten der Pulsfrequenz ausübt, werden wir daher auch bezüglich der Beziehung zwischen Puls und Athmung zu der Annahme genöthigt, dass jener dritte Factor beide gleichmässig beherrsche — dass die von uns beobachtete Erregung des Vaguseentrums ebenfalls eine dyspnoische ist und dass die Abnahme dieser Erregung zur Pause hin die Folge der Eu- resp. Apnoe ist. Es verhält sich also der Puls hier ganz so wie bei einem künstlich respirirten (und zu spontaner Athmung irgendwie [beiderseitiger Pneumothorax, Curare u. s. w.] unfähig gemachten) Thiere wo das Herbeiführen des dyspnoischen Zustandes (durch Aussetzen der Athmung) Pulsverlangsamung bedingt, während im eu- resp. apnoischen Zustande die Frequenz zur Norm zurückkehrt. Bekanntlich ist auch in diesem Falle die Pulsverlangsamung die Folge einer Erregung des Vaguseentrums.

Anscheinend complicirter gestaltet sich in den Curven der ersten Reihe (Fig. 1—9) das Verhältniss zwischen Blutdruck und Pulsfrequenz, die sich bei einer flüchtigen Betrachtung der Curven in ihrer gegenseitigen Beziehung an gar keine Regel zu halten scheinen.

Aber auch hier lässt sich die Betrachtung sofort vereinfachen. Denken wir uns die Blutdruckcurve in ihre zwei Componenten auf-

gelöst: nämlich in die Curve der peripherischen Widerstände (resp. der Gefässinnervation) und in die Curve der geleisteten Herzarbeit, sofern sie durch die Pulsfrequenz bestimmt ist. Die erstere Curve ist uns gegeben durch die Curven der zweiten und dritten Reihe, in denen die Herzaction keine Verlangsamung und daher die Herzarbeit keine Verminderung (sondern im Gegentheil eine durch das Wachsen der Ansprüche provocirte Steigerung) erfuhr. Die Curve der Herzarbeit, sofern sie durch die Pulsfrequenz bestimmt wird, erfährt dann überall dort eine Vertiefung wo die geringste Frequenz statthat. Die Zeit der bedeutendsten blutdruckerniedrigenden Vertiefung dieser Curve ist der Moment des grössten Athmungsbedürfnisses. Derselbe Moment ist aber auf der anderen Seite auch der Zeitpunkt der höchsten blutdrucksteigernden Gefässinnervation; je nach der individuellen Leistungsfähigkeit der beiden vielleicht auch durch das Gift in verschiedenem Grade tangirten Mechanismen wird daher die resultirende factische Blutdruckcurve in den Curven der ersten Reihe sich im Momente des dyspnoischsten Blutzustandes auf dem Gipfel oder in der Tiefe befinden müssen. So wäre denn das wechselnde Ortsverhältniss der Pulsverlangsamung auf der Blutdruckcurve durchaus klar und ebenso wird die blutdrucksteigernde Wirkung der später zunehmenden Pulsfrequenz während des Abfalls der Athmung und zur Pause hin bald über die blutdruckerniedrigende Wirkung der nachlassenden Gefässinnervation siegen, bald gegen sie unterliegen, und im Allgemeinen wird und muss ein Abfallen der Curve hinter dem Punkte des dyspnoischsten Momentes um so ausgesprochener sein, je ausgesprochener ein Ansteigen der Curve zu diesem Zeitpunkte hin stattgefunden hatte. Denn wenn vorher die Gefässinnervation trotz der verminderten Herzarbeit den Druck steigerte, so wird das nachherige Aufhören ihrer Kraftleistung auch mehr ins Gewicht fallen als die Zunahme der Pulsfrequenz und daher der Druck trotz des Ansteigens letzterer doch sinken (s. Fig. 1). Andererseits sind auch die Fig. 5–7 leicht zu verstehen, wo der Wegfall der den Blutdruck so entscheidend herabdrückenden Pulsverlangsamung den Druck trotz nachlassender Arteriencontraction sofort in die Höhe gehen lässt.

Bei der innigen Verknüpfung, die zwischen den nervösen Centren besteht, welche die Innervation des Herzens, der Gefässe und des Athmungsmechanismus versehen, bei der bekannten Wechselwirkung die fortwährend unter ihnen im physiologischen Zustande statthat,

wäre es unrichtig anzunehmen, dass mit den Innervationen, die wir bisher abgehandelt haben, die Sache vollständig erschöpft sei. So wird, wie im physiologischen Zustande, auch in unseren Versuchen ein Ansteigen des Druckes an und für sich, unabhängig von der Beschaffenheit des Blutes eine Pulsverlangsamung bewirken (wenn die Vagi unversehrt sind). Ein Theil der Pulsverlangsamung im dyspnoischen Momente wird also auf Rechnung einer etwa bestehenden Drucksteigerung zu bringen sein. Oft ist aber gerade dann der Druck gar nicht erhöht, also in diesem Falle auch nicht die Ursache der Pulsverlangsamung; so ist also die wesentliche Ursache der Pulsänderung nicht in den Aenderungen des Drucks zu suchen. Derartiger unwesentlicher Beeinflussungen wären noch mehrere zu finden. Aber wir wollen uns begnügen, den wesentlichen Einflüssen nachgespürt zu haben. Der bemerkenswertheren dieser nebensächlichen Einflüsse ist übrigens schon oben im Texte gedacht worden, so des den Eintritt der Athmung begünstigenden Einflusses, den das Sinken des Blutdrucks ausübt, sobald eine bedeutende Pulsverlangsamung gegen Ende der Pause die Arbeit des Herzens sehr stark vermindert und manches Andere.

Ueber den Unterschied der Curven bei vagotomirten und bei atropinisirten Thieren.

Die Versuche der Reihe B (Vagusdurchschneidung) und C (Atropin) waren unternommen worden um jene Pulsverlangsamung zu eliminiren, die sich in den Curven der Reihe A in so bedeutender Weise geltend gemacht hatte und, wie wir wussten, auf einer Erregung des Vaguscentrums beruhte. Niemand wird erwarten, dass jene beiden Eingriffe, Vagusdurchschneidung und Atropinvergiftung, auf unsere Curven gerade nur den einen von uns erstrebten Einfluss haben werden, nämlich die Herzaaction vom Vaguscentrum unabhängig zu machen; auf gewisse Unterschiede konnte man wohl gefasst sein. Die Erfahrung zeigte aber, dass diese Unterschiede doch über Erwarten gross sind. Wie weit eine gewisse principielle Uebereinstimmung zwischen den beiden Curvenreihen besteht, haben wir im Vorangehenden erörtert. • Wenden wir uns jetzt zu den Unterschieden.

Die Curven der Athmung sowohl als des Blutdrucks der atropinisirten Thiere sind durchaus symmetrisch. Der Druck steigt jedesmal vor dem Beginne der Athmung und sinkt von der Mitte der Athmungsperiode an ab.

Anders verhält es sich bei den vagotomirten Thieren. Das An-

steigen des Drucks, bezogen auf den Beginn der Athmung, erfährt hier eine bedeutende Verzögerung (bis 6 Secunden) und die völlige Harmonie der beiden Curven ist hier nicht vorhanden.

Woher rührt diese Verzögerung, die nach Atropin nicht zu Stande kommt?

Die Ursache muss selbstverständlich in der Verschiedenheit der beiden Eingriffe gelegen sein. Und in der That diese Verschiedenheit ist keine unbedeutende. Durchschneiden wir doch im Vagus noch so manche Fasergattung, welche Atropin intact lässt, beispielsweise die Fasern, welche mit dem Athmungscentrum in Verbindung stehen. Sollte vielleicht hier die gesuchte Ursache zu finden sein? Gewiss nicht. Vagusdurchschneidung verlangsamt die Athmung, verzögert den einzelnen Athemzug, verzögert also auch, wofür selbst unsere Curven sprechen, den Eintritt der Athmung, verlängert die Pause; je mehr aber die Athmung verzögert ist, um so früher müsste relativ die Drucksteigerung eintreten, da diese ja, wie wir bewiesen, direct nicht abhängig vom Eintritt der Athmung ist. Und nun findet das Umgekehrte statt. Die Durchschneidung der das respiratorische Centrum beeinflussenden Vagusfasern kann also an der in Rede stehenden Verzögerung der Blutdrucksteigerung nicht schuld sein. Wir müssen jetzt daran denken, ob die Ursache hierzu nicht vielleicht darin gelegen ist, dass wir Fasern im Vagus durchschnitten haben, welche in Beziehung zum vasomotorischen Centrum stehen. Nun lehrt die Physiologie, dass im Vagus der Kaninchen sogenannte pressorische Fasern existiren, d. h. solche, deren Erregung reflectorisch eine Blutdrucksteigerung verursacht. (Der Depressor war in unseren Versuchen unverletzt.) Diese Fasern würden sich eigentlich in nichts von anderen sensibelen Fasern unterscheiden, denen ja die gleiche Fähigkeit zukommt. Ob diese Fasern einen Tonus besitzen oder nicht, darüber gibt die Physiologie keinen Aufschluss.

Um hierüber Klarheit zu bekommen, atropinisirte ich ein Kaninchen, mass den Blutdruck und durchschnitt beide Vagi. Der Blutdruck sank etwas. Voreilig wäre es, hieraus einen Tonus jener im Vagus enthaltenen Fasern zu erschliessen. Da wir durch Rossbach wissen, dass der Vagus (am Halse) vasomotorische Fasern für gewisse Abdominalgefässe enthält, so kann jenes geringe Sinken des Drucks sehr wohl durch eine Lähmung jener Gefässe bedingt sein. Als ich weder sah, wie ich der Sache schnell beikommen könnte und da andererseits ich mich nicht zu weit seitwärts verlieren wollte, so brach ich die Sache hier ab und beschloss in meinem Raisonement und ferneren Experimenten mit beiden Möglichkeiten zu rechnen — sowohl an den Fall des Vorhandenseins als des Fehlens eines Tonus jener Fasern zu denken.

Nehmen wir an, jene Fasern hätten einen Tonus. Dann würde die Durchschneidung derselben eine Verminderung des Drucks bewirken (die freilich in den meisten Fällen durch die Befreiung des Herzens von den Fesseln des Vaguscentrums übercompensirt wird). Die ganze Druckcurve würde etwas niedriger kommen, als sie ohne die Existenz jener tonisch erregten Fasern sein würde, — aber eine Verspätung der Drucksteigerungen ist so nicht möglich. (Die gleiche Schlussfolgerung wäre zu ziehen bezüglich der [Rossbach'schen] vasomotorischen Fasern des Vagus; auch die Durchschneidung dieser kann die Druckcurve in toto niedriger stellen aber ihren Verlauf, ihre Form nicht ändern.) Nehmen wir an jene pressorischen (centripetalen) Fasern hätten keinen Tonus: in diesem Falle muss es gleichgiltig sein, was mit ihnen gemacht wird. Es ist aber noch ein dritter Fall möglich und von vornherein sehr plausibel. Sie könnten für gewöhnlich in Ruhe sein und unter gewissen Umständen in Erregung kommen. Für unsere Verhältnisse wäre daran zu denken, ob im Beginne und auf der Höhe des dyspnoischen Stadiums nicht die Erregung des vasomotorischen Centrums zum Theil eine reflectorische sei und durch Erregungen bedingt werde, welche in jenen Fasern verlaufen, sobald ihre (vermuthlich in den Lungen gelegenen) Endigungen von venösem Blute umspült werden. Dann — sollte man meinen — könnte durch den Fortfall dieser Erregungsquelle wohl eine Verzögerung der Erregung im vasomotorischen Centrum zu Stande kommen. Bei genauerer Ueberlegung ergibt sich aber, dass in dieser Form der Gedanke nicht festgehalten werden kann. Der Fortfall eines Erregungszuwachses müsste die Curven Erhebung in toto abflachen; wenn wir aber die Curven der zweiten Reihe (Tafel VIII. Fig. 10–15) betrachten und sie mit den übrigen Curven vergleichen, welche von Thieren mit intacten Vagis geliefert wurden, so fällt im Gegentheil auf, — und das kommt jetzt zum ersten Male zur Sprache —, dass die Druckerhebung eine besonders hohe, bedeutende ist. Das vereint sich nicht mit der Annahme, es sei ein Erregungszuwachs fortgefallen. Und doch, dass die centripetalen, pressorischen Vagusfasern bei der Blutdrucksteigerung theilhaftig seien, welche bei ungenügender Ventilation des Blutes entsteht, — dieser Gedanke muss etwas Richtiges enthalten.

Sehen wir uns noch einmal die Curven Fig. 10–15 genauer an und vergleichen wir sie mit den übrigen, ob wir nicht noch einen durchgehenden Unterschied entdecken können, der uns vielleicht auf die richtige Fährte bringen möchte. Ich vermag nichts anderes zu entdecken, als dass die Erhebung der Curve bei den vagotomirten

Thieren eine wesentlich steilere ist als bei den übrigen. Namentlich gilt dies bei Vergleichung ersterer mit denen der atropinisirten Thiere. Später und steiler — das ist der Unterschied.

Im Laufe unserer Untersuchung hatten wir schon mehreremale die Uebereinstimmung zu erkennen Gelegenheit gehabt, die in unseren Versuchen zwischen den Vorgängen der Athmung und denen der Gefässinnervation besteht. Sollte von diesem Gesichtspunkte aus nicht ein besseres Verständniss auch für die uns augenblicklich beschäftigende Erscheinung zu gewinnen sein?

Nach Vagusdurchschneidung tritt die Athmung später und heftiger auf als in der Norm. Sollte vielleicht der Vagus zum vasomotorischen Centrum in einer gleichen oder doch ähnlichen Beziehung stehen, wie zum respiratorischen Centrum? Und könnte dies das „Später und steiler“ der Druckcurve nicht ganz gut erklären?

Nehmen wir vorläufig an, diese Vorstellung wäre richtig und sehen wir nach, ob sie alles wirklich erklären kann. Erst wenn sie diese Probe bestanden hat, wird es sich verlohnen, sie experimentell auf ihre thatsächliche Richtigkeit zu prüfen.

Die Reizung der sogenannten inspiratorischen Fasern des Vagus führt, so lange sich das Athmungscentrum im Zustande der Reizfreiheit, der Apnoe befindet, bekanntlich keine Erregung desselben herbei; dies geschieht erst, wenn das Blut einen gewissen, übrigens sehr niedrigen Grad von Sauerstoffmangel hat, alsdann — also wenn der Reiz im Athmungscentrum sich zu regen beginnt, beschleunigen die auf den Vagusfasern von der Peripherie herkommenden Erregungen den Erguss der Erregung des Athmungscentrums und da jene Vorgänge von nun an fortbestehen bleiben, so tritt dieser frühe Erguss immer wieder ein und der Reiz staut sich im Centrum nie zu einer grossen Höhe auf. Zu dieser Aufstauung kommt es aber, sobald jene Fasern durchschnitten sind. Daher verzögert sich erstens von nun an die Entladung, und wenn sie kommt so ist sie bedeutender.

Wenn die centripetalen (sogenannten) pressorischen Fasern des Vagus zum vasomotorischen Centrum in ähnlicher Beziehung stünden, so müsste auch hier die durch das Venöswerden des Blutes in dem vasomotorischen Centrum veranlasste Erregung früher und in fortwährend bescheidenem Maasse stattfinden, so lange jene Fasern intact sind, — die Erregung müsste sich dagegen auf sammeln und plötzlich mit der ganzen aufgestauten Kraft ausströmen, sobald die Erregungen jener Fasern, welche früher den Erguss begünstigten, ihm nicht mehr zugeführt werden. Da die Höhe des Blutdrucks (bei

gleichbleibender Herzaction) der Ausdruck des vasomotorischen Erregungszustandes ist, so würde die Druckcurve für sich allein sehr gut erklärt sein. Die Verspätung der Drucksteigerung wäre zurückzuführen auf die Verspätung der vasomotorischen Innervation. Die grössere Steilheit könnte in Parallele gesetzt werden zu der steilen und dyspnoischen Inspiration, die nach Vagusdurchschneidung auftritt. Es könnte sehr wohl sein, dass bei intactem Vagus immer eine allmähliche Entladung des ja nebenbei stets noch tonisch fungirenden vasomotorischen Centrums stattfände, gewissermaassen in Form einer Woge, während diese Erregung nach Vagustrennung in Form eines Stosses zu Stande käme. Wenn diese Vorstellung richtig ist, so muss natürlich die Verspätung des Beginnes der Erregung noch grösser erscheinen. Denn wenn schon das Maximum der Erregung nach Vagusdurchschneidung später fällt, als bei intactem Nerven, so muss die Steilheit des Ansteigens zu diesem Maximum im ersten Falle den Beginn der Curvenenerhebung noch ferner verzögern. Und diese weitere Verzögerung wäre offenbar der Grund für die relative Verspätung der Druckerhebung im Vergleich zum Beginne der Athmung, bei welcher schon unter physiologischen Verhältnissen in Anbetracht der rein rhythmischen Action des respiratorischen Centrums eine Verzögerung des Erregungsergusses besteht, wodurch die vasomotorische Innervation einen Vorsprung bekäme, den sie nach Vagustrennung wieder verlöre. Schliesslich würden wir uns aber auch dabei beruhigen, dass die Verknüpfungen des Vagus mit den beiden Centren, so ähnlich sie auch sind, doch von der Art sind, dass das eine Centrum (das vasomotorische) bei intactem Nerven eine grössere Erleichterung des Erregungseintrittes erführe als das andere. Die relative Verzögerung der Drucksteigerung in unseren Curven im Vergleich zum Athmungsbeginn ist übrigens jedenfalls zum Theil eine nur scheinbare. Fehlte dort, wo im Beginne der Athmung die Druckcurve horizontal läuft, wirklich die neue Gefässinnervation noch, so müssten die stark dyspnoischen Inspirationen (inspiratorische) Einziehungen der Druckcurve verursachen. Diese sind aber nicht zu sehen, während die expiratorischen Erhebungen oft recht auffallend ausgesprochen sind. Also hat während jener Inspirationen eine Zunahme der Gefässinnervation stattgehabt. Die Druckcurve als Resultirende zweier in entgegengesetztem Sinne wirkenden Kräfte konnte dabei sehr wohl horizontal bleiben, ja sich möglicherweise sogar senken und doch war die Innervation gestiegen.

Ausserdem und hauptsächlich aber darf man nicht vergessen,

dass der Eintritt einer Drucksteigerung als Signal für die Erregung des vasomotorischen Centrums nicht gleichwerthig gesetzt werden darf der Bedeutung der Inspiration als Signal des Erregungsergusses im respiratorischen Centrum. Ein verschwindend kleiner Zeitraum liegt zwischen der Erregung des letzteren und dem Eintritte der Inspiration. Ganz anders beim Blutdruck. Abgesehen von der grösseren Langsamkeit, mit welcher in der glatten Muskelfaser die Contraction zu Stande kommt — benutzen wir hier als Signal eine viel später liegende Erscheinung. Nicht den Moment der Contraction der glatten Muskelfaser registriren wir, sondern erst den Augenblick, wo in Folge der Arbeit mehrerer hierauf folgender Herzsystemen der Blutdruck zu steigen beginnt. Denn nicht die Contraction der kleinsten Arterien als solche steigert ja den Blutdruck, sondern das bei nun verengten Abflussröhren weiter arbeitende Herz. Der Moment der Erregung des vasomotorischen Centrums muss also um mehrere Herzschläge rückwärts von jener Stelle statuiert werden, an welcher der Druck steigt. Nimmt man hierzu noch die oben erörterte durch die dyspnoischen Inspirationen bewirkte Verdeckung einer früheren Drucksteigerung, so ist — unter Zugrundelegung der vorläufig angenommenen Verknüpfung des Vagus und des vasomotorischen Centrums — alles genügend erklärt.

Selbstverständlich kann ein plötzliches Aufwärtsschnellen, ein ruckweises Steigen der Druckcurve nicht statthaben. Es sind die glatten Muskelfasern nicht im Stande sich ruckweise zu contrahiren und wenn sie dies selbst könnten, so würde doch nur die einzelne Faser, oder allenfalls gewisse Arterien sich ruckweise contrahiren können; bei dem weit verästelten Gebiete der Aorta wird die Verengung des Gesamtquerschnittes doch keine so ganz plötzliche sein können. Aber auch wenn diese so ruckweise sich herstellte, so würde doch der Druck nicht anders als in unseren Curven wachsen können, denn — wie oben auseinander gesetzt ist — nicht die Verengung des Strombettes als solche ist die nächste Ursache der Drucksteigerung, sondern die auf diese folgende Herzaction; es könnte also nur stufenweise mit jeder Systole der Druck etwas wachsen, selbst wenn die Verengung ruckweise entstände. Dass diese Betrachtungsweise richtig ist, geht aus Versuchen hervor, in denen der Druck in der bisherigen Weise registrirt wurde, und dann plötzlich die Aorta, dicht unter ihrem Durchtritte durch das Zwerchfell, comprimirt wurde; auch hier steigt der Druck trotz plötzlicher Verengung des Abflussrohres ganz wie in unseren Curven (bei vagotomirten Thieren). Die gleiche Form bekommt man auch,

wenn man das vasomotorische Centrum direct elektrisch stark reizt, — wie dies in zahlreichen publicirten Curven aus derartigen Versuchen zu erkennen ist.

Unsere Erklärung umschliesst also vollständig die beobachteten Thatsachen; sie wäre eine völlig befriedigende, wenn nur ihre Grundlage weniger hypothetisch wäre. Die Grundlage unserer Erklärung war aber, wie man sich erinnern wird, die Annahme, dass die centripetalen, sogenannten pressorischen Fasern in einem ähnlichen Verhältniss zum vasomotorischen Centrum stehen, wie die sogenannten inspiratorischen Fasern desselben Nerven zum respiratorischen. So plausibel diese Annahme ist, so misslich ist es, sie zur Grundlage einer Erklärung von Thatsachen zu machen, aus denen sie selber erst abgeleitet ist.

Prüfen wir sie daher auf ihre Richtigkeit. Ich übergehe jene halb-beweisenden Versuche, mit denen man in der Regel derartige Prüfungen beginnt, und wende mich gleich zu demjenigen Versuch, den ich für den beweiskräftigsten halte, um die Frage zu entscheiden.

Einem Kaninehen werden beide Vagi durchschnitten; Kymographionversuch; das centrale Ende des einen (r.) Vagus wird jetzt mittelst Inductionsströmen eines du Bois-Reymond'schen Schlittens gereizt; von unwirksamen Stromstärken beginnend, verstärke ich die Stromstösse bis die Athmung häufig und oberflächlich zu werden beginnt. Hierauf wird die Reizung beendet und das Thier künstlich respirirt, so dass mässige Apnoe besteht (3—4 Secunden nach dem Aufhören der künstlichen Athmung beginnt das Thier spontan zu respiriren). Während der künstlichen Athmung oder unmittelbar nach Aufhören derselben, also im Beginne der apnoischen Pause reize ich mit derselben Stromstärke, das Thier macht keine Athembewegung. Die Blutdruckcurve zeigt Folgendes: Dort wo das Thier spontan athmete stieg während der Reizung der Druck an zugleich mit der Beschleunigung und Verflachung der Athmung. Dagegen blieb auf Reizung in der Apnoe diese Steigerung des Drucks ebenso aus, wie die Athembewegungen, auch der soweit verstärkte Reiz, dass er am spontan athmenden Thiere Athmungsstillstand bewirkte, erhöhte den Druck während der Apnoe nicht.

Damit ist die Aehnlichkeit der Einwirkung des Vagus auf die beiden Centra zur Genüge klargestellt. Wo sich ferner bei einem morphinvergifteten Thiere (mit durchschnittenen Vagi) periodische Athmung zeigte, liess sich durch gelinde Vagusreizung die Verspätung sowohl als auch die Steilheit der Druckerhebung ebenso beseitigen, wie das Einsetzen der Athmung mit Dyspnoe. Um diese Erfahrungen bereichert, können wir nunmehr in der That die oben mit allem Vorbehalte gegebene Erklärung dreist adoptiren.

So wären denn auch die von den vagotomirten Thieren gelieferten Curven, wie mir scheint, durchaus genügend erklärt.

Woher rührt die Periodicität der Athmung?

So klar auch die Verhältnisse gestellt werden konnten, die dem einzelnen Curvenabschnitt seine Form verliehen, so ist die Ursache der Periodicität der Athmung bis hierher noch keineswegs klar geworden. Denn da wir gesehen haben, dass die Drucksteigerung nicht die Ursache der Athmung und die Drucksenkung nicht die Ursache der Apnoe ist, so muss man sich mit Recht fragen, welche sonstigen Vorgänge denn das Thier dazu zwingen sich von Zeit zu Zeit in Apnoe zu versetzen und dann zum Schluss dieser Apnoe nicht, wie jedes normale Individuum am Schluss einer irgendwie bewirkten Apnoe rhythmisch die Athmung wieder zu beginnen, sondern sich durch eine besonders ausgiebige Athmung auf längere oder kürzere Zeit wieder apnoisch zu machen.

Dass der Antrieb hierzu nicht von dem gleichmässig und stetig im Thierkörper ablaufenden Sauerstoffschwund herrühren könne, und dass hierfür ebensowenig die durch das Morphin verursachte Verminderung der Erregbarkeit des respiratorischen Centrums für sich allein verantwortlich gemacht werden kann, habe ich bereits früher (a. a. O. 1874) dargethan. Folgende Betrachtung wird in aller Kürze die hierbei in Frage kommenden Verhältnisse illustriren.

Die Erregbarkeit sei beliebig stark vermindert und es sei auf irgend welche Weise eine Apnoe herbeigeführt. Von jetzt an wird die Venosität des Blutes zunehmen; wenn sie jenen Grad erreicht hat, bei welchem im normalen, unvergifteten Thiere der Mechanismus der Athmung zu spielen beginnt, so bleibt bei unseren Thieren alles ruhig. Die Venosität steigt weiter und erreicht endlich eine solche Höhe, dass das morphinvergiftete Centrum erregt wird, und jetzt muss, allerdings mit sauerstoffärmerem Gesamt-Arterien-Blute der Mechanismus spielen, ganz wie in der Norm. Heftiger zu reagiren, so dass das Thier sich selbst relativ apnoisch macht, dazu liegt gar keine Veranlassung vor.

Betrachten wir den letzten Athemzug einer längeren Athmungsperiode, an welchen sich eine minutenlange Apnoe schliesst, so müssen wir uns sagen, dass dieser absolut gar nicht von dem Gaszustande des Blutes abhängig sein kann. Der winzige arterialisirende Einfluss dieses letzten oft unglaublich kümmerlichen Athemzuges kommt gegen den sich anschliessenden minutenlangen Sauerstoffverbrauch gar nicht in Betracht. Obwohl der Blutreiz wächst, kommt es jetzt auf längere Zeit nicht mehr zur Athmung, also kann der letzte Athemzug auch nicht vom Blutreiz verursacht gewesen sein. Dass diese Vorstel-

lung richtig ist, lässt sich experimentell beweisen. Wenn ich zu einer Zeit, wo die energischsten Athemzüge bereits vorüber sind, also im Decrescendo, die Trachealcantile verschliesse, so dass die letzten Athemzüge keine Luft mehr zuführen, so tritt keine Dyspnoe ein, sondern die Athmung erlischt, wie sonst. Die letzten Athemzüge sind also nicht durch den Blutreiz veranlasst gewesen.

Dass an eine Ermüdung des Athmungscentrums nicht gedacht werden darf, geht aus den Versuchen hervor, in denen wir den Luftzutritt im Beginne einer Respirationsperiode behinderten, wo dann die Athmung in normaler Weise sich (auf gewisse Zeit) als unermüdet zeigt, und ist wie ich an den früheren (a. a. O.) Stellen zeigte a priori absolut unzulässig, da eine periodisch vorübergehende Ermüdung unfehlbar in kurzer Zeit zu tödtlicher Erstickung führen müsste. Alle nervösen Mechanismen unseres Körpers mögen Ermüdung und Erholung zeigen können und selbst ein mässiges Ausruhen des Herzens mag zeitweilig vertragen werden können, — die Ermüdung des Athmungscentrums aber ist der Tod.

Der letzte Athemzug der Athmungsperiode ist also nicht durch den Gaszustand des Gesamtblutes bedingt gewesen; das Thier hat hier vielmehr noch geathmet, obwohl sein Gesamtblut bereits apnoisch war (d. h. sein Athmungscentrum nicht mehr erregen konnte; wie gering oder gross die Erregbarkeit dieses Centrums im concreten Falle ist, bleibt gleichgiltig). Es muss also ein Reiz hinzugekommen sein, der das Thier zu athmen zwang, trotz mangelnden Blutreizes und dessen Aufhören dem Eintritte der Pause zu Grunde lag. Und je mehr die Athmung unserer Thiere sich dem Cheyne-Stokes'schen Typus näherte, d. h. einen zuerst zu-, später abnehmenden Charakter zeigte, um so mehr musste dieser accessorische Reiz von vornherein zuerst zu- und später abnehmen, um beim Beginne der Pause aufzuhören. Ein Warmblüter kann überhaupt durch den blossen Blutreiz nie apnoisch werden.

Wenn z. B. wir Menschen auf unsere Athmung nur den natürlichen Blutreiz einwirken lassen, so werden wir nie apnoisch; sobald wir aber zu diesem vorhandenen Reize noch den Reiz unseres Willensimpulses zufügen, so wird die Athmung stärker und wenn wir diesen neuen Reiz anhören lassen, sobald der Gaszustand des Blutes für sich allein keine Athmung mehr bedingen würde, — so entsteht Apnoe.

Dass ein durch Morphin schwer betäubtes Individuum, Kaninchen oder Mensch, diesen Reizzuwachs nicht durch einen Willensimpuls liefert, liegt auf der Hand. Welche andere Mittel hat nun aber der

Organismus um unabhängig vom Gaszustande seines Blutes einen Reizzuwachs für die Athmung zu liefern?

Die Erfahrung gibt uns hierüber Mehreres an. Um bei apnoischem Blute Athmung zu erzeugen resp. bei normalem Blute eine verstärkte Athmung zu veranlassen, gibt es viele Mittel: Verblutenlassen, Herzstillstand, Zuklemmen der Hirngefässe, plötzliche Erniedrigung des Blutdrucks, z. B. durch Depressorreizung u. a.

Alle diese scheinbar so verschiedenen Eingriffe haben das Gemeinsame, dass sie die Blutzufuhr zur Medulla oblongata vermindern und ausschliesslich dadurch, dass sie eine plötzliche, das Athmungscentrum reizende Anämie desselben erzeugen, erregen sie es. Denn was nützt es dem Athmungscentrum, dass das Blut apnoisch ist, wenn es das Blut nicht oder nicht in genügender Menge erhält! Abgesehen vom Willen und energischen von aussen her einwirkenden Hautreizen (von denen in unseren Fällen nicht die Rede sein kann) gibt es, so weit unsere heutige Kenntniss reicht, keinen die Respiration bei apnoischem Blute erzeugenden Eingriff, der nicht in die Kategorie der eben erörterten gehörte, der nicht durch Verminderung des Blutzuflusses zur Medulla oblongata jene Wirkung ausübte. Sehen wir uns darauf hin unsere Curven an.

In der That finden wir Beispiele von Athmungseintritt bei Circulationsverhältnissen, die den erörterten entsprechen. In Fig. 5 sehen wir die Athmung eintreten bei stark erniedrigtem Drucke und verlangsamer Herzaction, ebenso in Fig. 7. Noch mehr sprechen in dieser Beziehung die Curven der vagotomirten Thiere, die alle von erniedrigtem Drucke aus ihre Athmung beginnen lassen. Nun, niedriger Druck treibt weniger Blut ins Gehirn -- so scheint die Erklärung ja einfach! Aber bereits oben haben wir ja so genau den Beweis liefern können, dass die Athmung vom Druck als solchem in unseren Versuchen ganz unabhängig ist. Man sehe nur noch Fig. 1—4 an, wo die Athmung bei bereits gestiegenem und noch steigendem Druck beginnt, und blicke auf die von den atropinisirten Thieren gelieferten Curven Fig. 16—18. Wie soll hier, wo der Druck, also die Triebkraft a tergo steigt, wie kann hier weniger Blut zur Medulla oblongata kommen? Und gerade dann, wo in diesen Figuren der Druck, also die Triebkraft, sinkt, soll der Zuwachsreiz ja aufhören, soll mehr Blut zum Athmungscentrum fliessen!

Die Drucksteigerung ist, wie wir gezeigt haben, durch eine Contraction peripherischer Gefässe bedingt; soll unter diesen Umständen bei steigender Triebkraft weniger Blut als vorher in die Arterien der Medulla oblongata kommen, so müssen diese sich schlechterdings

stärker verengen, als dies durchschnittlich die übrigen Körperarterien thun. Dass der hierdurch bedingte Reiz mit Aufhören der Gefässinnervation, also bei sinkendem Drucke ebenfalls aufhört, versteht sich dann von selbst. Die im Vergleich zu den übrigen Arterien promptere Contraction der Hirnarterien im Beginne der Athmung, bleibt für unsere in dieser Arbeit mitgetheilten Versuche nur eine Annahme, zu der wir aber mit aller Nöthigung und ohne Möglichkeit eines Ausweges gedrängt sind. Wir sind also zu einer Erklärung der durch Morphin in unseren Versuchen veranlassten periodischen Athmung gelangt, welche durchaus übereinstimmt mit meiner für das klinische Cheyne-Stokes'sche Phänomen aufgestellten Theorie; so ist es denn wohl gestattet beide Phänomene, das klinische und das experimentelle, von einem Gesichtspunkte nunmehr zu betrachten. Wir haben hierzu um so mehr ein Recht, als bekanntlich Traube beobachtete, dass die Darreichung von Morphin bei solchen Patienten das Cheyne-Stokes'sche Phänomen hervorruft, welche in Folge ihrer Erkrankung zu demselben disponirt sind. Da ich ferner bezüglich des klinischen Phänomens die besondere Bethheiligung der Hirnarterien weiter verfolgt habe durch Beobachtungen an den Fontanellen kleiner in Cheyne-Stokes'scher Form athmender Kinder, sowie durch Beseitigen der Erscheinung mittelst eines gefässlähmenden Medicaments (Amylnitrit¹⁾), so ist auch für unsere Morphinversuche die hervorragende Bethheiligung der Arterien der Medulla oblongata an der nachgewiesenen vasomotorischen Innervation über das Stadium der Hypothese hinaus.

Teleologisch betrachtet ist es eine sehr zweckmässige und mit anderen Steuerungen des Organismus übereinstimmende Vorrichtung, wenn die bei Erstickungsgefahr auftretende Arteriencontraction gerade im Gebiete des Athmungscentrums besonders stark ausgesprochen ist und durch stärkere frühzeitige Erregung gerade dieser Stelle eine heftigere Athmung erregt, wodurch der Erstickungsgefahr entgegen gearbeitet wird.

1) Seit jener Veröffentlichung ist der Einfluss des Amylnitrits auf das Cheyne-Stokes'sche Phänomen durch Claus (Zeitschr. f. Psychiatrie. Bd. 32. S. 437) bestätigt worden. Diese Mittheilung Claus's liefert ausserdem eine werthvolle Ergänzung, indem sie zeigt, dass das Amylnitrit nur bei Gefässlähmung jenen Einfluss auf das Phänomen ausübt. Es blieb nämlich in einem Falle, in welchem das A. an den sphygmographischen Curven die für völlige Gefässlähmung charakteristischen Veränderungen nicht veranlasste, das Phänomen bestehen, während dasselbe in einem anderen Falle unter Gebrauch jenes Mittels aufhörte, wo als Zeichen eingetretener Gefässwirkung die Spannung der Radialarterie niedrig und gleich blieb, während sie sich vor der Inhalation zum Schlusse der Pause erhöht hatte

Zu meiner früheren Theorie der periodischen Athmung würde ich jetzt noch den Zusatz machen, dass zu deren Zustandekommen es schon genügt, wenn die Arterien der Medulla oblongata gleichzeitig mit der Erregung des Athmungscentrums erregt werden; eine vorhergehende Contraction wird die Erscheinung verstärken und mag bei den ausgeprägten Fällen auch statthaben; sie ist aber nicht unerlässlich und vielleicht auch nicht immer vorhanden.

Nachtrag zu dem vorhergehenden Abschnitte.

Es sind seit dem Erscheinen meiner letzten Veröffentlichung über das Cheyne-Stokes'sche Phänomen von C. Biot zwei Arbeiten¹⁾ erschienen, die eine sehr interessante graphische Darstellung des Pulses und der Respiration eines im Cheyne-Stokes'schen Typus athmenden Patienten enthalten. Die Uebereinstimmung jener Curven mit den von mir früher mitgetheilten, sowie der in dieser Arbeit vorgelegten Thatsachen ist eine vollständige. Biot gebührt das Verdienst die beiden Curven bei diesem Phänomen als der erste über einander gesetzt zu haben. Auch in seinen Curven sieht man ganz wie in unserer Fig. 1 die Pulsfrequenz am äussersten Ende der Pause und während des Ansteigens der Athmung abnehmen und dann bis weit in die Pause hinein wieder steigen. Aus der Form des einzelnen Pulses der sphygmographischen Curve — der Patient litt an Aorteninsufficienz — lässt sich demonstrieren, dass während der Pause zur Zeit der grössten Pulsfrequenz die peripherischen Widerstände für den Blutabfluss aus den Körperarterien geringer waren, als zur Zeit der Pulsverlangsamung resp. zur Zeit der Respiration: es ist nämlich die Figur des Pulsus celer, wie er der Aorteninsufficienz zukommt, nur in der Pause excl. deren Ende ausgesprochen, dagegen nicht während der Athmung; hieraus lässt sich entnehmen, dass das herzdiastolische Absinken des Drucks während der Apnoe leichter zu Stande kommt als während der Athmung. Man sieht: die Uebereinstimmung zwischen den Biot'schen Curven mit meinen früheren und jetzigen Angaben ist eine vollständige. Wenn trotzdem Biot gerade diese Beobachtungen als besonders beweisend gegen meine Auffassung ins Treffen führt, so sind hieran rein sprachliche Missverständnisse schuld. Biot dehnt in seiner Berichterstattung das, was ich vom äussersten Ende der Pause und der beginnenden Respirationsperiode gesagt habe, auf die ganze Pause aus, und, was ich vom Ende der Respirationsperiode und dem grössten Theil der

1) Lyon médical 1876; Étude clin. et exp. s. la respir. de Ch.-St. Paris 1878.
Filehne, Einwirkung d. Morphins auf d. Athmung.

Pause gemeldet habe, lässt er mich von der Respirationperiode aussagen. Die Folge hiervon ist natürlich, dass er das Gegentheil von dem gefunden zu haben glaubt, was ich berichtet hatte. Ein weiteres Missverständniss ist, dass er mich eine übermässige Arterialisirung des Blutes (suroxygénation) während der Pause, die ich als eine apnoische bezeichne, annehmen lässt. In Wirklichkeit habe ich aber stets nur eine so weitgehende Arterialisirung in der Apnoe verlangt, dass das Athmungscentrum durch den Blutreiz nicht erregt wird. Wo diese Erregbarkeit durch Krankheit oder Gift sehr erniedrigt ist, da wird das Arterienblut schon recht venös sein können und trotzdem in Bezug auf diesen niedrigen Erregbarkeitsgrad relativ gut arterialisirt sein und deshalb Apnoe verursachen. — Einige andere Irrthümer habe ich neuerdings bereits an einem anderen Orte¹⁾ besprochen. —

Anderer Natur ist ein Angriff, der meiner Theorie von Seiten J. Hein's²⁾ zu Theil wurde. Hein sah eine 70jährige an Fettherz leidende Patientin in Cheyne-Stokes'scher Form athmen und constatirte, dass das Bewusstsein (wie dies schon oft gesehen wurde) während der Pause getrübt oder gar erloschen war, während der Athmungsperiode dagegen wieder erwachte. Dies scheint Hein unverträglich mit meiner Theorie zu sein, und gerade dieser Punkt ist es ausschliesslich, der Hein veranlasst, sich von meiner Theorie abzuwenden und eine neue Erklärung zu versuchen. Nach meiner Theorie wäre, meint Hein, während der Athmung ein verminderter Zufluss eines sogar schlechter arterialisirten Blutes für das Gehirn zu erwarten — und gerade da bestand ein leidliches Bewusstsein; und während der Pause, also wann nach meiner Auffassung gutes Blut reichlich zum Hirn fliesst, erlosch das Bewusstsein. Auf den ersten Blick scheint dies allerdings sehr bedenklich. Und doch ist dieser Fall für mich sehr begreiflich. Ein somnolentes Individuum wird, wenn ich es ungestört lasse, in Schlaf versinken; dagegen sofort erwachen, sobald ich es durch Verschluss von Mund und Nase in Erstickungsgefahr bringe. Was Wunder, wenn jene somnolente Patientin Hein's in Schlaf verfiel, sobald ihr (relativ) apnoisches Blut ihr Ruhe liess; dagegen erwachte, sobald ihr Erstickung drohte?! — Dass diese Auffassung durchaus berechtigt ist, geht aus jenem höchst interessanten Falle hervor, von welchem Ewald³⁾ berichtete.

1) *Revue mensuelle de méd. et de chir.* 1875. No. 9.

2) *Wiener med. Wochenschr.* 1877. No. 14, 15

3) *Berl. klin. Wochenschr.* 1874. No. 14 (in der Discussion über meine Mittheilung in der *Berl. medic. Ges.*).

Dieser Fall betraf einen Mann, welcher bei vollem Bewusstsein Cheyne-Stokes'sche Athmung hatte und seine klaren Empfindungen mittheilen konnte. Er erzählte, dass er sich während der Pause (nach mir: Apnoe) sehr wohl befände; mit der Athmung steige in ihm eine Beängstigung auf, die während der Athmung sich steigere und erst wieder schwinde, wenn er nicht mehr so zu athmen brauche. Hätte jener Mann Neigung zur Somnolenz gehabt, so würde er natürlich eingeschlafen sein, wo er sich behaglich, und aufgewacht sein, wo er sich geängstigt fühlte, — ganz so, wie es bei Hein's Patientin der Fall war.

Was nun die Erklärung betrifft, die Hein im Gegensatz zu mir von dem Phänomen überhaupt gibt, so wird der Leser, der sich für diese Streitfrage interessirt, und die Arbeit Hein's durchliest, sofort sehen, dass Hein eigentlich nur seine Auffassung darüber auseinandersetzt, wie, bei gegebener Cheyne-Stokes'scher Athmung, das Individuum wirthschaftet; wieso es aber zu einer periodischen Athmung überhaupt kommt, darüber schweigt Hein. Oben hatten wir unsere Curven zuerst auch nur in dieser Weise discutirt; wir hatten uns zuerst nur um das Wie des Haushalts gekümmert, und erst als wir dies in genügender Weise erörtert hatten, schritten wir zur Ermittlung der letzten Ursache. Dass Hein bei seiner rein theoretischen Erörterung auch die Form des Haushalts sich anders vorstellte, als wir dies nach directen Beobachtungen thun müssen, erledigt für mich die Sache vorläufig, und ich muss den sich hierfür noch interessirenden Leser auf das Original verweisen und ihn bitten mit den Erörterungen Hein's, sofern sie durch das Vorstehende ihm noch nicht ganz erledigt scheinen sollten, auch meine in den mehrfach citirten Abhandlungen vorgelegten Erwägungen zu vergleichen.

II. Späteres Stadium (rhythmische Athmung).

Wenn die von mir im Abschnitte I erwähnten Thiere eine Zeit lang in periodischer Form und wie man aus den Curven sieht in einer in toto verlangsamten Folge geathmet hatten (auf grössere Zeiträume bezogen war die Frequenz zu $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{20}$ der Norm gesunken), so trat später und namentlich nach Darreichung grösserer Dosen wieder eine rhythmische Athmung auf mit einer wieder beschleunigten, zuweilen sogar der normalen fast oder ganz gleichen Frequenz (s. Tafel VII. Fig. 8 als Fortsetzung von 6 und 7); zu dieser Zeit ist der Blutdruck und die Herzaction anscheinend ganz normal. Dieses Verhalten der Athmung war überraschend und musste bei

weiterem Verfolgen entweder für die Morphinwirkung oder für die Theorie der periodischen Athmung, ja der Athmung überhaupt, neue Gesichtspunkte geben. Die Toxikologie lehrt, dass mit weiterer Lähmung (Erregbarkeitsverminderung) die Respirationsfrequenz abnimmt. Gscheidlen¹⁾ gibt ausserdem an, dass Morphin die Athmung progressiv verlangsamt. Was sollen wir von jener späteren Beschleunigung bei normaler Circulation nach grossen Morphingaben denken? Sollte später und bei grösseren Gaben eine Steigerung der Erregbarkeit des respiratorischen Centrums eintreten? Die Frage war nach der üblichen Auffassung mit Ja (oder überhaupt gar nicht) zu entscheiden. Jedoch wollte mir diese Steigerung bei der sonst fortschreitend betäubenden, lähmenden Wirkung des Morphins nicht glaublich erscheinen. Ich suchte daher eine anderweitige mehr oder weniger exacte Methode, die Erregbarkeit des Athmungscentrums zu bestimmen.

Wo auch immer wir die Erregbarkeit eines (besonders nervösen) Organes zu bestimmen suchen, da bemühen wir uns festzustellen, wie gross der Reiz sein muss, um jenes Organ eben zu erregen. Diese Methode wollen und müssen wir auch im vorliegenden Falle anwenden. Und hier sind wir in der glücklichen Lage gar nicht erst einen künstlichen Reiz einführen zu müssen. Wir können viel vortheilhafter hier verfahren und die Stärke des factisch vorhandenen Reizes bestimmen, der ja zur physiologischen Erregung eben ausreicht. Hierdurch sind wir dem Athmungscentrum gegenüber in viel günstigerer Lage als in anderen Fällen, wo wir einen fremden, den physiologischen Verhältnissen fernstehenden (z. B. elektrischen) Reiz einführen müssen. Die Erregbarkeit des Athmungscentrums ist ermittelt, sobald wir die Grösse des Reizes kennen, welcher es eben erregt; — und da dieser Reiz der Blutreiz ist, so haben wir nur nöthig den Gaszustand des Blutes zu bestimmen, bei welchem das Athmungscentrum eine normale (nicht dyspnoische) Athmung vollführt. Da ferner unsere Thiere in jenem Stadium spontan eine anscheinend normale Athmung darboten, so war nur der Gaszustand des Carotis-Blutes unserer Thiere zu ermitteln, um sofort die Erregbarkeit des Centrums zu kennen. Je besser arterialisirt das Carotis-Blut, um so höher war die Erregbarkeit, und umgekehrt. So naheliegend diese Betrachtung eigentlich ist, so war doch in den Vorstellungen der Toxikologen der Glaube an die lei-

1) Untersuchungen a. d. phys. Labor. in Würzb. II. (1869) S. 1 ff.

stungsvermindernde Wirkung einer Erregbarkeitsverminderung so fest, dass bei gleichbleibender Leistung an eine Verminderung der Erregbarkeit gar nicht gedacht wurde. Wir sind jetzt dagegen zur Erörterung der Frage genöthigt, ob trotz normaler Leistung (bezüglich Frequenz und Tiefe) nicht doch eine Verminderung der Erregbarkeit in unserem Falle vorliege und wenden uns mit dieser Frage an den Gaszustand des Blutes.

Mit derjenigen Reizgrösse, welche der Gaszustand des Blutes bei normaler Athmung repräsentirt, ist offenbar das Maass des minimalen, zur Erregung eben hinreichenden Reizes bereits überschritten. Dies schliesse ich aus der Art des Eintritts der Athmung nach vorgängiger Apnoe. Dieser Eintritt findet bei unvergiftetem Thiere nie, bei morphinisirtem nicht immer in der Weise statt, dass mit dem Schlusse der Apnoe normale Athmung beginnt, sondern wie für normale Thiere Traube¹⁾ zuerst mittheilte, in der Weise, dass kaum bemerkbare durch sehr geringe Abflachungen des Zwerchfells verursachte Athemzüge auftreten, die in normaler Frequenz wiederkehrend allmählich stärker werden, bis sie die normale Tiefe erreicht haben. Der minimale, zur Erregung eben hinreichende Reiz wird also durch jenen Gaszustand schon repräsentirt, welchen das Blut hatte, als die ersten kaum bemerkbaren Athemzüge auftraten. Bei den anatomischen Verhältnissen der Respirationsorgane mögen diese gerade noch zur Ventilation der Nasenhöhle oder der Trachea, nicht aber zur Ventilation der bei der Sauerstoffaufnahme in Frage kommenden Alveolen hingereicht haben; daher steigt der Reiz so weit an bis jene Tiefe der Athemzüge erreicht ist, bei welcher der Reiz constant erhalten werden kann. Man könnte daher die normale Athmung als den durch die anatomischen Verhältnisse bedingten physiologischen niedrigsten Grad der Dyspnoe ansehen. Da jene ersten, ganz oberflächlichen Respirationen wie Traube zeigte, fortbleiben, wenn die Vagi durchschnitten sind, so muss ihr Eintritt, was a priori zu vermuthen steht, auf jenen bekannten den Erguss der Erregung des Athemcentrums begünstigenden Einfluss des Vagus zu beziehen sein. Da ferner nach einer längeren (unter Aussetzen der künstlichen Athmung bestehenden) Apnoe die respiratorischen Fasern längere Zeit durch die Athembewegungen der Lunge nicht gezerzt, also durch diese nicht gereizt wurden, so beweist die trotzdem vorhandene tonische Erregung derselben, dass diese letztere nicht, wie ziemlich allgemein angenommen wird, ausschliesslich auf

1) Ges. Beitr. Bd. 1. S. 152.

der mechanischen Zerrung der Vagusendigungen durch die Athembewegungen der Lunge beruhen kann. Vielmehr muss man, glaube ich, mit Traube, der übrigens den Beweis auf diese Weise nicht führte ¹⁾, annehmen, dass auch die Vagusendigungen in der Lunge durch die Venosität des Blutes gereizt werden und zum Schluss einer Apnoe den Erguss der Erregung des respiratorischen Centrums beschleunigen, sobald dieses letztere ebenfalls nicht mehr von absolut apnoischem Blute gespeist wird. Der Unterschied dieser Auffassung von der Reflextheorie, welcher auch Traube anhing, liegt auf der Hand. Für die „Selbststeuerung“ der Athmung wird man ja wohl die abwechselnde Reizung der Vagusendigungen durch mechanische Zerrung nicht entbehren können. Für die tonische Erregung könnte man höchstens noch eine übrigens nie hierfür beschuldigte permanente Zerrung heranziehen, welche dadurch veranlasst würde, dass die Lungen über ihr natürliches Volum ausgedehnt sind. Indessen hat es doch sein Missliches, sich vorzustellen, dass die in ihrem Wachsthum unbeschränkten Nerven sich während des ganzen Lebens nicht adaptiren sollten, sondern fortwährend gezerzt blieben; ferner wäre es unverständlich wie diese permanente gleichmässige Zerrung einen Reiz bilde und eine tonische Erregung verursache. Vom teleologischen Gesichtspunkte aus muss es sehr zweckmässig erscheinen, dass das respiratorische Centrum in der Gestalt der Vagusfasern gewissermaassen Fühlfäden besitzt, mittelst welcher es sich von der Beschaffenheit des Blutes, das ihm später zugeführt werden soll, zu einer Zeit schon unterrichten kann, während welcher das Blut sich noch in der Lunge befindet, also an einem Orte, an welchem das Athmungscentrum dasselbe sofort verbessern (stärker arterialisiren) kann, sobald es ihm nicht gut genug zu sein scheint. Nach dieser Auffassung will es mir auch leichter (als nach der Zerrungstheorie) begreiflich erscheinen, warum nach Durchschneidung nur eines Vagus gar keine, nach Durchschneidung beider eine so beträchtliche Veränderung des Athmungsrhythmus entsteht. Wir haben also gesehen, dass die Reizgrösse, welche durch den Gaszustand des Blutes bei normaler Athmung dargestellt wird, schon etwas grösser ist, als der minimale zur Erregung eben hinreichende Reiz. Nichts destoweniger wollen wir der Bequemlichkeit wegen und in Anbetracht des geringfügigen Fehlers, den Gaszustand des Blutes bei (anscheinend) normaler Respiration als Maassstab für die Erregbarkeit des Athmungscentrums betrachten.

1) Den Versuch dies zu beweisen s. Ges. Beitr. Bd. 1. S. 289 ff.

Das Blut als solches, abgesehen vom Gaszustande, scheint in sämtlichen Stadien und Graden der Morphinvergiftung keine elementaren Veränderungen zu erfahren. Venöses Blut des Thieres wird, mit Luft geschüttelt, prompt hellroth und das beispielsweise nach einer künstlichen Apnoe hellrothe Blut wird bei Erstickung in normaler Weise dunkel. Wir dürfen daher, und namentlich in Anbetracht dessèn, dass das Thier durch reichliche Lufteinblasungen in Apnoe zu bringen ist und bei spontaner Respiration wie ein normales Thier athmet, die Farbe des Blutes als einen ungefähren Maassstab seines Gaszustandes ansehen.

Ich habe in Folge dessen bei Thieren in den verschiedenen Stadien und Graden der Vergiftung Blut aus der Carotis entnommen und auf die Farbe desselben geachtet. (Für eine ungefähre Orientirung genügt übrigens die Farbe der ja sehr durchscheinenden Kaninchen-Carotis.) Folgendes ist das Ergebniss: Mit fortschreitender Vergiftung wird die Farbe des Carotis-Blutes unverkennbar etwas dunkler. Es ist die Farbe zu jener Zeit wo die Athmung wieder rhythmisch und anscheinend normal ist, dunkler als in der Norm (und dunkler auch als zur Zeit des ersten Stadiums, d. i. der verlangsamten resp. periodischen Athmung). Trotz normaler Frequenz und Tiefe der Athemzüge war also die Erregbarkeit des respiratorischen Centrums im späteren Stadium der Vergiftung geringer als in der Norm.

Bemerkenswerth ist — und wir kommen hierauf noch zurück —, dass im späteren Stadium (rhythmischer Athmung) das Carotis-Blut andauernd die gleiche Farbe bot, während im Stadium der periodischen Athmung das Blut einen periodischen Farbenwechsel zeigte. Auf der Höhe der Athmung war es am meisten hellroth, zum Schlusse der Pause wurde es dunkler. Wenn die Pausen lang waren (mindestens 10–15 Secunden, am schönsten bei der Dauer von einer Minute und darüber), so war dieser Farbenwechsel durch die Carotiswand hindurch ein sehr auffällender und es bedurfte der Blutentnahmen nicht. Wie sehr auch diese periodischen Farbenveränderungen im Sinne der Auffassung sprechen, die ich im ersten Theile dieser Abhandlung entwickelt habe, brauche ich wohl nicht erst auseinanderzusetzen. —

Die Farbe des Blutes hatte also für ein mit fortschreitender Vergiftung paralleles, stetiges Abnehmen der Erregbarkeit gesprochen. Doch wollte ich es bei der Betrachtung der Farbe allein nicht bewenden lassen. Bevor ich mich aber entschloss, eine gasanalytische Untersuchung anzustellen und so ein zahlenmässiges Resultat zu

erstreben, suchte ich nach einem Verfahren, um die Erregbarkeitsverhältnisse in einfacher und dabei überzeugender Weise anschaulich zu machen.

Unter der Voraussetzung, dass das Blut als solches durch das Morphin keine elementare Aenderung erfährt und dass nebenbei auch der Sauerstoffverbrauch in den Geweben (des ruhenden Körpers) keine wesentliche Aenderung durch das Gift erleidet, — war das gesuchte Verfahren nicht schwierig zu finden. Die erstere Voraussetzung trifft ja für Alkaloide überhaupt zu. Die zweite Bedingung ist ebenfalls, wie aus den Versuchen von v. Boeck und Bauer¹⁾ hervorgeht, für das Morphin erfüllt, falls das in Vergleich gezogene Normalthier keine geringere oder grössere Muskelaction zeigt als das vergiftete (wenn z. B. beide Thiere ruhig sind). Unter diesen Umständen war mein Gedankengang folgender. Wenn ich Thiere, deren respectiven Athmungscentren die verschiedensten Erregbarkeiten besitzen, gründlich apnoisch mache, und bei allen im selben Momente die künstlichen Lufteinblasungen unterbreche, so wird, falls in allen der gleiche Sauerstoffverbrauch (resp. die gleiche CO₂-Bildung) statt hat, — dasjenige Thier zuerst aus der (apnoischen) Respirationslosigkeit in Athmung verfallen, welches das am meisten erregbare Athmungscentrum besitzt. Mit anderen Worten: Aus der Leichtigkeit mit welcher wir (NB. wenn die beiden obigen Voraussetzungen zutreffen!) bei einem Thiere Apnoe erzeugen können und aus der Dauer der Apnöen können wir Schlüsse auf die Höhe der Erregbarkeit machen. Je leichter zu erzeugen und je länger an Dauer die Apnöen sind, um so niedriger ist die Erregbarkeit des respiratorischen Centrums und umgekehrt.

Die Versuche zeigten, dass bei einem Thiere durch künstliche Einblasungen eine Apnoe um so leichter zu erzielen und um so länger dauernd ist, je weiter vorgeschritten die Vergiftung mit Morphin, resp. je grösser die Dosen waren. In jenem späteren Stadium mit anscheinend normaler Athmung war eine verhältnissmässig kleine Reihe von mittleren Einblasungen, die am normalen Thiere gar keine oder höchstens eine 2 — 3 Secunden dauernde Apnoe erzeugt hatte, schon hinreichend, um 30 Secunden dauernde Apnöen zu bewirken. Ja selbst bei Thieren, denen beide Vagi durchschnitten waren, hatte es dann gar keine Schwierigkeit Apnöen von 30 Secunden herbeizuführen, während unvergiftete vagotomirte Kaninchen bekanntlich ziemlich schwer in Apnoe zu bringen sind.²⁾

1) Zeitschrift f. Biologie. 1874. S. 336.

2) Diese Erfahrung widerlegt von neuem die auch sonst schon als irrig er-

Die Experimente leisten was wir brauchten und ich habe deswegen geglaubt auf gasanalytische Untersuchung des Blutes in diesem Falle verzichten zu dürfen. Für vergleichende Bestimmung wird auch bei anderen Giften diese Methode genügen. Aber selbstverständlich müssen jene beiden Voraussetzungen: — Gleichbleiben des Sauerstoffverbrauches und Fehlen elementarer Veränderungen des Blutes — erfüllt sein und die spontane Athmung des vergifteten Thieres muss im Typus der normalen Athmung ablaufen. Denn wenn wie bei der Nitrobenzolvergiftung das Thier Dyspnoe hat und diese, wie ich neuerdings fand, auf einer elementaren Aenderung des Blutes beruht, wodurch letzteres die Fähigkeit Sauerstoff aufzunehmen mehr und mehr verliert, so dass die gasanalytische Untersuchung eine Verminderung des O-Gehaltes bis zu $\frac{1}{17}$ des normalen trotz verstärkter Athmung ergibt, so ist selbstverständlich Apnoe überhaupt nicht zu erzielen und daher die eben benutzte Methode auch dann nicht zu benutzen, wenn, bei schwächerer Vergiftung mit solchen Substanzen, Apnoe noch herzustellen wäre. Und bei Giften, welche den Sauerstoffverbrauch, die Gewebeatmung, verändern, müsste diese Veränderung erst genau bekannt sein, ehe man die erwähnte Methode der vergleichenden Erregbarkeitsbestimmung anwenden wollte.

Ich verkenne freilich nicht, dass den beiden von mir benutzten Schätzungsmethoden eine nicht unbeträchtliche Ungenauigkeit anhaftet, und dass namentlich die Apnöen in Folge des geringen Muskeltonus der vergifteten Versuchsthiere zu gross ausfallen. Aber beide Methoden zusammen schienen mir für den vorliegenden Fall vorläufig zu genügen. Hoffentlich wird bald ein Untersucher die exactere Methode der Gasanalyse für die uns beschäftigende Frage anwenden. Jedenfalls hoffe ich gezeigt zu haben, dass einzig und allein der Gaszustand des Blutes den Maassstab für die Erregbarkeit abgeben kann und dass die bisherige allgemein verbreitete Anschauung über diesen Punkt unrichtig ist.

Es liat sich also herausgestellt, dass eine anscheinend normale oder fast normale Athmungsleistung kein Beweis dafür ist, dass die Erregbarkeit nicht vermindert ist, und dass sogar eine verlangsamte Athmung (im ersten Stadium) bestehen kann bei relativ noch hoher Erregbarkeit, während bei weiterer Abnahme der Erregbarkeit die Athmung wieder frequenter wird.

wiesene Brown-Séguard'sche Auffassung, nach welcher die Apnoe eine durch die Vagi vermittelte, reflectorische Hemmung des Athmungsmechanismus sei und nach Vagusdurchschneidung ausbleibe.

Ist es denn so auffallend, dass trotz abnehmender Erregbarkeit die Leistung nicht abnimmt? Wenn wir über die Sache etwas genauer nachdenken, so müssen wir uns sogar sagen, dass die Sache gar nicht anders sein kann. Wenn die Erregbarkeit die Leistung bestimmte, so würde mit abnehmender Erregbarkeit und demgemäss abnehmender Leistung, die Sauerstoffaufnahme (resp. CO_2 -Abgabe) geringer werden müssen. Da aber der Sauerstoffverbrauch (resp. die CO_2 -Bildung) der Voraussetzung nach normal bleiben, so würde beispielsweise in jeder Minute ein bestimmter Bruchtheil des Bedürfnisses ungedeckt bleiben und von Minute zu Minute addirte sich Deficit zu Deficit, d. h. das Individuum müsste in kurzer Zeit ersticken. Dazu könnte es ja natürlich nicht kommen, denn mit dem Deficit stiege auch der Reiz; er würde eine stärkere Athmung verursachen und so käme das Gleichgewicht zwischen Verbrauch und Zufuhr wieder zu Stande. So sinkt also die Leistung nicht mit der Erregbarkeit. Es unterscheidet sich ein Individuum mit einem minder erregbaren Athmungscentrum von einem normalen nur dadurch, dass sein Carotis-Blut etwas venöser ist.

Zwei Einwände werden mir gemacht werden, der eine praktischer, der andere theoretischer Natur.

Der Praktiker wird mir entgegenhalten, dass man bei Menschen stets eine Abnahme der Athemfrequenz nach Morphin constatire und dass dies im Widerspruch stehe zu dem, was ich soeben entwickelt habe. Hierauf wäre zu erwidern, dass die Thatsache richtig sei aber ein Widerspruch nicht bestehe. Denn wenn Morphin, welches, wie ich zugebe, die Erregbarkeit vermindert, gleichzeitig auch die Frequenz herabsetzt, so folgt hieraus nicht, dass die Frequenzverminderung die Folge des Sinkens der Erregbarkeit ist und es folgt nicht, dass die Frequenzabnahme gleichbedeutend sei mit einer Verminderung der Leistung. Die Leistung ist die Lüftung des Blutes. Die Frequenzverminderung hat damit gar nichts zu thun. Wenn nur die einzelnen Athemzüge eine Spur tiefer sind als vorher, so wird die Alveolenluft unverhältnissmässig stärker ventilirt und dies compensirt eine ganz bedeutende Frequenzabnahme. Aus letzterem Grunde würde auch eine Abnahme der Athmungsgrösse, d. h. des in der Zeiteinheit inspirirten Volums für die Bestimmung der Erregbarkeit nicht zu verwerthen sein. Die Frage jenes mich interpellirenden Praktikers muss jetzt also so lauten: Warum vermindert sich nach Morphin die von der Erregbarkeit unabhängige Frequenz beim Menschen, und warum habe auch ich im ersten Stadium stets, und im späteren Stadium doch wenigstens häufig eine Verminderung der Fre-

quenz? Zum Theil liegt dies offenbar an der Muskeler schlaffung und der hierdurch bedingten Verminderung des Athembedürfnisses, die ja überall eine Frequenzabnahme der Athmung bewirkt. Doch reicht dies nicht aus, denn auch mit vollständig erschlaf ten Muskeln ruhende Menschen zeigen jene Verlangsamung. Seit den Arbeiten Rosenthal's wissen wir, dass die in dem automatischen respiratorischen Centrum zu Stande kommenden Erregungen sich eine Zeit lang aufstauen, ehe sie sich ergiessen und dass der Erguss durch gewisse ankommende Erregungen begünstigt, beschleunigt, durch andere erschwert, verspätet werden kann, ohne dass die Summe der Leistung des Centrums sich ändert. Nun wohl, wenn Morphin die Athmung verlangsamt, so wird dies, da es wie wir gesehen haben, unabhängig von der Erregbarkeit geschieht, entweder darin seinen Grund haben, dass die verspätenden Einflüsse gestärkt oder darin, dass die beschleunigenden Einflüsse geschwächt werden. Es wäre leicht, den Beweis zu führen, dass ersteres nicht der Fall ist, — ich verzichte aber auf diesen Beweis, da der Leser eine stärkende Wirkung des Morphins nicht annehmen wird. So bleibt die lähmende, d. h. schwächende Wirkung auf die beschleunigenden Vorrichtungen. Es wird also auf irgend eine Weise das Athmungscentrum entweder unempfindlicher gegen diese beschleunigenden Einflüsse, oder diese Einflüsse werden schwächer, oder beides findet statt, oder aber auch jener hypothetische Widerstand (Rosenthal) wird grösser, so dass der Reiz sich mehr anstauen muss, bevor die Erregung sich ergiesst. — Offenbar ist hier Folgendes zu bedenken.

Bekannt ist der beschleunigende Einfluss, den viele Gemüthsbewegungen auf die Athmung ausüben. Bekannt ist ferner, dass man am Athmen es hören kann, ob Jemand bei wachem Zustande in vollkommenster Ruhe daliegt, oder ob er schläft: im Schlafe ist die Athmung verlangsamt und etwas tiefer. Aus alledem scheint hervorzugehen, dass das normal (wach) fungirende Grosshirn (auch abgesehen von etwaiger Muskelaction) einen beschleunigenden Einfluss auf die Athmefrequenz ausübt. Wir dürfen uns dann nicht wundern, wenn diese Beschleunigung mit fortschreitender Betäubung und Lähmung des Grosshirns mehr und mehr fortfällt.

Indessen haben Versuche mir gezeigt, dass auch dieser Fortfall der Grosshirnthätigkeit nicht das wesentliche Moment für die Verlangsamung der Athmung ist. Kaninchen, denen das Grosshirn fortgenommen war, zeigten, sobald ihnen 0,01 — 0,02 Morphin. mur. in die Vene injicirt war, dieselbe bedeutende Verlangsamung der Athmung wie normale. Dass es auch nicht eine Abschwächung der im

Vagus ankommenden Beschleunigungsimpulse ist, welche zu beschuldigen ist, geht daraus hervor, dass der Versuch auch nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung den gleichen Erfolg gibt, wie auch schon Gscheidlen an vagotomirten, aber sonst intacten Thieren, die Frequenzabnahme beobachtete. Die Ursache dieser ist also weder im Grosshirn noch in den Vagusendigungen zu suchen. So nach muss wohl durch das Morphin jener hypothetische Widerstand (Rosenthal) als vergrössert, der Erguss der Erregung als erschwert angenommen werden und dies ganz unabhängig von der „Erregbarkeit“. Denn im späteren Stadium, nach grösseren Dosen sehen wir jenen Widerstand trotz weiter abnehmender Erregbarkeit wieder abnehmen, den Erguss der Erregung erleichtert werden. Es hat meiner Meinung nach keine Schwierigkeit, alle diese Vorgänge als Lähmungen, als Verminderung vitaler Processe aufzufassen. Die Abnahme der Erregbarkeit fügt sich dieser Annahme leicht; die anfängliche Zunahme des physiologischen Widerstandes kann als eine durch Morphin bedingte Trägheit der Processe aufgefasst werden; die spätere Abnahme des Widerstandes bei grösseren Dosen als ein (wie Wundt und Witkowski bei anderer Gelegenheit sagen) Schwinden der Fähigkeit, Kräfte aufzuspeichern.

Von dieser am Athmungscentrum gewonnenen Anschauung aus gewinnen wir einen Gesichtspunkt für die Beurtheilung der Vorgänge an den Reflexapparaten. Auch dort finden wahrscheinlich analoge Dinge statt, wie im Athmungscentrum. Die Abnahme der Reflexe im ersten Stadium ist wohl auch durch die berührten zwei Factoren zu erklären: 1. Abnahme der Erregbarkeit und 2. Zunahme des physiologischen Widerstandes. Die Steigerung der Reflexerregbarkeit des Thieres im späteren Stadium bei grossen Dosen kann (und muss wahrscheinlich) ausschliesslich auf Verminderung des physiologischen Widerstandes bezogen werden (was schon Ringer und Witkowski thun) während die „Erregbarkeit“ der reflexvermittelnden Zellen weiter sinkt. Trotz Sinken der vitalen Vorgänge in den Reflexzellen, steigt die Reflexerregbarkeit des Thieres. Es ist dies eine Auffassung, die zwar in der Hauptsache mit der von Witkowski¹⁾ geäusserten übereinstimmt, aber doch — wie ich hier nicht weiter ausführen will — eine Erweiterung enthält und namentlich die Uebereinstimmung der Wirkung, welche das Morphin auf sämtliche Centralapparate ausübt, herzustellen geeignet ist. — Es verdient beachtet zu werden,

1) a. a. O. S. 251.

dass beim Menschen eine Beschleunigung der Athmung im späteren Stadium bei grösseren Dosen (schwerer Morphinvergiftung) ebenso wenig beschrieben ist, als die Steigerung der „Reflexerregbarkeit“. Dieser Gegensatz zwischen der Morphinwirkung bei Menschen und Kaninchen (u. a. Säugethieren) ist offenbar nur ein scheinbarer. Der Mensch stirbt in Folge der Erregbarkeits-verniedrigenden Wirkung des Morphins zu einer Zeit schon, wo der physiologische Widerstand in dem Athmungscentrum und den Reflexzellen noch nicht wesentlich vermindert ist. Vielleicht werden sich aber auch bei genauerer Beobachtung, sobald die Aufmerksamkeit sich gerade auf diesen Punkt richtet, Zeichen abnehmenden physiologischen Widerstandes in Athmungscentrum und Reflexzellen auch beim Menschen ermitteln lassen.

Bei den oben erwähnten Versuchen mit (traumatischer) Abtragung des Grosshirns bin ich auf eine Beziehung des Mittelhirns zum Athmungscentrum gestossen, die ich nicht weiter verfolgt habe, über die ich aber bei dieser Gelegenheit, soweit ich Positives beobachtete, berichten möchte.

Sobald ich das Grosshirn abtrug, folgte für einige Secunden eine Beschleunigung der Athmung, die dann alsbald nachliess und einer Frequenz Platz machte, die eben so gross oder etwas geringer war als vor der Operation (NB. wenn das Thier aufgebunden und tracheotomirt war und ihm beide Vagi durchschnitten waren, diese Eingriffe hatten die Frequenz schon stark herabgedrückt; wurden jene Eingriffe nicht vorgenommen, so war eine etwas bedeutendere Frequenzabnahme nach Grosshirnexstirpation zu beobachten). Jene kurz vorübergehende, meist auch von Bewegungen des Thieres begleitete Beschleunigung ist wohl auf die Reizung zu beziehen, welche die Durchschneidung der cerebralen Beschleunigungsnerven ausübt. Berührt man jetzt mit einem spitzen Gegenstande die vorderen Vierhügel, oder dringt man in dieselben mit einem halbstumpfen Gegenstande oberflächlich ein, so ändert sich die Athmung nicht, sobald man aber in der Richtung auf die Crura cerebri tiefer eindringt, so steigt die Athmungsfrequenz mit dem Eintritt motorischer Erscheinungen bedeutend an (von 50 auf 200) und bleibt lange Zeit erhöht. Auch diese beschleunigte Athmung ebenso wie die Zwangstellungen und sonstigen motorischen Reizerscheinungen werden durch Darreichung von Morphin (Einspritzung in die Vene) 0,01—0,02 alsbald reducirt resp. aufgehoben (die Respirationsfrequenz sank z. B. von 200 auf 40, die Zwangstellungen hörten auf u. s. w.). Diese Beziehung des Mittelhirns zum respiratorischen

Centrum weiter zu verfolgen habe ich nicht unternommen. Es ist aber schon jetzt auf den Unterschied zwischen der kurz dauernden (wenige Secunden) Beschleunigung nach Grosshirnabtrennung und der viertelstundenlangen Beschleunigung nach Mittelhirnverletzung aufmerksam zu machen, sowie auf das Parallelgehen dieser letzteren Beschleunigung mit den durch den gleichen Eingriff bewirkten motorischen Reizungserscheinungen hinzuweisen. —

Um Hierhergehöriges soweit als möglich zu berühren, möchte ich auch der beim Menschen unmittelbar nach Morphingenuss häufig zu beobachtenden, übrigens ganz kurz vorübergehenden und nur geringen Beschleunigung der Athmung gedenken. Aus dem weiter oben Erörterten ist zu vermuthen, dass man auch sie nicht als eine Folge der durch Morphin (zuerst etwa im Sinne eines Zuwachses) geänderten Erregbarkeit betrachten darf. Vermuthlich ist sie der Ausdruck beginnender cerebraler Verwirrung, wodurch der beschleunigende Einfluss des Grosshirns zunächst vergrössert wird; zum Theil wird aber eine verstärkte Muskelaction als Ursache zu beschuldigen sein, die ihrerseits die Folge der psychischen Unruhe ist.

Wenn es mir gelungen ist, dem Praktiker mit meinen Auseinandersetzungen zu genügen, so muss ich jetzt dem Einwande begegnen, der mir aus theoretischer Erwägung sicher gemacht werden würde, wenn ich ihn hier nicht im Voraus discutire.

Das Athemcentrum, wird gesagt werden, veranlasst die Athemzüge, es hat aber dann später keinen Einfluss auf das was zwischen dem Blute und dem eingeathmeten Sauerstoffe sich ereignet. Das Blut sättigt sich aber vollständig mit Sauerstoff in der Lunge und daher muss es zu einem grösseren Zeitintervall bis zum nächsten Athmungsbedürfniss bei gesunkener Erregbarkeit kommen, als in der Norm.

Diesem Einwande liegt eine durchaus unrichtige, darum aber doch nicht seltene Vorstellung zu Grunde. Nach dieser unrichtigen Vorstellung strömte das durch eine Inspiration gut arterialisirte Blut von der Lunge zum Herzen und von da zur Medulla oblongata und nun fehlt dort die Erregung; inzwischen wird der Sauerstoff der Lungenluft verbraucht und wenn das Carotis-Blut anfängt venöser zu werden, so kommt jedesmal wieder eine Inspiration u. s. w. So ist der Vorgang aber glücklicherweise nicht. Wäre es so, so würden wir aus Dyspnoe und Apnoe, also aus Cheyne-Stokes'scher Athmung gar nicht mehr herauskommen. Denn im Momente unseres Athmungsbedürfnisses würden wir zunächst inspiriren, hierdurch aber nicht, wie wir es so dringend nöthig haben, das Blut in den Capillaren

unserer Medulla oblongata arterialisiren, sondern das Blut in den Lungencapillaren, das doch noch um die Länge eines halben Kreislaufes also 10—12 Secunden von der Einwirkung auf das verlängerte Mark entfernt ist. Diese qualvollen 10—12 Secunden würden wir mit zunehmender Dyspnoe athmen müssen bis dann allmählich das gut arterialisirte Blut ankäme, und wir unter Abnahme der Athmung in Apnoe versanken u. s. f. Unser Organismus aber hat sich besser eingerichtet. Wo keine Cheyne-Stokes'sche, sondern eine rhythmische Athmung besteht, da sieht man durch die Carotis stets gleiches Blut fliessen und der Wechsel von Inspiration und Expiration ändert nichts; hierdurch bleibt der Reiz beständig gleich und die durch diesen Reiz bewirkte Athmung kann gleichmässig, — rhythmisch — bleiben. Sobald wir nämlich durch reichliche willkürlich verstärkte Athmung den Sauerstoffgehalt (Partiardruck) der Luft in den Lungenalveolen für längere Zeit sehr gross gemacht haben, so sättigt sich jedes durch die Lungencapillaren schwimmende rothe Blutkörperchen mit Sauerstoff vollständig und dann, so lange diese Verhältnisse dauern ist der Reiz für das Athmungscentrum gleich Null. Hört jetzt die willkürliche Ventilation auf, so nimmt der O-Gehalt der Lungenluft allmählich ab und erst wenn jenes niedrige Minimum von O-Gehalt (Partiardruck) erreicht und an einzelnen Punkten bereits überschritten ist, bei welchem noch das rothe Blutkörperchen sich sättigen kann, tritt eine Aenderung ein. Jetzt passiren minder gesättigte Blutkörper die Lunge und treffen in der Vena pulmonalis und im linken Herzen mit ihren reicher bedachten Genossen zusammen und mischen sich. Vielleicht übertragen auch die reicheren ihren O auf die ärmeren Körperchen, wie sie dies anderen O-ärmeren Geweben gegenüber thun. Jedenfalls resultirt eine gleichmässige Durchschnittsmischung. Sobald diese allmählich die zum Reize nöthige Venosität erreicht, setzt sich der Athemmechanismus in Gang, welche den O-Gehalt der Alveolenluft immer um jenes Minimum herum schwanken lässt, bei welchem noch Sättigung stattfindet, so dass zeitweilig (kurz nach der Inspiration) die rothen Blutkörper sich sättigen können, zeitweilig aber (etwas später, sobald der O ausgenutzt ist) nicht. In den Capillaren schon, dann in der Vena pulmonalis und im linken Ventrikel vollzieht sich die Mischung, vielleicht auch ein O-Ausgleich, und so strömt in die Carotis stets gleiches und zwar nicht völlig arterialisirtes Blut. Dass der Sauerstoffgehalt der Alveolenluft in der That um jenes Minimum herum schwanken muss, bald darüber, bald darunter und nicht anhaltend darüber bleiben kann, liegt eben in der Natur des Athemmechanismus; sobald

er einige Zeit andauernd sich darüber erheben wollte, so würde das Blut sich vollständig mit O sättigen und es träte Apnoe ein und die Ventilation hörte auf. Hierdurch entsteht jenes Balanciren um den Grenzwert her. Ist nun die Erregbarkeit des Athmungscentrums geringer, so setzt sich der Mechanismus erst etwas später, d. h. bei etwas venöserem Blute in Gang und da diejenigen Blutkörperchen, welche kurz nach der Inspiration, also wenn der O-Gehalt der Alveolenluft oberhalb des erforderlichen Minimums ist, sich vollständig sättigen können, nachher mit im Vergleich zur Norm sehr armen Genossen ihren Reichthum zu theilen haben, so bleibt die Gesamtheit eben arm, d. h. ärmer als in der Norm. Es wirthschaftet also der Organismus andauernd mit venöserem Aortenblute und dieses gibt einen gleichbleibenden Reiz, der eine gleichmässige anscheinend normale Athmung veranlasst, welche den Gasverbrauch von nun an vollständig deckt.

So dürfte denn wohl auch das theoretische Bedenken beseitigt sein.

Nachdem wir nunmehr durch neue Mittel die alte Behauptung bestärkt haben, dass durch Morphin die Erregbarkeit des Athmungscentrums progressiv sinkt, gewinnt die Thatsache, dass die periodische Athmung nur im ersten Stadium sich beobachten lässt und später einer rhythmischen wieder Platz macht, ein neues Interesse. Denn wir sehen von Neuem und zwar thatsächlich erwiesen, dass eine bloss Verminderung der Erregbarkeit an und für sich, wie früher geglaubt wurde, nicht genügt um periodische Athmung zu erzeugen; sonst müsste ja in den späteren Stadien erst recht periodische Athmung sein.

Für uns hat das Verschwinden der periodischen Athmung nichts Befremdendes. Sie muss ja verschwinden, sobald die fortschreitende Vergiftung die Erregbarkeit des vasomotorischen Centrums so weit vermindert hat, dass jene ursprüngliche Differenz in der Erregbarkeit dieses und des respiratorischen Centrums nicht mehr besteht, so dass der Reiz zur Athmung nur noch vom Gaszustande des Blutes geliefert wird und nicht mehr von Schwankungen der Blutzufuhr zum Athmungscentrum. Dass die Erregbarkeit (nicht zu verwechseln mit der Leistung) des vasomotorischen Centrums wirklich progressiv abnimmt, lässt sich leicht zeigen: Es dauern die durch reichliche künstliche Athmung veranlassten (apnoischen) Drucksenkungen länger an als vorher.

C. Die Agone.

Sobald die Agone eintritt, gestalten sich diese Dinge ganz anders. Dann nimmt die Leistung des Athemcentrums ab; die Athmung wird seltener und verhältnissmässig flacher und während gleichzeitig die Triebkräfte für die Blutcirculation (Blutdruck, Herzleistung) abnehmen erlischt die Athmung, bei noch einigermaassen pulsirendem Herzen. Das Blut wird zusehends venöser.

Hier scheint die Klippe zu sein, an welcher meine ganze Auffassung von der Einwirkung des Morphins auf die Athmung scheitern muss. Es wirkt ja natürlich das Morphin jetzt nicht anders, als es vorher gewirkt hat, die Erregbarkeit des respiratorischen Centrums sinkt einfach weiter: — warum nimmt denn jetzt mit einem Male auch die Leistung ab, von der mit so viel Nachdruck gesagt ist, sie sei unabhängig von der Erregbarkeit?

Ein genaueres Erwägen der Lebensbedingungen des Athmungscentrums führt uns aber zur Erkenntniss, dass diese Beobachtung durchaus nicht im Widerspruche zu der früher erörterten Auffassung steht, sondern im Gegentheil sich willig unterordnet.

Der Spielraum innerhalb dessen die Erregbarkeit des Athmungscentrums in Folge einer Vergiftung sinken kann ohne die nöthigsten vitalen Leistungen zu beeinträchtigen, ist kein unbegrenzter. Je mehr die Erregbarkeit sinkt, um so venöser wird das Blut. Es gibt aber eine Grenze, über welche die Venosität nicht gehen darf, wenn die Restitution des die Lebensvorgänge bedingenden Stoffverbrauchs noch möglich sein soll. Sobald die Erregbarkeit so weit gesunken ist, dass das Blut, um den erforderlichen Reiz zu liefern, jenseits dieser Grenze venös ist, so treten Folgen auf, die (direct) unabhängig von der Gittwirkung sind und deren nächste Ursache die asphyktische Beschaffenheit des Blutes ist. Dann sinkt unabhängig von der Giftwirkung mehr oder weniger schnell die Erregbarkeit und die Leistungsfähigkeit des Athmungscentrums, — dann geht es aber auch zum Tode. Dies ist das Stadium, in welchem unter glücklichen Umständen, d. h. bei der Grenzdosis des Giftes, die Thiere durch künstliche Athmung zu retten sind, welche man meiner Meinung nach auch bei Morphinvergiftung von Menschen, — sobald Agone droht, — benutzen sollte. —

Einer interessanten Form der Agone entstammen die Curven Tafel VIII. Fig. 19 und 20. Sie betreffen ein vagotomirtes Thier, welches 0,2 Morphin schlechter vertrug als andere Kaninchen. Hier sieht man vereinzelte kräftige Athemzüge, die durch grössere Pausen

getrennt sind. Die Blutdruckseurve zeigt hinter der Athmung ein Ansteigen; auf der Curve werden von hier an die Herzelevationen wieder deutlich, die zum Schlusse der Pause und über der Athmung sich gar nicht mehr markiren. Dann sinkt allmählich der Druck, die Herzelevationen werden wieder undeutlich und verschwinden u. s. f. In Fig. 20, welche etwas später als 19 gewonnen ist, sind die Herzelevationen noch unbedeutender. Mit der zufühlenden Hand konnte man über der Brust das Schwächerwerden des Herzschlages ebenfalls constatiren. Die Erklärung dieser Erscheinungen ist leicht. Die Athmung tritt ein, weil erstens das Blut venöser geworden ist und zweitens weil in Folge Erlahmens der Triebkräfte (Sinken des Druckes bei schwächer werdendem Herzschlage) die Blutzufuhr zur Medulla oblongata sich vermindert. Dieser Athemzug verbessert das Blut, stärkt vorübergehend die Circulationsorgane und führt eine relative Apnoe herbei, der durch Venöserwerden des Blutes und Erlahmen der Circulationsorgane wieder ein Ende gemacht wird u. s. f. Hier haben wir wieder eine Athmungsform vor uns, bei welcher das Blut keine constante Zusammensetzung behält, sondern es wechseln dyspnoische und relativ apnoische Beschaffenheit des Blutes, wovon man sich direct überzeugen kann durch Betrachten der Farbe der Carotis resp. des Blutes. Das Wesen dieses periodischen Wechsels in Blutbeschaffenheit und Athmung ist aber ein ganz anderes, als das in dem ersten Stadium: hier ist es das periodische Sinken der Triebkräfte, eine paralytische Abnahme der Erregungen, welche weniger Blut in das verlängerte Mark gelangen lässt, während dort eine Zunahme von Erregungen, Contractionen von Hirnarterien (und eventuell bei intacten Vagus Erregung von Hemmungsmechanismen) den Blutzufluss sogar bei steigenden Triebkräften vermindern.

Die Curven Fig. 19 und 20 geben offenbar auch ein Bild jener Vorgänge, welche bei so vielen sterbenden Menschen in der Agone stattfinden. Wie oft sieht man hier vereinzelte seltene und dabei tiefe, selbst dyspnoische Athemzüge, die vermuthlich auf dem gleichen Zusammentreffen des doppelten Reizes, der Venosität und des sinkenden Druckes, beruhen, wo das Sinken des Druckes gerade die Folge der übermässigen Venosität ist und wo jeder Athemzug die ersterbende Circulation vorübergehend wieder belebt.

Schluss.

Für die ärztliche Anwendung des Morphins bei Dyspnoen lässt sich von dem Standpunkte aus, auf den wir durch unsere Un-

tersuchung gelangt sind, einiges aussagen und ich betrachte es als einen erfreulichen Beweis für die Zulässigkeit unserer Anschauung, dass erfahrene Praktiker längst in dem zu präcisirenden Modus das Morphin anwenden, während meistens in den Lehrbüchern der *Materia medica* das Morphin als ein sehr bedenkliches Mittel bei Dyspnoen genannt ist. Wie mir scheint, kann man folgende zwei Regeln aufstellen:

1. Wo die Athemnoth bei einem Kranken darauf beruht, dass zu wenig Blut in die *Medulla oblongata* strömt, während ein Hinderniss für die Arterialisirung in der Lunge nicht besteht, — da ist die Anwendung des Morphins in Dosen, welche die Athmung auf den normalen Typus reduciren, durchaus zulässig und sogar empfehlenswerth.

2. Wo dagegen die Athemnoth dadurch erzeugt ist, dass der Arterialisirung des Blutes in der Lunge ein Hinderniss entgegensteht, welches nur durch verstärkte Athmung compensirt oder verringert werden kann, — da ist das Morphin nur mit äusserster Vorsicht anzuwenden.

Die Regel 1. umfasst alle Fälle mit Circulationsstörungen, vom pericardialen Erguss bis zu den Compensationsstörungen der Klappenfehler und sonstiger zu compensatorischer Herzhypertrophie führender Leiden. Die Regel 2. gilt den Larynx- und Trachealstenosen, den Zuständen von suffocativem Bronchialkatarrh und sonstigen Affectionen, welche den Luftzutritt zu den Alveolen erschweren. Die Begründung dieser beiden Regeln ist folgende. In den unter 1. zu nennenden Circulationsstörungen, in denen zu wenig Blut zur *Medulla oblongata* fliesst, ist dies Blut absolut apnoisch, da die geringe Blutmenge bei ihrem Durchgang durch die Lungencapillaren in Folge der verstärkten Athmung sich vollständig mit O sättigen musste, — was ich nirgend erörtert finde. Dieselbe absolut apnoische Beschaffenheit des Blutes wäre aber auch durch eine nur mässig verstärkte Athmung zu erreichen. Ja, in Anbetracht dessen, dass die durch die Lunge strömende Blutmenge vermindert ist und dass sie langsamer durch die Lungencapillaren fliesst, würde zur absoluten O-Sättigung desselben vermuthlich schon eine normale Athmung ausreichen. Die Dyspnoe ist also ganz nutzlos und sogar schädlich, weil sie eine verhängnissvolle Erschöpfung des Nervensystems, eine Ermüdung der Athmuskeln herbeiführen kann und weil sie in Folge vermehrter Muskelleistung und allgemeiner Unruhe einen grösseren Athmungsbedarf erzeugt. Diese Dyspnoe bis zu annähernd normaler Athmung zu reduciren ist daher in keiner Weise schädlich und in mehrfacher

Beziehung nützlich. Dass dies durch Morphin gelingt, lehrt die tägliche Erfahrung am Krankenbette. Vom Standpunkte unserer Auffassung aus ist diese Verminderung der Leistung durch Morphin durchaus begreiflich. Der Reiz, bedingt durch ungenügende Zufuhr eines apnoischen Blutes ist ein gegebener und durch die Athmung unbeeinflussbar. Sobald die Erregbarkeit des Athmungscentrums durch Morphin verringert wird, muss dieses durch den constant bleibenden Reiz weniger erregt werden, als vorher. Wo also der Reiz nicht durch die Venosität des Blutes bedingt wird, sondern durch die Athmung unbeeinflusst bleibt, da nimmt die Leistung zunächst mit der Erregbarkeit ab.

Rechnen wir jetzt noch die Erleichterung hinzu, die wir dem Patienten durch Beseitigung der Athemnoth verschaffen, so wird unsere Regel 1. wohl als genügend gerechtfertigt erscheinen.

Ganz anders liegt die Sache für die unter 2. zu rechnenden Fälle mit behindertem Lungen-Gaswechsel. Hier ist die Dyspnoe eine compensatorische. Jeder Nachlass der Athmungsarbeit würde an und für sich eine Verschlechterung des Blutzustandes herbeiführen. Bedenken wir noch, dass die Einführung von Morphin ebenfalls an und für sich (in Folge der Verminderung der Erregbarkeit des Athmencentrums) ein Venöserwerden des Blutes veranlasst, so würde schon hieraus sich die Berechtigung unserer Regel 2. ergeben. Die Erfahrung zeigt überdies, dass jene Dyspnoen durch Morphin überhaupt nicht völlig gehoben werden (Fälle von indirecter Wirkung, z. B. durch Beseitigung eines Bronchialkrampfes u. ä. abgerechnet). Wir würden also nur die Psyche entlasten, den Gaszustand des Blutes etwas verschlechtern und die Dyspnoe nicht beseitigen. Auch diese verhältnissmässige Machtlosigkeit des Morphins diesen Dyspnoen gegenüber ist leicht begreiflich. Eliminirt werden die psychischen Einflüsse, verringert wird der Muskeltonus und damit der Athmungsbedarf ebenfalls, und so mindert sich die Dyspnoe etwas. Da aber auch hier der Reiz durch die Venosität des Blutes bedingt wird, so gilt auch für diese Fälle, dass (Asphyxie abgerechnet) die Erregbarkeitsverminderung die Leistung nicht proportional herabsetzt: Dyspnoe besteht weiter und die einzige Folge einer weiteren Erregbarkeitsverminderung ist die Zunahme der Venosität. So glaube ich also vorbehaltlich des Machtwortes der Praxis, die Regel 2. genügend gerechtfertigt zu haben. —

Bezüglich der Theorie der Morphinwirkung wäre vielleicht noch zu erwägen, wie weit unsere Ergebnisse in Einklang stehen mit dem sehr interessanten Schema Witkowski's. Witkowski zieht näm-

lich eine Parallele zwischen der Morphinwirkung und einer schichtweisen, beim Grosshirn beginnenden Abtragung des Centralnervensystems. Im Grossen und Ganzen ist dieser Vergleich ja zweifellos zutreffend. Selbstverständlich aber wird wohl Witkowski selber diesen Vergleich nicht allzu wörtlich nehmen, denn bei fortschreitender Vergiftung zeigen sich weiter abwärts gelegene Abschnitte schon ergriffen bevor die höher gelegenen gänzlich eliminirt sind. So erfahren im ersten Stadium die spinalen Reflexe eine Abschwächung, bevor die Zeichen einer maximalen Wirkung auf das Grosshirn ausgesprochen sind; so lässt sich, wie ich aus persönlicher Mittheilung durch Herrn Rosenthal erfahre, ein leidliches Fungiren des Grosshirns noch constatiren, wenn bei Kaninchen auf energische Reizung eines sensiblen Nerven kein Schreien mehr erfolgt¹⁾, während nicht vergiftete Kaninchen gereizt noch schreien, wenn ihnen das Grosshirn abgetragen ist: es ist also der das Schreien vermittelnde, vermuthlich im Mittelhirn gelegene Centralapparat früher gänzlich gelähmt, als das Grosshirn. Auch unsere Erfahrungen, nach denen das Athemcentrum früher resp. stärker zuerst von der Giftwirkung ergriffen wird, als die ihm benachbarten, zum Theil sogar höher gelegenen Centren der Vasomotion, des Herzvagus (und, wie ich früher zeigte, auch der Pupillenerweiterung und der „Krämpfe“), zeigt dass die im Ganzen durchaus zutreffende Witkowski'sche Regel nicht schematisirt werden darf. So leidet ferner im späteren Stadium das vasomotorische Centrum, wie wir sahen, wieder verhältnissmässig mehr als das Athmungscentrum. Bei dieser Gelegenheit will ich auch einen irrigen, von mir früher geäusserten Gedanken²⁾ erledigen. Damals sagte ich: „Es wäre — — denkbar, dass die beim Cheyne-Stokes'schen Phänomen sich documentirende Differenz zwischen der Erregbarkeit des vasomotorischen und derjenigen des respiratorischen Gesamt-Apparates sich entwickelte, während das vasomotorische und respiratorische Centrum gleiche Einbussen ihrer Erregbarkeit erfahren hätten. Hierzu wäre nur erforderlich, dass die jenen Centren gehorchenden peripherischen Endorgane (Athemmuskeln resp. Ringmuskulatur der kleineren Arterien) eines verschiedenen Minimums der zugeleiteten Erregung bedürfen, um eben die ihnen obliegende Leistung auszuführen“.

1) Dass Kaninchen auch nach operativer Entfernung des Grosshirns noch schreien, nach Morphinisirung aber trotz erhaltenem Grosshirn dies nicht mehr thun, erwähnt Rosenthal in d. Anm. S. 54 seiner Schrift: Bemerkungen über d. Thätigk. d. autom. Nervencentra u. s. w. Erlangen 1875.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1874. No. 35.

Dieser Gedanke muss aufgegeben werden. Abgesehen von allen Erwägungen sprechen eigens von mir zur Prüfung dieser Idee angestellte Versuche gegen dieselbe. Es genügt, um vom Phrenicus aus das Zwerchfell zu Contractionen zu bringen, ein viel schwächerer Reiz, als um vom Hals-Sympathicus aus Gefässverengung und Pupillenerweiterung zu erzwingen. (Durch Einschaltung von 10000 S.-Einheiten Widerstand in den den Nerven enthaltenden Kreis suchte ich mich von etwaigen Ungleichheiten des elektrischen Widerstandes der übrigens fast gleich dicken Nerven unabhängig zu machen.) Der Unterschied war beträchtlich: 250 Mm. Rollenabstand beim Phrenicus, 110 beim Hals-Sympathicus in einem Falle.

Es ist also das Athmungscentrum im ersten Stadium der Morphinvergiftung in Wirklichkeit für stärker betroffen anzusehen, als die benachbarten Centren.

Anhangsweise will ich noch erwähnen, dass die von Witkowski geäußerte Vermuthung: die von Gscheidlen im ersten Stadium gesehenen und von ihm als directe Morphinwirkung gedeuteten Erregungen des vasomotorischen und des Vaguscentrums möchten wohl indirecte Erregungen sein, — durchaus das Richtige trifft. Führt man nämlich bei jenen Vorkommnissen eine mässige künstliche Athmung aus, so nimmt der Druck sofort ab und die Pulsfrequenz zu. Jene vorher beobachtete Drucksteigerung und Pulsverlangsamung kommt also dadurch zu Stande, dass das Blut in Folge einseitig gesunkener Erregbarkeit des Athmencentrums venöser geworden ist und dadurch eine Erregung der minder geschädigten beiden anderen Centren (Vagus- und Vasomotionscentrum) veranlasst. Bei von vornherein bestehender, nicht apnoisirender künstlicher Athmung treten jene Erregungen nie auf.

« Blutdruckcurve. »
Fick'sches Federkymographion.

« Respirationcurve »
Inspiration.
Expiration.

Blutdruckcurve. ←

← * Respirationcurve * ←
 * Inspiration.
 * Expiration.

IX.

X.

XI.

XII.

XIII.

0

XIV.

XV.

XVI.

XVII.

XVIII.

XIX.

XX.

COLUMBIA UNIVERSITY

This book is due on the date indicated below, or at the expiration of a definite period after the date of borrowing, as provided by the rules of the Library or by special arrangement with the Librarian in charge.

[illegible]

QP921.M8

F47

Filehne

Heber die einwirkung des morphins