

Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarkes : ein Beitrag zur Kenntnis der Lebensvorgänge in den Neuronen / von Max Verworn.

Contributors

Verworn, Max, 1863-1921.
University of Glasgow. Library

Publication/Creation

[Leipzig] : [publisher not identified], [1900]

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/ujffvvhgk>

Provider

University of Glasgow

License and attribution

This material has been provided by The University of Glasgow Library. The original may be consulted at The University of Glasgow Library, where the originals may be consulted. Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>

P 206 - 1901

Georg. Univ. - Lib.

Mit vorzugsweiser Hochachtung
v. Verf.

Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarkes.

Ein Beitrag zur Kenntniss der Lebensvorgänge in den Neuronen.

Von

Prof. **Max Verworn.**

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Jena.)

Separat-Abzug aus

Archiv für Anatomie und Physiologie.

Physiologische Abtheilung. Supplementband.

1900.

Erkenntnis, Erschöpfung und Erholung der menschlichen
Leistung des Arbeitskraftes

Ein Beitrag zur Kenntnis der Arbeitskraft in den Jahren

1912

von Hans Vaihinger

Leipzig: Verlag von B.G. Teubner, 1912

Erkenntnis, Erschöpfung und Erholung

des menschlichen Arbeitskraftes

Ein Beitrag zur Kenntnis der Arbeitskraft

1912

Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarkes.

Ein Beitrag zur Kenntniss der Lebensvorgänge in den Neuronen.

Von

Prof. Max Verworn.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Jena.)

Ueber die Lebensvorgänge in den Elementen des Centralnervensystems liegen bisher meines Wissens noch keine systematischen Untersuchungen vor. Die Vorstellungen über das Geschehen innerhalb der nervösen Centra sind bis jetzt nur von ganz vager Natur und gehen nicht hinaus über die theoretischen Betrachtungen, die man auf Grund von Erfahrungen an anderen Objecten über die allgemeinen Vorgänge in der lebendigen Substanz überhaupt angestellt hat. Bei der grossen Bedeutung, die gerade die Physiologie des Centralnervensystems als des dominirenden Organsystems im Körper vor allem für die Pathologie besitzt, und bei der tiefgehenden Kenntniss, die uns die letzten Jahrzehnte über die Verhältnisse des feineren anatomischen Baues der nervösen Centralorgane gebracht haben, wird daher auch in der Physiologie das Bedürfniss immer fühlbarer, auf experimentellem Wege eingehendere Erfahrungen über die Vorgänge in den Neuronen zu gewinnen. Die folgende Untersuchung soll einen kleinen Beitrag in dieser Richtung liefern.

Methode.

Um die Vorgänge in der lebendigen Substanz der Neurone zu untersuchen, ist es zweckmässig, diese Vorgänge gewissermaassen zu vergrössern, d. h. sie durch Steigerung ihrer Intensität deutlicher zu machen. Das geschieht, wie beim Muskel, bei der Drüse und bei anderen lebendigen Objecten am einfachsten durch Reizung. Allein gerade für das Centralnervensystem

existirt bekanntlich ein Mittel, das in noch viel höherem Grade geeignet ist, die Thätigkeit gewisser Centra zu steigern, das ist die Strychninvergiftung. Ich habe daher die Strychninvergiftung als Versuchsmethode verworthen, wie das ja auch früher gelegentlich schon für andere Zwecke geschehen ist. In Bezug auf den histologischen Angriffspunkt des Strychnins im Rückenmark habe ich es in einer früheren Mittheilung nur wahrscheinlich machen können, dass dieses Gift nicht auf die motorischen Neurone der Vorderhörner wirkt.¹ Inzwischen hat Hr. Baglioni im hiesigen physiologischen Institut diese Frage mit einer neuen Methode weiter verfolgt und einwandfrei festgestellt, dass das Gift in der That nicht auf die motorischen Vorderhornzellen, sondern nur auf die sensiblen Elemente des Rückenmarkstammes wirkt, vermuthlich auf die Zellen der Hinterhörner. Hr. Baglioni wird über seine Untersuchungen selbst in diesem Archiv ausführlich Bericht erstatten. Die Erregbarkeit dieser Elemente wird durch Strychnin in so enormer Weise gesteigert, dass die schwächsten Reize schon eine ungeheure Erregung derselben hervorrufen, die sich nun auf dem gewöhnlichen Wege den motorischen Neuronen der Vorderhörner mittheilt und so zu den heftigsten reflectorischen Muskelcontractionen führt. Wie ich bereits hervorgehoben habe², lässt sich nur diese eine, d. h. diese erregbarkeitssteigernde Wirkung des Strychnins nachweisen, und eine andere als diese specifische Wirkung ist wenigstens für schwache und mittlere Vergiftungsgrade im Gebiete des Rückenmarkes schlechterdings nicht vorhanden. Aber es ist auch im höchsten Grade unwahrscheinlich, dass das Strychnin selbst in den allerstärksten Dosirungen noch eine andere als die specifisch erregbarkeitssteigernde Wirkung auf das Rückenmark ausübte, denn die central lähmende Wirkung des Strychnins, die bei sehr grossen Giftgaben zu beobachten ist und die schliesslich zu einer vollständigen Lähmung der Reflexerregbarkeit führt, konnte ich zurückführen auf die Asphyxie, die sich in Folge der diastolischen Herzlähmung durch das Gift entwickelt.³ Wird die Circulation wieder in Gang gesetzt, so kehrt sofort auch wieder die enorm hohe Reflexerregbarkeit zurück, die eben die specifische Wirkung des Strychnins auf das Rückenmark repräsentirt. Soweit die directe Wirkung des Strychnins auf das Rückenmark in Betracht kommt, lässt sich also keine andere als allein die erregbarkeitssteigernde Wirkung finden. Uebrigens wird dieses Ergebniss durch einige neue Versuche im Folgenden noch weiter bestätigt werden. Ich hebe diese Thatsache aber deshalb schon hier besonders hervor, weil sie wichtig ist für die angewandte Methode, denn die

¹ Verworn, Zur Kenntniss der physiologischen Wirkungen des Strychnins. *Dies Archiv.* 1900. Physiol. Abthlg. S. 385.

² A. a. O. ³ A. a. O.

Methode wäre eventuell unbrauchbar, wenn das Strychnin im Rückenmark ausser der erregbarkeitssteigernden Wirkung noch störende Nebenwirkungen erzeugte.

Zu den Versuchen dienten mir Temporarien in sehr verschiedenem Ernährungszustande. Für die Versuche über Erschöpfung und Ermüdung des Rückenmarkes fand ich besonders ganz magere Individuen sehr geeignet, wie ich sie in den Monaten Juni und Juli dem zum Theil überwinterten Froschvorrathe unseres Ranariums entnehmen konnte. Bei diesen Thieren entwickelten sich in den warmen Sommermonaten die Erscheinungen der Ermüdung und Erschöpfung ziemlich schnell, so dass die Versuche meist in wenigen Stunden beendet werden konnten. Ferner war die Lähmung der motorischen Nervenendorgane im Muskel durch das Gift bei diesen Thieren selbst nach den stärksten Dosen nur sehr gering, nach schwachen Dosen überhaupt unmerklich. Nachdem ich mich durch Controlversuche davon genügend überzeugt hatte, war es zwar nicht mehr nöthig, für die schwachen Dosen, mit denen ich operirte, die Arterie des einen Schenkels zu unterbinden, um am Muskel einen sicheren Index für die Vorgänge im Rückenmark an sich zu gewinnen. Immerhin habe ich doch in vielen Versuchen auch diese Vorsicht geübt. Endlich schloss ich, wo es nöthig erschien, auch die Ermüdung des Muskels durch den Krampf in der beschriebenen Weise¹ aus, indem ich durch Aethernarkose des N. ischiadicus die Muskeln der einen Hinterextremität vom Krampf aussparte, um jeden Augenblick einen reinen Indicator für den Zustand des Rückenmarkes an sich zu gewinnen.

Nach Vorausschickung dieser allgemeinen methodischen Angaben lasse ich gleich die Schilderung der Versuche selbst folgen.

Versuche.

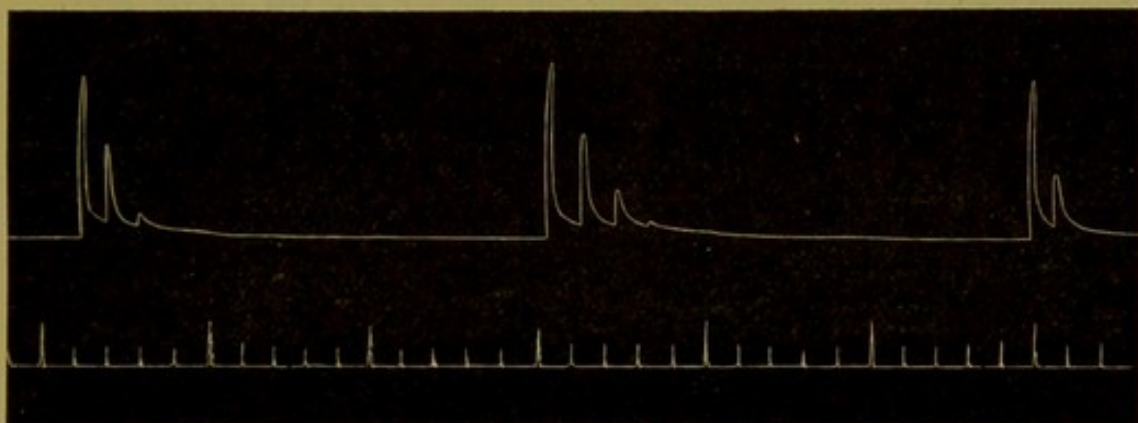
Die folgenden Versuche beziehen sich auf die Vorgänge, die sich bei angestrenzter Thätigkeit in den Neuronen des Rückenmarkes abspielen. Daraus werden sich weiterhin einzelne Principien ergeben, die überhaupt dem physiologischen Geschehen in den Neuronen zu Grunde liegen. Die Versuche knüpfen an die eigenthümlichen Erscheinungen der Lähmung an, die sich nach stärkerer Strychninvergiftung beim Frosch allmählich herausbilden und deren Entwicklung ich bereits geschildert habe.² Versuch I fasst die Hauptmomente dieser Erscheinung, auf die es im Folgenden ankommt, noch einmal kurz zusammen.

¹ A. a. O.

² A. a. O.

I.

Ein Frosch wird mit dem Rücken nach unten auf einer Korkplatte festgesteckt. Darauf wird die Schenkelarterie des einen Beines unterbunden, der Ischiadicus bis zum Kniegelenk freigelegt und der Gastrocnemius von der Ferse her bis zum Kniegelenk für die graphische Verzeichnung seiner Zuckungen freipräparirt. Nachdem schliesslich das Herz blossgelegt ist, wird der Ischiadicus am Oberschenkel in locale Aethernarkose versetzt und der Frosch nunmehr durch eine Strychnindosis von 0.01^{grm} oder mehr subcutan vergiftet. Nach wenigen Minuten treten heftige tetanische Anfälle auf, denen kurze Pausen der Erschlaffung folgen. Etwa 5 Minuten später sieht man, dass die Herzthätigkeit beginnt immer schwächer zu werden.



Reflexzuckungen, hervorgerufen durch rhythmische Berührungen derselben Hautstelle, bis Unerregbarkeit eintrat. Während der zwischen den Curven liegenden Zeit wurde keine Reizung ausgeführt, die Reflexerregbarkeit erholte sich inzwischen.

Die untere Curve giebt die Zeit in Secunden an.

Die Schläge folgen sich langsamer, die Systolen werden unvollkommener und das Herz zeigt immer länger werdende diastolische Pausen. Sehr bald verlieren die Krampfanfälle ihren tetanischen Charakter und gehen allmählich mehr und mehr in einzelne Zuckungen über, während die Pausen länger werden. Jetzt kann die Narkose des Nerven unterbrochen und die graphische Verzeichnung der Zuckungen des Gastrocnemius begonnen werden. Nach einiger Zeit bemerkt man, dass durch Berührungen der Haut an der gleichen Stelle immer nur eine geringe Zahl von immer kleiner werdenden Reflexzuckungen ausgelöst werden kann, dann ist für einige Secunden die Reflexerregbarkeit von dieser Hautstelle her völlig erloschen, und es bedarf einer kurzen Erholung, bis sie wieder auf dem früheren Grad angekommen ist (s. Fig.). Es wechselt also immer der Erregbarkeitsgrad derartig, dass er nach einigen Reflexzuckungen = 0 ist und dann wieder bis zu seiner für die Strychninvergiftung charakteristischen enormen Höhe ansteigt. Allein

die Pausen der Unerregbarkeit werden immer länger, die Zahl und Höhe der von der gleichen Hautstelle auslösbaren Zuckungen immer geringer. Inzwischen ist das Herz vollständig zum diastolischen Stillstand gelangt. Endlich ist es nicht mehr möglich, überhaupt noch eine Reflexzuckung von der Haut her auszulösen, nachdem eben noch die gleiche leise Berührung wie Anfangs wirksam war. Aber jetzt ist die Reflexerregbarkeit überhaupt erloschen, auch für die stärksten Reize. Selbst Zerquetschen und Faradisiren der Haut ruft nicht die geringste Bewegung mehr hervor, das Rückenmark ist total gelähmt, während die directe Reizung des Ischiadicus mit schwachen Inductionsschlägen noch andauernd nahezu die gleichen Zuckungshöhen liefert wie Anfangs. Ist dieser Zustand erreicht, so ist doch der Frosch noch keineswegs todt. Bei künstlicher Athmung mittels eines kleinen Gummiblasebalgs gelingt es meist, wie es scheint lediglich durch den mechanischen Reiz, das Herz wieder zum Schlagen zu bringen. In diesem Falle dauert es dann nicht lange und die Reflexerregbarkeit stellt sich wieder ein, und zwar sofort wieder in der enormen Höhe, wie sie eben für die Strychninvergiftung charakteristisch ist. Je nach der Stärke der Herzhätigkeit erreicht die Erholung einen grösseren oder geringeren Grad. Niemals aber wird sie wieder vollständig. Das Herz wird schliesslich doch wieder gelähmt, und bald darauf erlischt auch wieder die Reflexerregbarkeit von neuem.

Auf Grund dieser Erscheinungen bin ich in meiner früheren Mittheilung bereits zu dem Ergebniss gekommen, dass bei starker Strychninvergiftung zwei verschiedene Processe in den Rückenmarksneuronen mit einander interferiren: Einerseits die durch das Strychnin erzeugte, ausserordentliche Erregbarkeitssteigerung und andererseits die durch ungenügende Circulation in Folge der Herzlähmung herbeigeführte Lähmung derselben.

II.

Dieses Ergebniss ist im Hinblick auf die folgenden Versuche so wichtig, dass es wünschenswerth erscheint, von vornherein jeden Einwand dagegen unmöglich zu machen. Es muss daher jeder Verdacht ausgeschlossen werden, dass doch vielleicht das Strychnin selbst, wenigstens in stärkerer Dosis eine lähmende Wirkung ausübe, etwa so wie bekanntlich die Narkotica (Alkohol, Aether, Chloroform, ferner Morphin u. s. w.) in schwachen Dosen erregend oder erregbarkeitssteigernd, in starken lähmend wirken.

Gegen eine solche Deutung der Rückenmarkslähmung spricht indessen schon der fortwährende Wechsel von enorm gesteigerter Erregbarkeit und

völliger Unerregbarkeit, wie er sich vor Eintritt der totalen Lähmung immer zwischen zwei Reizungen entwickelt. Wäre die Lähmung eine specifische Strychninwirkung, so würde man nicht recht verstehen, warum zwischen den Perioden der Lähmung immer wieder Momente höchster Erregbarkeit vorhanden sind. Man müsste denn annehmen, dass das Strychnin durch das Blut immer wieder zum Theil herausgespült werde, dass also auch nach totaler Lähmung die Wiederkehr der Erregbarkeit durch Anregung der Herzthätigkeit und durch Wiederherstellung der Circulation nur die Folge des Herauswaschens des Giftes durch das Blut sei. Allein das wäre kaum verständlich, da ja das Blut selbst Träger des Giftes ist. Immerhin glaubte ich den directen Beweis liefern zu müssen, dass die Lähmung keine specifische Strychninwirkung ist.

Ein Frosch wird in der gewöhnlichen Weise auf einer Korkplatte befestigt. Darauf wird ihm eine Canüle in die Aorta gebunden und das Blut durch eine stark strychninhaltige Kochsalzlösung verdrängt. Dann wird die Durchspülung unterbrochen. Wenige Secunden nach der Einspülung der Lösung treten bereits die tetanischen Krämpfe auf. Bald entwickeln sich die Lähmungserscheinungen in der typischen Weise, und schliesslich, nach etwa 10 bis 25 Minuten, hat der Frosch seine Reflexerregbarkeit vollkommen verloren. Nunmehr wird die Klemme, welche zur Unterbrechung der Durchspülung an den zuführenden Schlauch angelegt worden war, wieder geöffnet. Die gleiche strychninisirte Kochsalzlösung durchspült jetzt andauernd die Gefässe des Frosches wie vorher. Es dauert nicht lange, etwa 1 bis 2 Minuten, so stellt sich trotzdem die Reflexerregbarkeit wieder her, und zwar sofort und dauernd wieder in ihrer enormen Höhe, so dass ein leiser Berührungsreiz genügt, um heftige Zuckungen des ganzen Körpers hervorzurufen.

An eine Herausspülung des Giftes ist hier nicht zu denken, denn die in den Gefässen circulirende Flüssigkeit ist die Giftlösung selbst, die vorher die Vergiftungserscheinungen hervorgerufen hatte. Wäre die Lähmung eine specifische Wirkung des Strychnins, so könnte sie nicht durch neue Durchspülung mit derselben Giftlösung, die dem Rückenmark immer neue Giftmengen zuführt, wieder aufgehoben werden. Was verändert ist, ist nur die Circulation. Die Lähmung muss also auf die mangelnde Circulation bezogen werden. Sie ist lediglich eine asphyktische Lähmung. Als Probe darauf diene Folgendes.

Frösche, die mit ganz schwachen Strychnindosen vergiftet sind, werden nicht total gelähmt, sondern behalten dauernd von kurzen Pausen unterbrochen ihre hohe Reflexerregbarkeit. Dabei ist die Circulation dauernd erhalten. Ist die totale Lähmung bei starker Strychninvergiftung lediglich eine asphyktische, so muss sich dieselbe auch bei schwächster Strychnin-

vergiftung unter den gleichen charakteristischen Symptomen entwickeln, wenn man die Circulation nach dem Ausbruch der Krämpfe zum Stillstand bringt. Das ist thatsächlich der Fall.

Ein Frosch wird in schwach strychninisirtes Wasser gesetzt, bis er die ersten tetanischen Anfälle bekommt, dann sofort herausgenommen und auf einer Korkplatte befestigt. Darauf wird entweder das Herz abgeklemmt, bezw. abgeschnitten, oder noch besser, es wird das Blut durch Einspülung von physiologischer Kochsalzlösung in die Aorta verdrängt und die Circulation unterbrochen. Der Frosch zeigt zunächst noch tetanische Anfälle, die aber allmählich kürzer werden, in Einzelzuckungen übergehen und in immer längeren Pausen auftreten, bis endlich die Reflexerregbarkeit nach etwa 10 bis 25 Minuten völlig erloschen ist. Die Entwicklung der Lähmung hat dabei den typischen Verlauf. Wird jetzt nach Eintritt vollständiger Lähmung wieder von neuem eine Circulation mit physiologischer Kochsalzlösung in Gang gesetzt, so tritt wieder eine Erholung der Reflexerregbarkeit ein, aber trotz der sehr schwachen Vergiftung nur bis zu einem bestimmten Grade. Die leisesten Berührungen geben Einzelzuckungen am ganzen Körper, aber es kommt nicht mehr zur Entwicklung von tetanischen Anfällen. Schliesslich entwickelt sich von neuem eine Lähmung.

Aus allen diesen Versuchen geht zur Genüge hervor, dass die Lähmungserscheinungen des Rückenmarkes, die sich unter dem Einfluss des Strychnins entwickeln, nicht auf einer speci-fischen Wirkung des Strychnins auf die Elemente des Rückenmarkes beruhen. Die einzige Wirkung des Strychnins auf das Rückenmark ist die enorme Steigerung der Reflexerregbarkeit. Die Lähmung des Rückenmarkes entsteht lediglich als Folge einer unzureichenden Circulation.

III.

Wenn demnach die Lähmung des Rückenmarkes, wie sie sich bei starker Strychninvergiftung entwickelt, eine Folge der gestörten Circulationsverhältnisse ist, so entsteht jetzt die Frage, welche Momente sind dabei speciell betheiligt? Wirkt die Anhäufung der bei gesteigerter Thätigkeit in gesteigertem Maasse entstehenden Stoffwechselproducte der lebendigen Substanz lähmend oder ist es der Mangel an Stoffen, die zum Wiederersatz, zur Neubildung der lebendigen Substanz nothwendig sind? Ueber diese Frage muss eine experimentelle Entscheidung gebracht werden.

Bei einem Frosch, der mit einer starken Strychnindosis vergiftet worden ist, wird nach Eintritt der totalen Lähmung eine Canüle in die Aorta

gebunden und ein künstlicher Kreislauf hergestellt mit sauerstofffreier physiologischer Kochsalzlösung. Sofort fängt das Herz wieder an zu schlagen. Nach etwa 1 Minute kehrt die Reflexerregbarkeit zurück und zwar kommen Einzelzuckungen der Muskeln des ganzen Körpers vor, sowohl spontan, als auf schwache Berührungsreize hin. Dazwischen sind immer noch lange Pausen. Allmählich aber werden die Pausen kürzer. Während zuerst von ein und derselben Hautstelle nur immer je eine Zuckung auszulösen ist, werden jetzt mehrere Berührungsreize unmittelbar hinter einander wirksam. Schliesslich gelingt es sogar 7 bis 8 Zuckungen hinter einander durch ebensovielen Berührungen der gleichen Hautstelle hervorzurufen, bis wieder Unerregbarkeit eintritt und eine kurze Erholungspause nöthig wird. Allein zur Entwicklung eines tetanischen oder auch nur eines unvollkommenen tetanischen Anfalles kommt es nicht wieder. Vielmehr wird nach etwa 15 bis 30 Minuten die Lähmung wieder stärker, die zur Erholung nöthigen Pausen werden länger und es ist nur jedesmal eine einzige Berührung wirksam. Bald reagirt der Frosch überhaupt nur noch einmal innerhalb langer Pausen. Welche Hautstelle man auch berühren mag, in der Pause bleibt die Berührung völlig unwirksam. Erst nach langer Erholung kommt noch einmal bei Berührung eine kurze Zuckung zu Stande und schliesslich ist wieder vollständige Lähmung eingetreten. Nach einer Durchspüldauer von 30 bis 45 Minuten ist jede Reflexerregbarkeit wieder erloschen. Uebrigens sei gleich hier bemerkt, dass die Zeitwerthe bei verschiedenen Individuen ausserordentlich stark variiren. Es lassen sich weder für diesen noch für die folgenden Versuche allgemeingültige Zeitangaben machen.

Aus dem eben geschilderten Versuche geht also hervor, dass die Lähmung wenigstens zum Theil bedingt ist durch die Anhäufung gewisser Stoffwechselproducte der lebendigen Substanz, denn sie kann durch Ausspülung mit einer indifferenten Lösung bis zu einem bestimmten Grade wieder rückgängig gemacht werden. Allein es lässt sich gegen den Versuch noch ein Einwand machen. Der Frosch liegt an der Luft, und wenn auch das Diffusionsvermögen des Sauerstoffs gegen Wasser, wie Hoppe-Seyler gezeigt hat, ein äusserst geringes ist, so wäre doch vielleicht daran zu denken, dass durch die Herstellung einer künstlichen Circulation immerhin eine geringe Menge von Sauerstoff von Seiten der Haut aufgenommen worden sei, ausreichend, um bis zu einem bestimmten Grade Erholung zu erzeugen.

Derselbe Versuch wie vorher wird daher, um diesen Einwand zu beseitigen, in der Weise modificirt, dass der Frosch selbst während der künstlichen Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung unter sauerstofffreiem Wasser liegt, so dass er nicht mit der äusseren Luft in Berührung

kommt. Der Erfolg bleibt derselbe. Obwohl dem Frosch keine Spur von Sauerstoff oder Nährstoffen zugeführt wird, erholt er sich nach vollständiger Lähmung doch in Folge der Auswaschung bis zu einem bestimmten Grade.

Der Einwand, dass es sich bei der Durchspülung um eine Auswaschung des Giftes aus dem Rückenmark handeln könne, wird im Hinblick auf das in der Versuchsreihe II Gesagte ohne weiteres hinfällig und kann auch hier noch dadurch abgewiesen werden, dass auch bei starkem Zusatz von Strychnin zur Durchspülungsflüssigkeit, noch ebenfalls eine Erholung bis zum gleichen Grade erfolgt.

Es ist nach alledem unzweifelhaft, dass die Lähmung des Rückenmarkes bis zu einem bestimmten Grade eine Folge der Anhäufung von Stoffwechselproducten ist, die bei der enorm gesteigerten Thätigkeit in grosser Menge entstehen und durch die gestörte Circulation nicht mehr in genügendem Maasse fortgeschafft werden können.

IV.

Da die Versuche der Durchspülung total gelähmter Frösche mit sauerstofffreier Kochsalzlösung stets nur eine Erholung bis zu einem gewissen Grade zeigen, niemals eine völlige Erholung bis zur Wiederkehr tetanischer Krämpfe, und da die Controlversuche mit Aethernarkose der Nerven beweisen, dass es sich dabei nicht um eine Ermüdung der Muskeln handeln kann, so liegt von vornherein schon die Annahme nahe, dass eine zweite Componente der Lähmung in dem Verbrauch von Stoffen, die zur Unterhaltung der Erregbarkeit nothwendig sind, zu suchen sein wird. Die folgenden Versuche werden den experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme liefern.

Zwei gleichgrosse Frösche von gleichem Geschlecht und gleichem Ernährungszustande werden in strychninisiertes Wasser gesetzt, bis die ersten deutlichen Vergiftungserscheinungen eintreten. Dann werden beide sofort herausgenommen. Der eine wird intact gelassen und in einer flachen Schale, deren Boden mit Wasser benetzt ist, aufbewahrt. Der andere wird folgendem Versuch unterworfen. Nach den ersten langdauernden tetanischen Anfällen sind längere Pausen eingetreten, die mit immer kürzer werdenden Tetanis wechseln. Je länger die Pause ist, während welcher der Frosch in Ruhe gelassen wird, um so länger und stärker ist auch der nächstfolgende tetanische Anfall. Dieser Zustand bleibt schliesslich stationär. Nachdem dies eingetreten ist, wird dem Frosche eine Canüle in die Aorta

gebunden und sein Blut durch sauerstofffreie Kochsalzlösung verdrängt. Während der ganzen Dauer der Durchspülung liegt der Frosch unter sauerstofffreiem Wasser. Dabei zeigt sich nach Beginn der Durchspülung zunächst kaum eine Veränderung im Verhalten des Frosches. Jedenfalls tritt keine Verlängerung der Dauer oder Steigerung der Intensität der tetanischen Anfälle und ebenso keine Verkürzung der Pausen auf. Dagegen entwickelt sich bald das entgegengesetzte Verhältniss. Die tetanischen Anfälle werden kürzer und bald erfolgen bei Berührungen der Haut nur noch einzelne Zuckungen. Dann werden auch die Pausen der Unerregbarkeit länger und die Lähmung nimmt nun ihren typischen Verlauf mit allen ihren charakteristischen Symptomen, bis sie schliesslich in vollkommene Unerregbarkeit endigt. Die eventuelle Annahme, dass bei der sehr schwachen Vergiftung das Strychnin in Folge der andauernden Durchspülung aus dem Rückenmark herausgewaschen und dass die Abnahme der Erregbarkeit auf die blosse Herausspülung des Giftes zurückzuführen sei, wird dadurch sofort widerlegt, dass überhaupt alle Reflexe an dem Thier erloschen sind, und dass bei erneuter Einspülung von Strychnin durch die Aorta keine Wiederkehr der Reflexerregbarkeit mehr zu erzielen ist. Uebrigens geht aus den verschiedensten Erfahrungen ganz zweifellos hervor, dass das Strychnin in den betreffenden Elementen des Rückenmarks ungemein fest gehalten wird. Während der ganzen Dauer des Versuches hat sich der Zustand des zweiten Frosches, der intact geblieben war, nicht verändert und verändert sich auch bei geringer Sorge für das Thier während der nächsten Tage nicht. Der Frosch liegt bewegungslos mit ausgestreckten Extremitäten, zeigt deutlichen Herzschlag und ebenso auch Athembewegungen, die nur durch die tetanischen Anfälle, in welche das Thier bei der leisesten Berührung oder Erschütterung geräth, unterbrochen werden, kurz er zeigt das bekannte Verhalten schwach strychninisirter Frösche, die dauernd am Leben bleiben.

Der Versuch lehrt, dass die Lähmung beim Salzfrosch mit künstlichem Kreislauf allein nur eine Folge des Mangels an solchen Stoffen ist, die zur Erhaltung der Erregbarkeit für die lebendige Substanz der Neurone unentbehrlich sind, nicht dagegen eine Folge der Anhäufung von schädlichen Stoffwechselproducten, denn diese werden bei der Durchspülung dauernd herausgewaschen. Dass das richtig ist, darauf kann die Probe gemacht werden in folgender Weise. Wenn die Lähmung durch Verbrauch lebendiger Substanz aus Mangel an Ersatzmaterial zu Stande kommt, dann muss ein Frosch, der vor der Vergiftung in diesen Zustand des Mangels versetzt worden ist, nach der Vergiftung geringere Vergiftungserscheinungen zeigen als ein normaler und die Vergiftungserscheinungen müssen gleich mit einem Stadium beginnen, das bei einem normalen Strychninfrosch erst zu einem späteren

Zeitpunkt der Symptomenentwicklung auftritt. Der folgende Versuch zeigt das verlangte Verhalten.

Einem normalen Frosch wird eine Canüle in die Aorta gebunden und alles Blut durch physiologische Kochsalzlösung, die keinen Sauerstoff enthält, verdrängt, bis die aus dem Herzen abfliessende Flüssigkeit vollkommen klar ist. Der Frosch liegt dabei in sauerstofffreiem Wasser. Dann wird die künstliche Circulation für $\frac{3}{4}$ Stunde bis 1 Stunde unterbrochen. Innerhalb dieser Zeit entwickeln sich die gewöhnlichen Erscheinungen der Asphyxie. Schliesslich sind durch Kneifen der Zehen oder der Haut nur noch innerhalb ganz langer Pausen kurze Reflexe zu erzielen. Ehe die Reflexerregbarkeit vollständig erloschen ist, wird die künstliche Durchspülung wieder in Gang gesetzt und nachdem diese einige Minuten gedauert hat, werden zugleich mit der Kochsalzlösung einige Zehntel Cubikcentimeter einer schwachen Strychninlösung eingespült. Dann wird die künstliche Durchströmung wieder unterbrochen. Nach wenigen Secunden ist die Strychninwirkung bereits da. Die Reflexerregbarkeit ist enorm gesteigert und es erfolgt eine Anzahl von schnell aufeinander folgenden intermittirenden Zuckungen. Bei Berührung der Haut treten ebenfalls Reihen von schnell aufeinander folgenden Zuckungen ein, aber dann folgen sofort Unerregbarkeitspausen. Zur Entwicklung eines tetanischen Anfalles kommt es nicht. Vielmehr werden sehr bald die Zuckungsreihen kürzer und die Pausen länger. Nach wenigen Minuten sind durch Berührung der Haut bloss noch einzelne Zuckungen zu erzielen. Schliesslich gelingt es überhaupt nicht mehr, Reflexbewegungen hervorzurufen. Die Zeit von der Injection des Giftes bis zum Eintritt der vollständigen Lähmung beträgt etwa 4 bis 6 Minuten.

Der Versuch zeigt also in der That, dass bei der Vergiftung eines stark erschöpften Frosches mit Strychnin das erste Stadium der Vergiftungserscheinungen, das Stadium der tetanischen Anfälle gar nicht mehr zum Ausdruck kommt, dass vielmehr die Vergiftungserscheinungen bereits mit den für das Lähmungsstadium charakteristischen Symptomen beginnen und sich in der kürzesten Zeit bis zur totalen Lähmung entwickeln.

Aus diesen Thatsachen geht mit Sicherheit hervor, dass an der asphyktischen Lähmung des Rückenmarkes ganz wesentlich betheiligt ist der Verbrauch und der mangelnde Ersatz von solchen Stoffen, die zur Erhaltung des Stoffwechsels der lebendigen Substanz in den Neuronen unbedingt erforderlich sind. Die asphyktische Lähmung des Rückenmarkes resultirt also aus zwei verschiedenen Componenten, aus der Anhäufung von schädlichen Stoffwechselproducten einerseits und aus dem Verbrauch und Mangel an Ersatzstoffen andererseits.

V.

Es handelt sich nun darum, beide Gruppen von Stoffen etwas genauer zu bestimmen. Was zunächst die Anhäufung der schädlichen Stoffwechselproducte betrifft, so liegt am nächsten der Gedanke an Kohlensäure, die ja zweifellos in grösseren Mengen von den arbeitenden Neuronen producirt werden und sich bei der Stagnation des Kreislaufes im Centralnervensystem anhäufen muss. Ich möchte in dieser Hinsicht einige Versuche anführen, die Hr. Winterstein im hiesigen Laboratorium angestellt hat und über die er selbst noch eingehender berichten wird.

Zunächst erscheint es als der einfachste Weg, um die lähmende Wirkung der Kohlensäure zu prüfen, wenn man mit Kohlensäure geschütteltes Blut durch die Gefässe des Thieres spült. Allein es zeigt sich bald, dass dabei selbst nach sehr langer Durchspülung keine Lähmung des schwach strychninisirten Frosches eintritt. Das liegt jedenfalls daran, dass die Kohlensäure vom Blut beim Schütteln nicht in genügender Menge aufgenommen wird, so dass der Partiardruck der Kohlensäure in den Neuronen bei fortdauernder Durchströmung keinen genügend hohen Werth erreichen kann. Dagegen dürfte bei stagnirender Circulation und angestrenzter Thätigkeit der Zellen der Partiardruck der Kohlensäure in den Neuronen des Rückenmarkes bedeutend höhere Werthe erreichen. Die Kohlensäure muss sich unter diesen Bedingungen in ganz beträchtlichem Maasse in der lebendigen Substanz und ihrer Umgebung anhäufen. Um die lähmende Wirkung der Kohlensäure zu prüfen, ist es daher nöthig, auch den Partiardruck der Kohlensäure in der lebendigen Substanz der Neurone viel höher zu machen, als es bei Durchspülung mit kohlensäurehaltigem Blut der Fall ist. Hr. Winterstein hat das dadurch erreicht, dass er die Thiere in eine Atmosphäre von reiner Kohlensäure oder von einem Gemisch von 20 Procent Sauerstoff und 80 Procent Kohlensäure brachte, wie es der folgende Versuch zeigt.

Ein Frosch wird schwach mit Strychnin vergiftet und sofort unter eine über Wasser stehende Glasglocke mit einer Kohlensäure-Atmosphäre gebracht. Da in dieser Atmosphäre eine Abgabe von Kohlensäure durch die Athmung nicht möglich ist, muss sich die von den Gewebezellen producirte Kohlensäure im Blute und in den Geweben mehr und mehr anhäufen und zwar in um so höherem Maasse im Centralnervensystem, als ja die Erregbarkeit und damit auch der Stoffumsatz im Centralnervensystem durch das Strychnin beträchtlich gesteigert ist. Diese Anhäufung der Kohlensäure genügt nun in der That, um das Thier sehr schnell zu lähmen. Es kommt meistens gar nicht erst zum Ausbruch der Strychninkrämpfe, die Lähmung ist schon vorher vollkommen, die Reflexerregbarkeit auch für

starkes Drücken oder Kneifen erloschen. Nimmt man den Frosch dann nach Eintritt der vollkommenen Lähmung, nachdem er noch einige Zeit in der Kohlensäureatmosphäre verweilt hat, heraus und bringt ihn in eine Atmosphäre von reinem Wasserstoff, ohne Beimischung von Luft oder Sauerstoff, so erholt sich der Frosch alsbald und bekommt nunmehr erst seine tetanischen Krämpfe, ein Beweis also, dass die Lähmung allein durch Kohlensäureanhäufung und nicht durch Sauerstoffmangel hervorgerufen worden war.

Es ist also kein Zweifel, dass die Kohlensäure in der Menge, wie sie sich bei Verhinderung der Kohlensäureabgabe von Seiten des Blutes in den Neuronen des Rückenmarkes und ihrer Umgebung anhäuft, eine lähmende Wirkung erzeugt.

Ob ausser der Kohlensäure, wie es vom Muskel bekannt ist, noch andere „Ermüdungsstoffe“ an der Lähmung beteiligt sind, muss vorläufig unentschieden bleiben.

VI.

Die analoge Frage nach der speciellen Natur der in Betracht kommenden Stoffe, wie sie für die lähmenden Stoffwechselproducte eben erörtert wurde, erhebt sich aber auch für die Ersatzstoffe, deren Mangel zur Lähmung führt. Hier liegt der Gedanke an Sauerstoff am nächsten. Den in dieser Hinsicht angestellten Versuchen liegt das Princip zu Grunde, die Neurone arbeiten zu lassen, ohne ihnen Sauerstoff zum Ersatz zuzuführen.

Bei einem Frosch wird alles Blut durch Ausspülen mit einer sauerstofffreien Kochsalzlösung verdrängt, während derselbe in sauerstofffreiem Wasser liegt. Dann wird die Circulation für etwa eine Stunde unterbrochen, bis nur noch in ganz langen Pausen schwache Reflexbewegungen durch Kneifen der Zehen zu erzielen sind. Dann werden zwei Zehntel Cubikcentimeter einer schwachen Strychninlösung durch die Aorta eingeführt. Nach einigen Secunden treten die Vergiftungserscheinungen auf. Zuerst Reihen von schnell auf einander folgenden Zuckungen ohne tetanischen Charakter, dann in immer länger werdenden Pausen nur noch Einzelzuckungen und nach 4 bis 5 Minuten ist durch Berühren der Haut auch trotz längster Erholung kein Reflex mehr zu erzielen. Nunmehr wird die Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung für 1 bis 2 Minuten wieder in Gang gesetzt. Die Reflexe kehren wieder und zwar sowohl spontane Einzelzuckungen wie auch Zuckungen nach Berührung, die wenn auch verhältnismässig kräftig, doch an Zahl sehr gering sind und sehr bald wieder durch lange Unerregbarkeitspausen unterbrochen werden. Schliesslich werden die Reflexe auch bei Berührung wieder sehr schwach und nach 5 Minuten

ist die Erregbarkeit wieder vollkommen erloschen. Wird jetzt die Durchspülung wieder von Neuem für 1 bis 2 Minuten aufgenommen, so tritt nochmals eine wenn auch schwächere Erholung ein und so fort mehrere Male, je nach der individuellen Beschaffenheit des Thieres öfter oder seltener. Die Durchspülungen werden aber immer unwirksamer und nach einigen Wiederholungen tritt keine Erholung mehr ein, so lange man auch den Frosch durchströmt. Der Sauerstoffvorrath der Neurone ist verbraucht. Jetzt wird statt der sauerstofffreien Kochsalzlösung defibrinirtes Ochsenblut, das vorher mit Luft geschüttelt und arteriell gemacht war, 1 Minute lang durchgespült. Nach 1 bis 2 Minuten erfolgt plötzlich wieder spontan eine heftige Einzelzuckung. Bald darauf entsteht spontan eine ganze Reihe von schnell auf einander folgenden Einzelzuckungen. Die Reflexerregbarkeit für Berührungsreize ist an den Extremitäten und am Rumpf zunächst noch nicht wieder zurückgekehrt, sondern nur für Berührungen des Kopfes, besonders der Kehle. Von hier aus sind durch schwache Berührungen die heftigsten Reflexzuckungen und längere Reihen von solchen zu erzielen. Nach etwa 5 Minuten werden die Reflexe wieder schwächer, die Pausen länger. Die Blutdurchspülung wird deshalb wieder für 1 Minute in Gang gesetzt. Alsbald erholt sich der Frosch noch weiter. Es treten jetzt wahre vollkommene Tetani auf, wie sie im Beginn der Vergiftung nicht vorhanden waren, Tetani von 5 bis 8 Secunden Dauer und, wie der Widerstand zeigt, den der Finger findet, von ganz ausserordentlicher Stärke. Die Reflexerregbarkeit für Berührungsreize kehrt jetzt auch in den Vorderextremitäten wieder, dann im Rumpf und den Oberschenkeln und erst nach längerer Zeit auch in den Zehen der Hinterextremitäten. Die tetanischen Anfälle werden immer häufiger und länger. Nach einiger Zeit aber nehmen sie wieder intermittirenden Charakter an und es treten wieder längere Pausen auf, in denen das Thier unerregbar ist. Wiederum wird 1 Minute lang Blut durchgespült. Das Thier erholt sich vollständig. Lange, heftige tetanische Anfälle wechseln mit kurzen Pausen. Erst jetzt erreichen die Strychninkrämpfe ihren Höhepunkt. Von allen Stellen des Körpers her liefert die leiseste Berührung heftige Reflexkrämpfe. Sobald wieder ein Nachlassen der Erscheinungen eintritt, braucht nur die Blutdurchströmung wieder für 1 bis 2 Minuten in Gang gesetzt zu werden und das Thier erholt sich sofort wieder bis zum Gipfel seiner enormen Reflexerregbarkeit und seiner tetanischen Anfälle. In dieser Weise kann der Versuch stundenlang fortgesetzt werden. Ich habe fast den Eindruck gewonnen, als müsste es möglich sein, einen Frosch, dessen Blut in geeigneter Weise vollständig durch Ochsenblut ersetzt ist, dauernd am Leben zu erhalten.

Aus diesem Versuch geht hervor, dass nach vollständiger Erschöpfung alles Reservematerials in den Neuronen die Erregbarkeit durch Zufuhr von

neuem Ersatzmaterial wieder hergestellt werden kann. Es sei übrigens noch bemerkt, dass der eben geschilderte Versuch in gleicher Weise gelingt, wenn der Frosch mit den grössten Strychningaben vergiftet war, ein neuer Beweis dafür, dass das Strychnin auch in stärkster Dosirung auf das Rückenmark selbst nur seine bekannte erregbarkeitssteigernde Wirkung erzeugt.

Allein es ist aus dem obigen Versuch noch nicht zu entnehmen, ob speciell der Sauerstoff der Stoff ist, der die Erregbarkeit wieder herstellt, denn im Blut sind ja noch grosse Mengen von anderem Nährmaterial enthalten. Um die Rolle des Sauerstoffs näher zu fixiren, dienen folgende Versuche.

Ein Frosch wird in derselben Weise behandelt wie eben geschildert, nur wird er, nachdem auch die Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung keine Erholung mehr zu erzielen im Stande ist, statt mit arteriellem Ochsenblut mit Pferdeblutserum durchströmt, das vorher in sorgfältigster Weise entgast worden war. Der Erfolg ist kein anderer als bei Durchströmung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung. Eine Erholung ist nicht zu bemerken.

Es ist also zweifellos die Zufuhr von Sauerstoff, welche die erschöpfte Erregbarkeit wieder herstellt.

Wenn das richtig ist, und wenn die Wiederherstellung der Erregbarkeit in weitem Maasse unabhängig ist von der Zufuhr anderen Nährmaterials, dann muss auch eine Durchströmung mit sauerstoffreicher Kochsalzlösung eine Wiederherstellung der erloschenen Erregbarkeit erzielen. Das ist in der That der Fall.

Ein Frosch wird in der oben angegebenen Weise behandelt. Nachdem die Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung ihre erholende Wirkung vollkommen verloren hat, wird statt der sauerstofffreien eine mit reinem Sauerstoff längere Zeit geschüttelte und unter einer Sauerstoffatmosphäre stehende Kochsalzlösung 1 Minute lang hindurchgespült. 1 Minute später treten bereits wieder spontan starke Einzelzuckungen auf. Nachdem wieder 1 Minute durchspült ist, ruft jede Berührung der Kopfhaut schon wieder Reihen von heftigen Einzelzuckungen im ganzen Körper hervor. Allmählich kehrt auch bei wiederholten Durchspülungen die Reflexerregbarkeit für Berührung der vorderen und zuletzt der hinteren Extremitäten wieder. Es stellen sich unvollkommene Tetani ein von 10 bis 15 Zuckungen, die immer mehr den Charakter wahrer tetanischer Anfälle annehmen. Der Frosch bekommt jetzt erst die eigentlichen Krämpfe, die im Beginn der Vergiftung in Folge der lange dauernden Asphyxie ausgeblieben waren. Bleibt die künstliche Circulation eine Zeit lang unterbrochen, so werden die Anfälle kürzer, gehen in Einzelzuckungen über, die durch Unerregbarkeitspausen

von einander getrennt sind, und hören schliesslich ganz auf. Eine minutenlange Durchspülung mit sauerstoffhaltiger Kochsalzlösung genügt aber jedesmal, um von neuem die Erregbarkeit und Krämpfe von tetanischem Charakter wieder herzustellen. Dies Verhalten bleibt stundenlang bestehen. Allmählich indessen wird die durch künstliche Circulation erzielte Erholung immer schwächer und schliesslich bleibt der Frosch unerregbar.

Diese Versuchsreihen zeigen, dass wenn die Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung ihre erholende Wirkung allmählich ganz verloren hat, durch Zufuhr von Sauerstoff die erloschene Erregbarkeit in vollem Maasse wieder hergestellt werden kann, während die erholende Wirkung des Auswaschens mit sauerstofffreier Kochsalzlösung vorher nie eine vollkommene ist, sondern immer nur einen gewissen Grad erreicht.

VII.

Zum Schluss soll noch einmal auf eine Erscheinung hingewiesen werden, die ich bereits früher¹ erwähnt und auch im Vorhergehenden schon berührt, und die ich bei allen Versuchen immer wieder beobachtet habe.

Wenn die asphyktische Lähmung strychninisirter Frösche einen bestimmten Grad erreicht hat, so dass die totale Unerregbarkeit für Hautreize beginnt, so findet man immer, dass zuerst die Hautreize an den Zehen und Unterschenkeln der hinteren Extremitäten unwirksam werden, während sie noch an allen übrigen Stellen des Körpers wirken und heftige Reflexbewegungen des ganzen Körpers, besonders auch noch der Zehen und Unterschenkel der hinteren Extremitäten hervorrufen. Darauf erlischt die Erregbarkeit für Hautreize an den Oberschenkeln und der Analgegend, erst später auch für Hautreize an den Armen. Zuletzt ist nur noch durch Reizung des Kopfes und der Kehlgegend ein Reflexerfolg zu erzielen, aber immer für den ganzen Körper, auch für die Zehenmuskeln der hinteren Extremitäten. Diese Reihenfolge ist ganz typisch. Es variirt zwar in den einzelnen Versuchen die Zeit, welche zwischen dem Erlöschen der Reflexerregbarkeit von den einzelnen Hautgebieten her liegt, indem sich die totale Lähmung einmal schnell, das andere Mal ganz allmählich entwickelt; die charakteristische Aufeinanderfolge aber bleibt immer dieselbe.

Dem entspricht umgekehrt wieder die Rückkehr der Hauterregbarkeit in den einzelnen Körpertheilen bei der Erholung. Wenn die Lähmung total und langdauernd gewesen ist, und der Frosch wird zur Erholung mit arteriellem Ochsenblut durchströmt, so kehrt die Erregbarkeit zuerst

¹ A. a. O. *Dies Archiv.* 1900. Physiol. Abthlg. S. 393.

für Hautreize des Kopfes wieder, später erst für Reizung der vorderen Extremitäten und des Rumpfes, dann der Analgegend und der Oberschenkel und zuletzt erst der Unterschenkel und Zehen. Zwischen dem Beginn der Rückkehr und der vollendeten Wiederherstellung der Hauterregbarkeit kann ebenfalls der Zeitraum sehr variiren. Zuweilen beträgt er kaum einige Minuten, zuweilen, besonders nach langdauernden Lähmungen, länger als $\frac{1}{4}$ Stunde.

Wodurch diese Reihenfolge im Eintritt der Lähmung und in der Rückkehr der Erregbarkeit bedingt ist, mag ich hier nicht entscheiden.

Es geht aber aus der Thatsache, dass Hautreize von den Armen an abwärts unwirksam sein können, während gleichzeitig von der Kopfregion her noch Reflexzuckungen im ganzen Körper bis zu den Zehen der Hinterextremitäten hervorgerufen werden können, hervor, dass bei einem unter dem Einfluss der Strychninwirkung ermüdeten Frosch die sensiblen Elemente des Rückenmarkes eher gelähmt werden, als die motorischen Neurone der Vorderhörner.

Ermüdung und Erschöpfung.

Unter normalen Verhältnissen, bei ungestörter ruhiger Thätigkeit halten sich die beiden Phasen des Stoffwechsels in den Neuronen das Gleichgewicht. Es wird ebensoviel lebendige Substanz gebildet, wie zerfällt. Der Blutstrom sorgt für Zufuhr des Assimilationsmaterials und für Abfuhr der Dissimilationsproducte. Anders wird das Verhältniss bei angestrenzter Thätigkeit. Das Stoffwechselgleichgewicht wird gestört, der Zerfall wird grösser als die Neubildung. Die Dissimilationsproducte werden in grösserer Menge gebildet und nicht so schnell fortgeschafft wie bei ruhiger Thätigkeit. Die Assimilation kann nicht gleichen Schritt halten mit der Dissimilation. Ist die Anstrengung nur kurz, so stellt sich durch Selbststeuerung des Stoffwechsels sehr bald wieder das Stoffwechselgleichgewicht her. Die Dissimilation sinkt, die angehäuften Dissimilationsproducte werden vom Blutstrom fortgespült und die Assimilation bleibt erhöht, bis wieder der alte Gleichgewichtszustand der lebendigen Substanz erreicht ist. Ist dagegen die Anstrengung eine dauernde, so erreichen die Störungen des Stoffwechsels einen immer höheren Grad. Welche Veränderungen sich dabei in den Neuronen entwickeln, das zeigt uns die dauernde Steigerung ihrer Thätigkeit durch Strychnin bei Stagnation der Circulation und Entziehung des Ersatzmaterials. Sind diese drei Bedingungen erfüllt, so haben wir Neurone, die gewissermaassen von ihrer Umgebung isolirt sind und dabei

angestrengt arbeiten müssen. Wir können also die Veränderungen, die sich bei der Arbeit an ihnen vollziehen, im Speciellen studiren und durch geeignete Gestaltung der äusseren Lebensbedingungen eingehender analysiren. Das ist in den vorstehenden Versuchen geschehen. Fassen wir nunmehr das Ergebniss derselben zusammen, so gewinnen wir folgendes Bild von den Vorgängen in den Neuronen bei angestregneter Thätigkeit derselben.

Je länger die Ganglienzelle arbeitet, um so mehr entwickeln sich Lähmungserscheinungen, die speciell im vorliegenden Falle unter der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Strychnins und der mangelnden Circulation einen sehr charakteristischen Verlauf nehmen, indem sie sich in immer länger werdenden Pausen von völliger Unerregbarkeit äussern. In diesen Pausen erholt sich die Ganglienzelle auch ohne Zufuhr von Ersatzmaterial durch das umgebende Medium immer wieder und gewinnt unter dem Einfluss des Strychnins auch stets wieder die enorme Höhe der Erregbarkeit, die dieses Gift erzeugt. Die Erholung nach den einzelnen Entladungen wird schliesslich immer schwerer und erfolgt immer langsamer, d. h. die Pausen werden immer anhaltender bis endlich überhaupt keine Erholung mehr eintritt. Jetzt ist völlige Unerregbarkeit da.

Wie die Versuche gezeigt haben, beruhen diese Lähmungserscheinungen auf zwei ganz verschiedenartigen Ursachen, die beide in demselben Sinne wirken. Die eine ist die Anhäufung von lähmend wirkenden Zersetzungsproducten der lebendigen Substanz, wie Kohlensäure, die andere der Mangel an Ersatzmaterial und zwar zunächst allein an Sauerstoff. Beide Ursachen erreichen unter den gegebenen Bedingungen, speciell bei mangelnder Circulation den Höhepunkt ihrer Wirkung zu verschiedenen Zeiten. Die Anhäufung der Zersetzungsproducte bewirkt schon eine vollständige Lähmung, ehe noch das Reservematerial der Zelle an Sauerstoff vollständig erschöpft ist. Die Ganglienzelle vergiftet sich selbst, ehe sie an Mangel zu Grunde geht.

Allein bei künstlicher Durchströmung des Thieres mit sauerstofffreier Kochsalzlösung kommt es nicht oder wenigstens nicht in genügendem Maasse zur Anhäufung von lähmenden Stoffwechselproducten. Dennoch ist der Verlauf der Erscheinungen hier genau derselbe. Es wirkt also der Sauerstoffmangel in ganz der gleichen Weise lähmend, nur tritt die definitive Lähmung hier erst etwas später ein. Aus der Thatsache, dass die Ganglienzelle trotz der vollständig fehlenden Sauerstoffzufuhr von aussen sich in den Pausen immer wieder erholt und wieder neuer Entladungen fähig wird, geht ferner hervor, dass sie in sich selbst einen grösseren Reservevorrath von Sauerstoff enthält, jedenfalls in chemisch gebundener Form, der nur allmählich erschöpft wird. Beim Kaltblüter dauert es sehr lange bis dieser Vorrath erschöpft ist. Beim Warmblüter tritt dieser Zeitpunkt sehr bald ein, wie mir

Versuche am Kaninchen mit reiner Wasserstoffathmung für die Ganglienzellen des Herzvagus-Centrums und der motorischen Centra der Medulla oblongata gezeigt haben. Es liegt das offenbar hauptsächlich an dem viel intensiveren Stoffwechsel, den die Zellen des hochtemperirten Warmblüterkörpers haben.

Von der Zufuhr kohlenstoffhaltiger Nahrung ist die Ganglienzelle noch viel unabhängiger als von der Zufuhr des Sauerstoffs. Sie muss also von diesem Material einen noch weiter reichenden Vorrath in sich bergen.

Bei der sehr langen Dauer endlich, welche die arbeitende Ganglienzelle allein bei Zufuhr von Sauerstoff aushalten kann, ist es zweifelhaft, ob es möglich sein wird, den Zeitpunkt der Erschöpfung an kohlenstoffhaltigem Material durch entsprechende Erholungsversuche zu fixiren. Sollte das gelingen, so würde die Frage entstehen, ob die Ganglienzelle nicht in noch viel höherem Maasse unabhängig wäre von der Zufuhr stickstoffhaltiger Verbindungen. Unter der Annahme, dass die wesentlichen Bestandtheile der lebendigen Substanz labile Biogenmolecüle sind, die bei der Thätigkeit nur gewisse stickstofffreie Gruppen durch Dissociation abgeben, um sich in ihrem stickstoffhaltigen Hauptcomplex wieder zu regeneriren,¹ würde die letztere Möglichkeit eine grosse Wahrscheinlichkeit besitzen. Die Ganglienzelle könnte dann wie der Muskel lange Zeit mit ihrem eigenen Stickstoff arbeiten, ohne von aussen neues stickstoffhaltiges Material zu beziehen.

Die Ermüdungserscheinungen sind bisher in der Physiologie eingehender nur am Muskel untersucht worden. Die physiologische Untersuchung der Ermüdung des Centralnervensystemes und seiner Elemente war trotz des viel weiter gehenden Interesses dieser Erscheinungen bis jetzt noch nicht in Angriff genommen. Die vorstehenden Versuche haben gezeigt, dass die Ermüdungserscheinungen des Neurons eine weitgehende Analogie bieten mit den Erscheinungen, die uns durch die Arbeiten von Ranke, Kronecker, Mosso, Richet, Joteyko und vielen anderen vom Muskel her bekannt geworden sind. Vor allem hat sich gezeigt, dass auch die Lähmung des Neurons durch angestrengte und andauernde Arbeit sich aus denselben beiden Componenten zusammensetzt, wie die Lähmung des Muskels, aus der Anhäufung von Stoffwechselproducten und dem Verbrauch von Material bei ungenügendem Ersatz. Ich möchte, um diese beiden ganz verschiedenen Momente auch in der Bezeichnungsweise von einander zu unterscheiden, wie ich es bereits in der ersten Auflage meiner „Allgemeinen Physiologie“² gethan habe, mit „Ermüdung“ nur die Lähmung durch die Stoffwechselproducte, die Lähmung durch Materialmangel dagegen mit „Erschöpfung“ bezeichnen.

¹ Vgl. weiter unten.

² Verworn, *Allgemeine Physiologie*. Jena 1895. 1. Aufl. S. 455.

Das Zustandekommen einer Lähmung bezw. die Abnahme der Erregbarkeit durch Erschöpfung ist ohne weiteres verständlich. Bei andauernder Thätigkeit und Mangel an Ersatzmaterial muss ja die zersetzliche Substanz in der Zelle allmählich abnehmen. Die vorhandene Menge zerfällt und kann in Folge des Zurückbleibens der Assimilation nicht mehr ersetzt werden. Wir haben also primär assimilatorische Lähmung und in Folge dessen secundär auch dissimilatorische Unerregbarkeit.

Etwas weniger klar liegen auf den ersten Blick die Verhältnisse bei der Ermüdung. Es fragt sich hier, wodurch und auf welche Weise die Anhäufung der Stoffwechselproducte auf den Stoffwechsel selbst lähmend wirkt. Kommt hier die Lähmung primär auch durch Verhinderung der assimilatorischen oder durch Verhinderung der dissimilatorischen Phase des Stoffwechsels zu Stande? Auf diese Frage geben die oben unter der Reihe V angeführten Versuche von Hrn. Winterstein Auskunft. Ein Frosch, der mit Strychnin vergiftet ist und unmittelbar nach der Vergiftung in eine Kohlensäure-Atmosphäre gebracht wird, wird hier gelähmt und es kommt bei ihm nicht zum Ausbruch der Krämpfe. Reize, die auf seine Haut einwirken, bleiben erfolglos. Sobald der Frosch indessen in eine Wasserstoffatmosphäre kommt, treten auch die Strychninkrämpfe ein. Ebenso verliert ein Frosch, der nach Ausbruch der Strychninkrämpfe in eine Kohlensäureatmosphäre gesetzt wird, allmählich seine Krampfanfälle und bekommt sie erst wieder nach Ueberführung in atmosphärische Luft. Die Unerregbarkeit, die sich unter dem Einfluss der Kohlensäure entwickelt, beruht also primär auf einer Lähmung der dissimilatorischen Phase des Stoffwechsels. Die Ganglienzellen können sich nicht entladen, obwohl sie nicht erschöpft sind und dissimilationsfähiges Material in grosser Menge enthalten. Die Kohlensäure hindert ihre Entladung, ihre Dissimilation. Diese primäre Lähmung der Dissimilation muss natürlich secundär auch ein Sinken der Assimilation im Gefolge haben, denn wenn keine lebendige Substanz zerfällt, hört auch in Folge der Selbststeuerung des Stoffwechsels die Neubildung lebendiger Substanz auf. Wie man sich die Lähmung der Dissimilation, die Verhinderung der Entladung des Neurons durch die Kohlensäure denken kann, darüber möchte ich nur eine Vermuthung äussern. Es liegt nahe anzunehmen, dass es sich hier um eine einfache Folge chemischer Massenwirkung handelt. Weil die Tension der Kohlensäure in der Umgebung der Molecüle, die durch ihren Zerfall Kohlensäure liefern, immer grösser wird, wird die Möglichkeit des Zerfalles immer geringer in analoger Weise, wie beim Kalkbrennen der kohlensaure Kalk seine Kohlensäure auch nicht abgeben kann und kohlensaurer Kalk bleibt, wenn er unter einer Kohlensäureatmosphäre gebrannt wird. Diese Vorstellung würde natürlich auch auf die lähmende Wirkung etwaiger anderer Zersetzungsproducte übertragen werden können.

So wirken Ermüdung und Erschöpfung auch in Bezug auf die beiden Phasen des Stoffwechsels in ganz verschiedenartiger Weise, wenn sie auch beide zu demselben Enderfolg führen, zur Unerregbarkeit. Die Erschöpfung führt primär zu einer Lähmung der Assimilation, die Ermüdung lähmt primär die Dissimilation.

Es braucht kaum gesagt zu werden, dass alles, was hier für strychninisirte, blut- und circulationslose Frösche festgestellt wurde, abgesehen von den zeitlichen Verhältnissen auch für normale Frösche mit intacter Circulation Gültigkeit haben muss, wenn die Neurone derselben andauernd so stark arbeiten, dass der Blutstrom hinsichtlich der Abfuhr der Stoffwechselproducte und der Zufuhr von Ersatzmaterial mit der Thätigkeit nicht gleichen Schritt halten kann.

Erholung.

Aus dem Vorstehenden geht hervor, dass zur vollständigen Erholung zweierlei nothwendig ist, die Fortschaffung der lähmenden Stoffwechselproducte und die Zufuhr von Ersatzmaterial, zunächst vor allem von Sauerstoff. Wie die Versuche gezeigt haben, genügt die Fortschaffung der lähmenden Producte oder „Ermüdungsstoffe“ allein nicht, um volle Erholung zu erzielen. Das Thier erholt sich dabei immer nur unvollkommen, bis zu einem gewissen Grade. Es erholt sich erst ganz und gewinnt die volle Höhe seiner ursprünglichen Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit wieder, wenn neuer Sauerstoff zugeführt wird.

Diese letztere Thatsache ist theoretisch bei weitem die interessantere. Ihr Interesse geht weit über die hier behandelten besonderen Fragen hinaus und erstreckt sich auf die allgemeine Frage nach dem Princip der Vorgänge in der lebendigen Substanz überhaupt.

Hermann¹ hat bereits im Jahre 1867 die Vorstellung entwickelt, dass die lebendige Substanz des Muskels eine sehr labile Verbindung enthalte, die bei der Erregung unter Kohlensäurebildung zerfiele. Der Zerfall führe zur Contraction. Pflüger² hat dann bekanntlich diese Vorstellung für alle lebendige Substanz verallgemeinert und nach den Ursachen der labilen Beschaffenheit derselben gesucht. Auf Grund seines bekannten Versuches über das Verhalten des Frosches in reinem Stickstoff ist er, wie ebenfalls schon Hermann, zu der Ansicht gelangt, dass die Einfügung des Sauerstoffs in die lebendige Substanz die Labilität, die Zersetzlichkeit

¹ Hermann, *Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln u. s. w.* Berlin 1867.

² Pflüger, Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. Pflüger's *Archiv*. 1875. Bd. X.

derselben bedinge. In der That kann kein Zweifel sein, dass dieser Theil der Pflüger'schen Hypothese über die Vorgänge in der lebendigen Substanz durch gewisse Thatsachen gestützt wird. Immerhin aber ist deren Zahl bis jetzt nicht gross. Abgesehen von dem Pflüger'schen Grundversuch am Frosch sprechen dafür zunächst die schon aus früherer Zeit stammenden Versuche Kühne's¹ über die Wirkungen der Sauerstoffentziehung und Sauerstoffzufuhr bei Amöben und Myxomyceten, die Kühne² neuerdings wieder durch weitere Erfahrungen besonders an Pflanzenzellen vertieft und ergänzt hat. Ich möchte aus diesen Versuchen nur die Thatsache hervorheben, dass die Protoplasmaabewegung nach vollständigem Verbrauch allen Sauerstoffs zum Stillstand gelangt und durch erneute Zufuhr von Sauerstoff wieder hervorgerufen wird. Ich habe die Beobachtungen Kühne's an anderen Objecten, die unvergleichlich günstiger sind für diese Untersuchungen als Amöben und Pflanzenzellen, nämlich an den grossen Rhizopoden des rothen Meeres wiederholen und erweitern können. Rhizoplasma Kaiseri wird bei allmählicher Verdrängung des Sauerstoffs durch reinen Wasserstoff mit ausgestreckten Pseudopodien nicht nur bewegungslos, sondern, was noch wichtiger ist, auch vollständig unerregbar, gewinnt aber Bewegung und Erregbarkeit bei Berührung mit Sauerstoff in wenigen Minuten wieder. Ich verweise hier auf die Angaben und Abbildungen, die ich an anderen Stellen³ vorläufig nur kurz mitgetheilt habe. Schliesslich sind die bekannten Erfahrungen über die Erholung des erschöpften Muskels und zwar sowohl des Skelettmuskels wie des Herzens bei Zufuhr von Sauerstoff als wesentliche Stützen der obigen Anschauung besonders zu nennen. Dazu gesellen sich nunmehr die Ergebnisse der oben mitgetheilten Versuchsreihen, die in Folge der Benutzung des Strychnins vielleicht in noch prägnanterer und schönerer Weise als die eben angeführten Fälle zeigen, wie die Erregbarkeit der lebendigen Substanz abhängig ist vom Sauerstoff. Die Ganglienzelle besitzt eine beträchtliche Menge von Reservematerial an Sauerstoff in sich selbst. Die Ganglienzelle, die losgelöst von der Blutcirculation angestrengt arbeitet, verbraucht dieses Reservematerial allmählich mehr und mehr. Ist der letzte Rest davon vollständig verzehrt, so ist auch die Erregbarkeit, obwohl sie bis zuletzt unter dem Einfluss des Strychnins eine ganz enorme Höhe hatte, vollständig erloschen. Mit der Zufuhr einer geringen Menge Sauerstoffs von aussen stellt sich sogleich auch wieder die

¹ Kühne, *Untersuch. über das Protoplasma und die Contractilität*. Leipzig 1864.

² Derselbe, Ueber die Bedeutung des Sauerstoffs für die vitale Bewegung. I. und II. Mittheilung. *Zeitschrift für Biologie*. 1898.

³ Verworn, Zellphysiologische Studien am Rothen Meer. *Sitzungsberichte der königl. Akad. der Wissensch. zu Berlin*. 1896. Bd. XLVI. — Derselbe, *Allgemeine Physiologie*. 1897. 2. Aufl. S. 289.

Erregbarkeit her und schnellst sofort wieder zu ihrer gewaltigen Höhe hinauf. Durch dauernde Zufuhr von Sauerstoff allein kann die vorher vollständig erloschene Erregbarkeit wieder stundenlang erhalten werden.

Kann also nach alledem kein Zweifel mehr sein, dass die Erregbarkeit der lebendigen Substanz kommt und geht mit dem Sauerstoff, so entsteht doch die Frage, in welcher Weise man sich diese Wirkung des Sauerstoffes zu denken habe. Die einzige wirklich befriedigende Antwort darauf dürfte die Pflüger'sche Hypothese geben. Nach Pflüger's Vorstellung ist bekanntlich die Ursache für das chemische Geschehen in der lebendigen Substanz das Vorhandensein von sehr complicirten eiweissartigen Verbindungen, die sich fortwährend zersetzen und Neubilden. Wenn man auch den Pflüger'schen Gedanken, dass die Biogene, wie ich diese Verbindungen genannt habe, durch Polymerisation Riesenmoleküle bilden, die bis zu enormer Grösse auswachsen und durch den ganzen Körper reichen, für überflüssig und vielleicht sogar für unvorthelhaft halten mag, so bleibt doch die Annahme sehr complicirter labiler Moleküle als Kernpunkt für den Stoffwechsel eine ungemein fruchtbare Arbeitshypothese. Das Biogenmolekül gewinnt nach Pflüger's Vorstellung seine grosse Labilität erst durch die intramoleculare Einfügung des Sauerstoffes. Hat es diese Labilität angenommen, so zerfällt es spontan oder auf Reize hin durch Dissociation. Der Sauerstoff tritt an Kohlenstoff zu Kohlensäure gebunden aus und ebenso auch andere Dissociationsproducte. Nach der Vorstellung, die ich in ähnlicher Weise wie früher schon Hermann¹ besonders mit Rücksicht auf den Muskel entwickelt habe,² würden aber bei der Dissociation nur gewisse stickstofffreie Atomgruppen aus dem einzelnen Biogenmolekül austreten. Der stickstoffhaltige Kern, der ganze „Biogenrest“ würde zurückbleiben und sich wieder durch Einfügung einfacherer stickstofffreier Atomcomplexe und des Sauerstoffes zum fertigen labilen Biogenmolekül regeneriren.

Die vorstehenden Thatfachen liefern eine Illustration für diese theoretischen Vorstellungen, wie man sie sich nur wünschen kann. Bei der Arbeit der Ganglienzelle zerfallen die Biogenmoleküle. Durch die Vergiftung mit Strychnin ist die Neigung zum Zerfall in den betreffenden Elementen des Rückenmarkes ganz ungeheuer gesteigert. Jede leise Berührung der Haut eines mit Strychnin vergifteten Frosches führt daher schon zu einer enormen Entladung dieser Elemente, die Biogenmoleküle zerfallen, oder explodiren in heftigster Weise. Mit dem vorhandenen Vorrat von Sauerstoff und anderem Reservematerial erholt sich aber die Zelle anfangs unmittelbar wieder, die Biogene gewinnen mit Hülfe des Sauerstoffes sofort wieder

¹ Hermann, a. a. O.

² Verworn, *Allgemeine Physiologie*. 1897. 2. Aufl. S. 563.

ihre Labilität und zwar auch gleich wieder die unter dem Einfluss des Strychnins enorm gesteigerte Neigung zum explosiven Zerfall. Daher folgen sofort neue Entladungen u. s. w. Allmählich aber wird der in der Zelle vorhandene Sauerstoffvorrat mehr und mehr verbraucht. Es dauert immer länger, bis die Zelle sich wieder erholt hat, bis wieder genügend Biogenmoleküle die genügende Anzahl von Sauerstoffatomen aufgenommen haben. Daher werden die Pausen der Erholung immer grösser. Während dieser Pausen ist die Zelle unerregbar, weil die Biogenreste selbst nicht zerfallen und trotz der Anwesenheit des Strychnins keine Neigung zur Explosion zeigen, da der Sauerstoff und damit die Möglichkeit der Kohlensäurebildung in ihnen fehlt. Das Strychnin vermag also den Biogenrest nicht zersetzlich zu machen; es kann seine erregbarkeitssteigernde Wirkung nur entfalten auf die fertigen, durch Sauerstoffaufnahme an sich schon labilen Biogenmoleküle. Allmählich haben die Biogenmoleküle während der Erholungspause wieder genügend Sauerstoffatome aufgenommen, ihre Labilität ist wieder hergestellt und gewinnt unter der Wirkung des Strychnins wieder ihren enormen Grad. Daher erfolgt bei leisester Berührung wiederum sofort ihr explosiver Zerfall u. s. f. Wird der Zelle, wie in den obigen Versuchen der Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung, kein neuer Sauerstoff mehr zugeführt, während doch andererseits die Zersetzungsproducte immer herausgespült werden, so findet schliesslich die Zelle keine Möglichkeit mehr, sich zu erholen, die Biogenreste können keinen Sauerstoff mehr aufnehmen und werden in Folge dessen nicht wieder labil. Daher ist die Erregbarkeit schliesslich ganz erloschen, denn es sind keine fertigen Biogenmoleküle mehr vorhanden. Trotzdem ist die Ganglienzelle nicht todt. Sie zeigt zwar keine Lebenserscheinungen, aber sie ist doch wiederbelebungsfähig. Sobald ihr von aussen her wieder Sauerstoff zugeführt wird, wird sie von neuem erregbar, ihre Biogenmoleküle fügen wieder Sauerstoffatome in ihren Bau ein und werden von neuem labil. Es braucht also in der lebendigen Substanz keine Continuität der labilen Zustände der Biogene zu bestehen, sondern nur Continuität restitutionsfähiger Biogenreste, um die Continuität der Lebensfähigkeit und des Lebens zu sichern.

Zum Schluss möchte ich noch kurz einen Punkt streifen, der eine ausführlichere Behandlung verdient. Die Erscheinungen der Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der Ganglienzelle, wie sie in den mitgetheilten Versuchen zum Ausdruck gekommen sind, dürften, nachdem ihre Ursachen im Vorstehenden analysirt wurden, geeignet sein, auf die Ursachen rhythmischer Thätigkeitsschwankungen, wie sie den zahlreichen rhythmischen und periodischen Lebenserscheinungen zu Grunde liegen, einiges Licht zu werfen. Wir haben ja auch in den Erregbarkeitsschwankungen, die bei Sauerstoffmangel im Rückenmarke des strychninisirten Frosches auftreten, eine

Rhythmicität, die sich in dem fortwährenden Wechsel von Zeiten höchster Erregbarkeit und Zeiten völliger Unerregbarkeit äussert. Jeder Entladung der Zelle folgt unmittelbar ein plötzlicher, steiler Abfall der Erregbarkeit bis auf den Nullpunkt herab. Von diesem Minimum an stellt sich allmählich in der Pause die Erregbarkeit wieder her und erreicht wieder ihre enorme Höhe, um mit der folgenden Entladung plötzlich wieder auf den Nullpunkt zu sinken u. s. f. Hier im vorliegenden Falle sind jetzt die Ursachen für dieses Verhalten genügend bekannt. Es würde eine dankbare Aufgabe sein, nach den hier gewonnenen Gesichtspunkten auch andere rhythmische Lebenserscheinungen, vor allem im Gebiete des Centralnervensystems, zu analysiren. Für das Refractärstadium, d. h. für das Stadium der Unerregbarkeit, das bei allen rhythmischen Erregungen der Einzelerregung unmittelbar folgt, dürfte durch das Ergebniss der vorstehenden Untersuchungen eine tieferes Verständniss angebahnt sein.

Veröffentlicht von dem Verlage von J. F. Schöner, Leipzig

Archiv für Anatomie und Physiologie

Herausgegeben von Dr. W. W. Kries, Leipzig

Verlag von J. F. Schöner

Dr. W. W. Kries, Leipzig

Das Archiv für Anatomie und Physiologie ist ein wissenschaftliches Organ, das die neuesten Ergebnisse der anatomischen und physiologischen Forschung in Deutschland und anderen Ländern veröffentlicht. Es enthält Originalarbeiten, Übersetzungen aus fremdsprachigen Zeitschriften und eine Reihe von Referaten. Die Redaktion ist in der Lage, die besten Arbeiten der Wissenschaft zu veröffentlichen und sie der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Die Abonnenten erhalten das Archiv in drei Bänden pro Jahr, die jeweils vier Hefen umfassen. Der Preis ist für die meisten Bibliotheken und Privatpersonen erschwinglich.

Neurologisches Archiv für Physiologie

Herausgegeben von

Dr. Robert Trautmann

Das Neurologische Archiv für Physiologie ist ein wissenschaftliches Organ, das die neuesten Ergebnisse der neurologischen Forschung in Deutschland und anderen Ländern veröffentlicht. Es enthält Originalarbeiten, Übersetzungen aus fremdsprachigen Zeitschriften und eine Reihe von Referaten. Die Redaktion ist in der Lage, die besten Arbeiten der Wissenschaft zu veröffentlichen und sie der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Der Preis ist für die meisten Bibliotheken und Privatpersonen erschwinglich.

Neurologisches Centralblatt

Herausgegeben von Dr. W. W. Kries, Leipzig

Verlag von J. F. Schöner

Dr. W. W. Kries, Leipzig

Das Neurologische Centralblatt ist ein wissenschaftliches Organ, das die neuesten Ergebnisse der neurologischen Forschung in Deutschland und anderen Ländern veröffentlicht. Es enthält Originalarbeiten, Übersetzungen aus fremdsprachigen Zeitschriften und eine Reihe von Referaten. Die Redaktion ist in der Lage, die besten Arbeiten der Wissenschaft zu veröffentlichen und sie der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Der Preis ist für die meisten Bibliotheken und Privatpersonen erschwinglich.

Centralblatt für praktische Augenheilkunde

Herausgegeben von

Dr. W. W. Kries, Leipzig

Das Centralblatt für praktische Augenheilkunde ist ein wissenschaftliches Organ, das die neuesten Ergebnisse der praktischen Augenheilkunde in Deutschland und anderen Ländern veröffentlicht. Es enthält Originalarbeiten, Übersetzungen aus fremdsprachigen Zeitschriften und eine Reihe von Referaten. Die Redaktion ist in der Lage, die besten Arbeiten der Wissenschaft zu veröffentlichen und sie der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Der Preis ist für die meisten Bibliotheken und Privatpersonen erschwinglich.

Dermatologisches Centralblatt

Herausgegeben von Dr. W. W. Kries, Leipzig

Verlag von J. F. Schöner

Dr. W. W. Kries, Leipzig

Das Dermatologische Centralblatt ist ein wissenschaftliches Organ, das die neuesten Ergebnisse der dermatologischen Forschung in Deutschland und anderen Ländern veröffentlicht. Es enthält Originalarbeiten, Übersetzungen aus fremdsprachigen Zeitschriften und eine Reihe von Referaten. Die Redaktion ist in der Lage, die besten Arbeiten der Wissenschaft zu veröffentlichen und sie der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Der Preis ist für die meisten Bibliotheken und Privatpersonen erschwinglich.

Centralblatt für Hygiene und Infektionskrankheiten

Herausgegeben von

Dr. W. W. Kries, Leipzig

Das Centralblatt für Hygiene und Infektionskrankheiten ist ein wissenschaftliches Organ, das die neuesten Ergebnisse der Hygiene und Infektionskrankheiten in Deutschland und anderen Ländern veröffentlicht. Es enthält Originalarbeiten, Übersetzungen aus fremdsprachigen Zeitschriften und eine Reihe von Referaten. Die Redaktion ist in der Lage, die besten Arbeiten der Wissenschaft zu veröffentlichen und sie der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Der Preis ist für die meisten Bibliotheken und Privatpersonen erschwinglich.

Das Centralblatt für Hygiene und Infektionskrankheiten ist ein wissenschaftliches Organ, das die neuesten Ergebnisse der Hygiene und Infektionskrankheiten in Deutschland und anderen Ländern veröffentlicht. Es enthält Originalarbeiten, Übersetzungen aus fremdsprachigen Zeitschriften und eine Reihe von Referaten. Die Redaktion ist in der Lage, die besten Arbeiten der Wissenschaft zu veröffentlichen und sie der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Der Preis ist für die meisten Bibliotheken und Privatpersonen erschwinglich.

Archiv für Anatomie und Physiologie.

Fortsetzung des von Reil, Reil und Autenrieth, J. F. Meckel, Joh. Müller, Reichert und du Bois-Reymond herausgegebenen Archives.

Herausgegeben von

Dr. Wilh. His, und **Dr. Th. W. Engelmann,**

Prof. der Anatomie an der Universität Leipzig,

Prof. der Physiologie an der Universität Berlin.

Vom „Archiv für Anatomie und Physiologie“ erscheinen jährlich 12 Hefte in gr. 8 in eleganter Ausstattung mit Abbildungen im Text und Tafeln. 6 Hefte davon entfallen auf den anatomischen und 6 auf den physiologischen Theil.

Der Preis des Jahrganges ist 54 M.

Auf die anatomische Abtheilung (Archiv für Anatomie und Entwicklungsgeschichte, herausgegeben von W. His) kann ebenso wie auf die physiologische Abtheilung (Archiv für Physiologie, herausgegeben von Th. W. Engelmann) separat abonniert werden. Der Preis der anatomischen Abtheilung beträgt für Einzelbezug 40 M., der Preis der physiologischen Abtheilung 26 M.

Skandinavisches Archiv für Physiologie.

Herausgegeben von

Dr. Robert Tigerstedt,

o. ö. Professor der Physiologie an der Universität Helsingfors.

Das „Skandinavische Archiv für Physiologie“ erscheint in Heften. 5—6 Hefte bilden einen Band. Der Preis des Bandes beträgt 22 M.

Neurologisches Centralblatt.

Übersicht der Leistungen auf dem Gebiete der Anatomie, Physiologie, Pathologie und Therapie des Nervensystems einschliesslich der Geisteskrankheiten.

Herausgegeben von

Prof. Dr. E. Mendel in Berlin.

Monatlich erscheinen zwei Hefte. Preis des Jahrganges 24 M. Gegen Einsendung des Abonnementspreises von 24 M. direct an die Verlagsbuchhandlung erfolgt regelmässige Zusendung unter Streifband nach dem In- und Auslande.

Centralblatt für praktische Augenheilkunde.

Herausgegeben von

Prof. Dr. J. Hirschberg in Berlin.

Preis des Jahrganges (12 Hefte) 12 M.; bei Zusendung unter Streifband direct von der Verlagsbuchhandlung 12 M. 80 Pf.

Dermatologisches Centralblatt.

Internationale Rundschau auf dem Gebiete der Haut- und Geschlechtskrankheiten.

Herausgegeben von

Dr. Max Joseph in Berlin.

Monatlich erscheint eine Nummer. Preis des Jahrganges, der vom October des einen bis zum September des folgenden Jahres läuft, 12 M. Zu beziehen durch alle Buchhandlungen des In- und Auslandes, sowie direct von der Verlagsbuchhandlung.

Zeitschrift für Hygiene und Infectiouskrankheiten.

Herausgegeben von

Dr. R. Koch, und **Dr. C. Flügge,**

Geh. Medicinalrath und
Director des Institutes für Infectious-
krankheiten zu Berlin,

o. ö. Professor und Director
des hygienischen Institutes der
Universität Breslau.

Die „Zeitschrift für Hygiene und Infectiouskrankheiten“ erscheint in zwanglosen Heften. Die Verpflichtung zur Abnahme erstreckt sich auf einen Band im durchschnittlichen Umfang von 30—35 Druckbogen mit Tafeln; einzelne Hefte sind nicht käuflich.