

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluss des Sauerstoffs auf die Reflexerregbarkeit. / von Albrecht Bethe.

Contributors

Bethe, A. 1872-
Sherrington, Charles Scott, Sir, 1857-1952
Royal College of Surgeons of England

Publication/Creation

Leipzig : Georg Thieme, 1906.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/sghfr6kd>

Provider

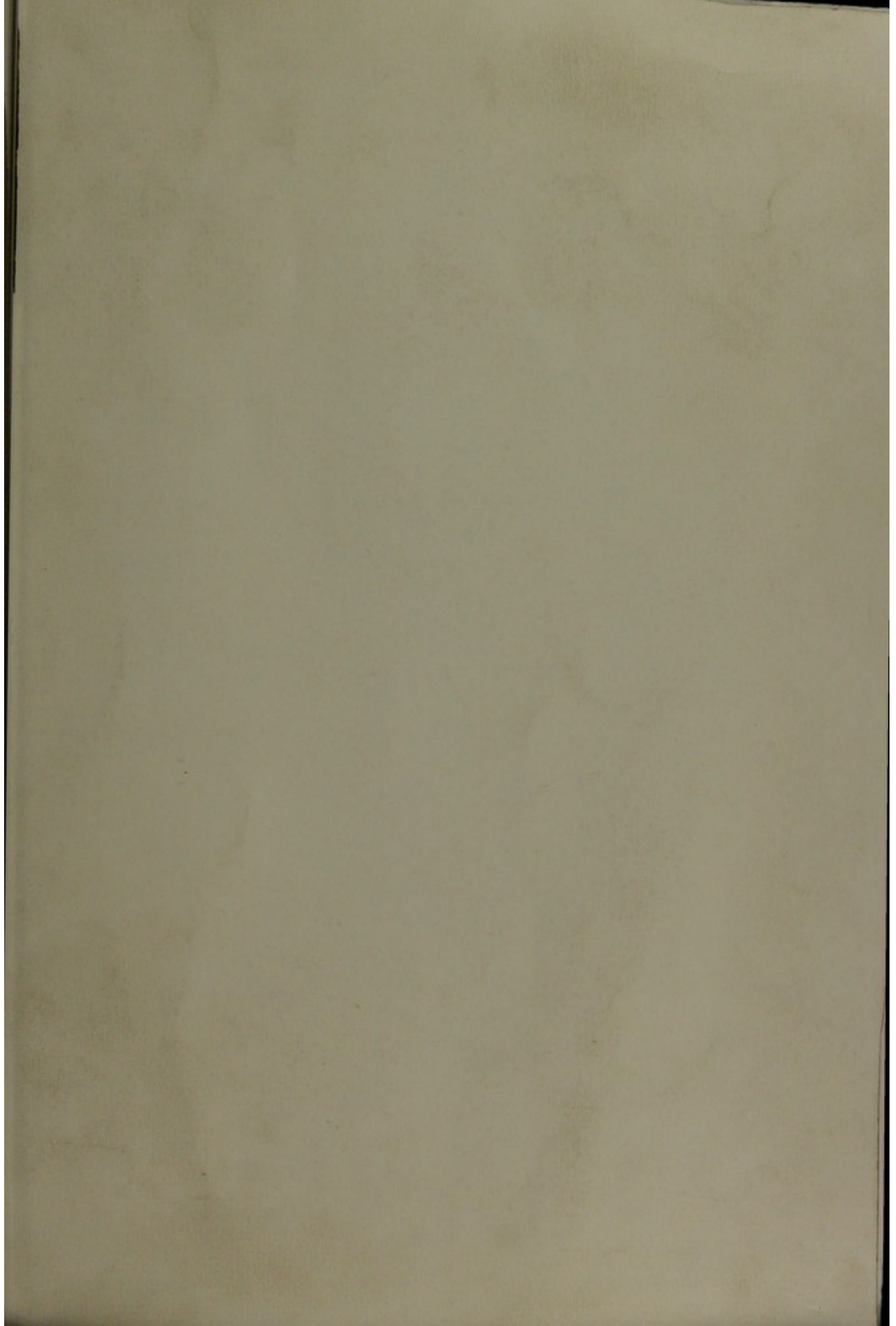
Royal College of Surgeons

License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by The Royal College of Surgeons of England. The original may be consulted at The Royal College of Surgeons of England. 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**

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



Überreicht vom Verfasser

Tr. 1955. ①
Sherrington Donation

C. S. Sherrington
Albrecht Bethe

(Aus dem physiologischen Institut zu Strassburg.)

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluss
des Sauerstoffs auf die Reflexerregbarkeit.

Von

ALBRECHT BETHE
in Straßburg.

(Z. T. nach Versuchen in Gemeinschaft mit cand. med. Meyerhof und stud. rer.
nat. F. X. Ewald.)

Sonderabdruck aus der Festschrift für J. Rosenthal.

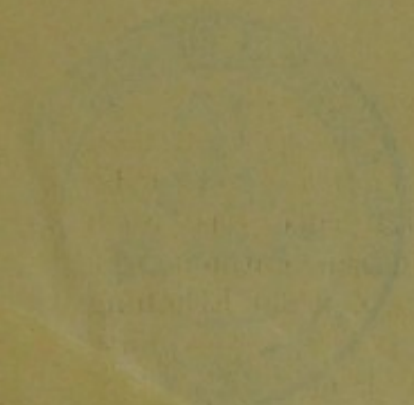
Verlag von Georg Thieme.
Leipzig 1906.



①

① Tr. 1925.
L. M. D. D. D.

1/2



Gegenüber der großen Zahl von Arbeiten, welche sich mit dem Einfluss des Sauerstoffs und der Kohlensäure auf die Erregbarkeit des Atemzentrums beschäftigen, ist die Zahl derer gering, welche über den Einfluss dieser Faktoren auf die nervösen Zentren im allgemeinen handeln. Hier liegt, wie auch Langendorff (1905, p. 248) hervorhebt, eine Lücke vor. Die Ausfüllung dieser Lücke scheint mir um so notwendiger, als die Verhältnisse des Atemzentrums der höheren Tiere nach allem bisher Vorliegenden nur einen besonders komplizierten Spezialfall einer allgemeinen Eigenschaft der nervösen Zentralorgane darstellen.

Bei den meisten Arbeiten, welche andere Zentren als die der Atembewegungen in Betracht ziehen, ist die Frage, ob Sauerstoffmangel oder Kohlensäureüberladung die Erregbarkeit steigert und ob Sauerstoffreichtum oder Mangel an Kohlensäure es ist, was die Erregbarkeit herabsetzt, noch nicht mit der Präzision gestellt, welche wir heute verlangen. Es wird vielmehr von einer erregenden Wirkung des venösen Blutes und einer erregbarkeitsherabsetzenden Wirkung stark arterialisierten Blutes schlechthin gesprochen. Immerhin geben aber die bereits vorliegenden Untersuchungen sehr wertvolle Fingerzeige, in welcher Richtung sich neuere Versuche zu bewegen haben.

Litteratur.

1. Erregbarkeitssteigerung durch starke Venosität des Blutes. Seit den Versuchen von Kussmaul und Tenner war man gewohnt, die Erstickungs- und Verblutungskrämpfe von dem sogenannten Krampfzentrum in der Medulla ausgehen zu lassen, weil bei den Versuchen dieser Autoren an Tieren mit durchschnittenem Rückenmark Krämpfe im Hintertier ausblieben. Diese Versuche bedurften einer Revision, nachdem Goltz gezeigt hatte, dass auch das Rückenmark der Säugetiere selbständige Zentren enthielt, die aber nach der Rückenmarksdurchtrennung längere Zeit zur Erholung notwendig haben. Freusberg (1875, 2. S. 358 u. 3. S. 184) konnte dann auch zeigen, dass bei Tieren, denen vor längerer Zeit das Rückenmark durchschnitten worden war (Hunde und Kaninchen), Erstickungs- und Verblutungskrämpfe ebensogut (manchmal sogar

früher) im Hintertier wie im Vordertier ausbrechen und dass schon vorher die Erregbarkeit im Hintertier gesteigert ist. Zwei Jahre darauf bewies Luchsinger, dass das Erstickungsblut direkt die Zentren reizt, da Erstickungskrämpfe auch dann vom isolierten Lendenmark ausgelöst werden, wenn alle sensiblen Wurzeln durchschnitten sind. Auch Schweißausbruch konnte unter diesen Umständen nachgewiesen werden. Beide Autoren sind der Ansicht, dass es sich hierbei um eine reizende Wirkung der Kohlensäure handelt. So führte Freusberg (2, S. 362) auch die gesteigerte Erregbarkeit entbluteter Frösche, welche er mit Hilfe der Türk'schen Methode nachweisen konnte (Verblutungs- und Erstickungskrämpfe kommen bekanntlich bei Kaltblütern unter normalen Umständen nicht vor) auf Kohlensäurereiz zurück. Inzwischen ist aber von Kropf (1898) und Winterstein (1900) nachgewiesen worden, dass geatmete Kohlensäure auf Frösche zentral nur eine depressive Wirkung ausübt, so dass bei Kaltblütern die Annahme mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, dass die Erregbarkeitssteigerung bei der Verblutung auf Sauerstoffmangel zurückzuführen ist. (Die anfänglichen Zeichen von Erregung, welche ein Frosch in Kohlensäure zeigt, sind nach Winterstein auf periphere Reizwirkungen zurückzuführen). Auch für die Säugetiere liegt eine Angabe von Winterstein (1904, p. 361) vor, welche darauf schließen lässt, dass auch hier die Erstickungskrämpfe nicht oder wenigstens nicht allein durch Kohlensäureanreicherung zustande kommen. Kaninchen, denen das Rückenmark auf der Höhe des fünften bis sechsten Halswirbels durchschnitten war, zeigten nach längerer Einatmung eines Gemisches von gleichen Teilen Sauerstoff und Kohlensäure bisweilen krampfartige Erregung im Vordertier aber nicht im Hintertier, während bei wirklicher Erstickung auch das Hintertier in Krämpfe verfiel.

Langendorff (1880, S. 522) fand, dass die nach Abtragung der Medulla an jungen Tieren zu beobachtenden spinalen Atembewegungen nur im dyspnoischen Zustande auftreten. Er erklärt dies so, dass die spinalen Atemzentren durch Sauerstoffreichtum unerregbar würden und nur bei Sauerstoffmangel erregt würden.

Bei partieller Anämie der Großhirnrinde fand Hill (1900, S. 90) die Erregbarkeit der motorischen Zonen des Hundes wesentlich gesteigert. Später sinkt die Erregbarkeit und verschwindet bei vollkommener Anämie ganz.

Andeutungen über Erregbarkeitssteigerung durch Erstickung finden sich auch bei Bunge (1888, Versuche am Blutegel) und bei Baglioni (1905, Versuche am Haifisch, *Sipunculus* und *Echinus*).

Zu erwähnen sind hier auch die interessanten Befunde Paul Berts (1873 und 1878), dass Warmblüter bei einem Druck von mehr als 3,5 Atmosphären Sauerstoff strychninähnliche Krämpfe zeigen, welche noch einige Zeit nach Aufhebung des Drucks

fortbestehen. Auf Grund der Blutanalysen und der Versuche an andern Lebewesen kommt Bert zu dem Schluss, dass diese Krämpfe als Erstickungskrämpfe anzusehen sind, indem der bei hohem Druck aufgenommene Sauerstoff mangelhaft verwertet wird. Da der Kohlensäuregehalt des Blutes geringer ist als normal, so kann Kohlensäureanhäufung nicht die Ursache dieser Erregungszustände sein.

2. Herabsetzung der Erregbarkeit durch starke Arterialisierung des Blutes. Die Frage, ob ein hoher Sauerstoffgehalt¹⁾ des Blutes außer der Erregbarkeit des Atemzentrums auch die anderer Zentralorgane herabsetze, wurde zuerst von Rosenthal (1867) aufgeworfen und unter seiner Leitung von Leube (1867) und Uspensky (1868 u. 1869) bearbeitet. Nach Leubes Untersuchungen kann bei Kaninchen der Ausbruch der Krämpfe nach Injektion einer eben wirksamen Strychnindosis durch künstliche Atmung verhindert werden. Nach Injektion einer tödlichen Dosis treten zwar Krämpfe trotz eingeleiteter Apnoe ein, aber verspätet und schwächer, und die Tiere kommen mit dem Leben davon. Uspensky dehnte diese Versuche auf andere Gifte aus und fand, dass bei all den Giften, welche vor dem Ausbruch der Krämpfe eine Steigerung der Erregbarkeit hervorrufen (Strychnin, Brucin und Thebain), die Apnoe mildernd oder verhindernd wirkt, während diese Wirkung bei den Giften ausbleibt, bei denen den Krämpfen keine Erregbarkeitssteigerung vorausgeht. Die Angaben Leube's und Uspensky's sind mehrfach nachgeprüft und in der Regel bestätigt worden (Filehne 1873, Buchheim 1875, Pauschinger 1878). Die differente Erklärung Buchheim's, dass die Wirkung der künstlichen Athmung hier auf der passiven Bewegung beruhte, ist durch die Untersuchung Pauschinger's widerlegt. Eine andere Erklärung des Phänomens könnte darin bestehen, dass durch die Lungenaufblähung eine Vagusreizung und so Hemmung hervorgerufen würde. Dieser Einwand, der auch in der Tat vorgebracht worden ist, wurde bereits durch einen Versuch Uspensky's (1869, S. 528) widerlegt: Nach Durchschneidung des Rückenmarks rufen Brucin und Thebain hinten wie vorne Krämpfe hervor, welche auch im Hintertier durch Apnoe unterdrückt werden können. Außerdem hat Filehne gezeigt, dass Strychninkrämpfe auch nach Durchschneidung beider Vagi durch künstliche Atmung unterdrückt werden können. Nach Freusberg (3., S. 188) ist es überhaupt unmöglich, Strychninkrämpfe auf nervösem Wege zu hemmen. Eine Erklärung des Phänomens durch Vagushemmung ist also ausgeschlossen, vielmehr muss dieselbe in der Blutbeschaffenheit gesucht werden. In einer späteren Arbeit (1869) untersuchte Uspensky die Wirkung der Apnoe auf unver-

1) An die Möglichkeit der Erklärung durch „Akapnie“ haben die Autoren wohl noch nicht gedacht.

giftete Tiere: Die verlangsamende Wirkung des Sympathikus aufs Herz wird durch Apnoe aufgehoben, Kornealreflex, Nasenreflex und Brechreflex werden stark herabgesetzt.

1875 zeigte Schiff, dass Hunde durch forcierte künstliche Atmung in einen Zustand vollkommener Reflexlosigkeit gebracht werden können. Selbst der Kornealreflex und die Kontraktion des Pharynx bei Berührung bleiben aus. In diesem Zustand ist auch die Großhirnrinde nicht erregbar.

In beiden Fällen ist die Möglichkeit einer Hemmung vom Vagus aus nicht ausgeschlossen, wenn auch nicht sehr wahrscheinlich. Versuche von Freusberg (1., S. 666. 2., S. 360) schließen aber auch diese Möglichkeit aus. Bei Hunden und Kaninchen, denen vor längerer Zeit das Rückenmark durchschnitten war, konnte er durch künstliche Atmung einen Zustand fast vollkommener Reflexlosigkeit am Hintertier erzeugen. Freusberg führt diese Herabsetzung der Erregbarkeit auf Verminderung des Kohlensäuregehalts des Blutes zurück und kommt zu der Ansicht, dass bei den normalen Reflexen ein Zusammenwirken des Kohlensäurereizes des Blutes mit dem außen angesetzten sensiblen Reiz statthat.

Eigene Versuche.

Bei meinen eigenen Versuchen war es mir darum zu tun, festzustellen, ob die gesteigerte Erregbarkeit in Sauerstoffmangel oder Kohlensäureanreicherung, die Herabsetzung der Erregbarkeit in Sauerstoffreichtum oder Kohlensäureverminderung ihren Grund haben. Außerdem wurden die Versuche auf andre Tierarten ausgedehnt, um zu sehen, ob es sich um eine allgemeine Gesetzmäßigkeit handelt. Auf Grund meiner Versuche komme ich zu dem Schluss, dass bei weitem die Hauptrolle dem Sauerstoff zuzuschreiben ist und dass die Kohlensäure als interner Reiz bei den meisten Zentralorganen gar keine, oder eine sehr geringe Rolle spielt. Den wohl nicht mehr zu bestreitenden Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf die Erregbarkeit des Atemzentrums der Warmblüter ausübt, sehe ich mit Winterstein (1904) als einen Spezialfall an. Bei Fröschen (Kropeit, Winterstein) und bei Haifischen (Bethe. 1903. S. 398) fehlt die atemvertiefende Wirkung der Kohlensäure ganz oder fast ganz, und es scheint mir, ohne dass ich damit eine definitive Meinung aussprechen will, dass auch die stark erregende Wirkung der Kohlensäure auf viele wirbellose Tiere in den meisten Fällen auf eine periphere Reizwirkung zurückzuführen ist.

Der geringe Einfluss, den Veränderungen im Gasgehalt der Umgebung auf die Athembewegungen der Kaltblüter ausübt, machte diese zu den vorliegenden Untersuchungen besonders geeignet. Da-

her sind auch die meisten Versuche an solchen ausgeführt worden. Leider sind eine Reihe von Tierarten, welche a priori für solche Versuche geeignet erscheinen, im Binnenlande nicht zu haben, so dass ich mich auf Versuche an einem Süßwasserfisch, dem Frosch, dem Flusskrebbs und dem Blutegel beschränken musste. Einige Versuche wurden auch an Hunden mit durchschnittenem Rückenmark angestellt. Ich beginne mit den Versuchen am Fisch, weil diese am durchsichtigsten erscheinen.

I. Versuche am Gründling (*Gobio fluviatilis*).

Bestimmungen der Reflexschwelle in normalem Wasser, ausgekochtem Wasser, sauerstoffgesättigtem Wasser und kohlenensäurehaltigem Wasser.

Die meisten Reizmittel sind bei Fischen zur Bestimmung der Reflexschwelle von vornherein ausgeschlossen, da eine Anbringung von Elektroden oder andern Apparaten zu außerordentlichen Komplikationen führen würde. Sehr geeignet erwies sich aber der Erschütterungsreiz, der bei *Gobio* um so leichter appliziert werden kann, als die Tiere ihrer Gewohnheit gemäß stets am Boden liegen oder in Kontakt mit dem Boden schwimmen. Bei normalen Tieren ist die Erregbarkeit aber zu gering, so dass ich zum Strychnin griff. Die Erschütterungsreize wurden durch fallende Gewichte hervorgerufen und die wirksamen Fallhöhen als jeweilige Schwellen in die Kurven eingetragen.

24—36 Stunden vor dem Versuch wurde den Tieren intraperitoneal 0,04 mg. salpetersaures Strychnin injiziert. Nur beim Abklingen der Vergiftung sind die Tiere zum Versuch geeignet. Sie liegen dann nicht mehr auf der Seite, atmen gleichmäßig und ohne Sperrung des Kiemenkorbes, sind aber für die geringste Erschütterung empfindlich. Die Reaktionen bestehen in schwächsten Bewegungen der Schwanz- und Brustflossen, in einmaligen Schwanzschlägen ohne Lokomotion und in starken mehrmaligen Schwanzbewegungen mit Lokomotion. Die Schwanzschläge zeigen eine viel kleinere Amplitude als beim unvergifteten Tier und haben noch tetanischen Charakter. Für jede Reaktionsweise lässt sich die Schwelle bestimmen, mit größerer Genauigkeit jedoch nur für den stärksten Reflex. Als Schwelle für diesen wurde die Reizgröße angesehen bei der ebengrade stets oder wenigstens in drei von fünf Fällen (bei Reizung in ungefähr gleichem zeitlichen Abstand) dieser Reflex eintrat. In der Regel wurde diese Schwelle bestimmt und in den Curven zum Ausdruck gebracht. Manche Tiere reagieren aber auch bei relativ starken Reizen nicht konstant mit Lokomotion. Bei solchen wurde der Reiz als Schwelle angesehen, welcher eben jedesmal eine Reaktion ergab. Die Art der Reaktion wurde im Protokoll vermerkt und die starke Reaktion bei der Berechnung doppelt so groß bewertet als die schwache. Bei der häufig sehr schnellen Schwellenveränderung kann die Schwelle nicht für jeden Zeitpunkt genau angegeben werden, da für die genaue Bestimmung drei Reizperioden zu je fünf Reizen notwendig sind (mit einem zu starken, einem zu schwachen und dem mittleren Reiz). Jede Reizperiode erfordert aber 30 Sec. Zum Versuch kamen die Tiere in Glashäfen von 15 cm Durchmesser und 20 cm Höhe, welche mit zirka 2 Liter Wasser gefüllt waren.

Zur Reizung ließ ich Gewichte, später Kugeln von bestimmtem Gewicht von verschiedenen Höhen auf die Tischplatte, auf welcher der Glashafen stand, herab-

fallen. Der gleichmäßige Fall der Gewichte, resp. Kugeln wurde durch eine geeignete Vorrichtung garantiert. Der Unterschied zwischen je zwei Fallhöhen betrug 1,8 cm. Am besten tut man, wenn man während des ganzen Versuchs dasselbe Gewicht oder dieselbe Kugel benutzt und nur die Fallhöhe verändert, da die Wirksamkeit des doppelten Gewichts mit der Fallhöhe 1a viel größer ist als die des einfachen Gewichts mit der Fallhöhe 2a. Wird im Laufe des Versuchs die Fallhöhe so groß oder so klein, dass das Weiterarbeiten mit dem Anfangsgewicht unbequem ist, so muss das Verhältnis des neuen Gewichts zu dem alten durch besondere Versuche in bezug auf die physiologische Wirksamkeit festgestellt werden.

Unter gleichbleibenden äußeren Umständen bleibt die Schwelle auf lange Zeit gleich; größere Schwankungen bleiben ganz aus. Der folgende Auszug aus einem Protokoll gibt davon einen Begriff und zeigt zugleich das Wirksamkeitsverhältnis des einfachen und doppelten Gewichts:

16. II. 1906			Normalwasser				
Zeit	Gewicht	Fallhöhe	Effekt				
11 h 29	1 gr.	10	++	++	++	+	+
30	1	12	++	++	++	++	++
31	2 gr.	2	++	++	++	++	++
32	2	1	++	++	+	++	+
33	1 gr.	8	++	++	++	++	+
34	1	6	++	+	++	1	o
35	1	8	++	1	+	++	+
36	1	4	o	1	o	o	1
36 ¹ / ₂	1	10	++	+	++	++	++
38	1	6	++	1	+	1	1
38 ¹ / ₂	1	8	++	+	++	+	1
39	1	10	++	+	++	++	+
40	1	12	++	++	++	++	++
41	1	8	++	+	++	+	1
47 in Mischung von 1 Teil O ₂ -Wasser und 1 Teil CO ₂ -Wasser							
57	1	20	1	o	o	1	1
58	1	24	+	1	++	+	1
59	1	30	+	++	++	++	++

o = keine Reaktion

1 = leichte Schwanzbewegung

+

++ = Schwanzschläge mit Lokomotion.

Kurz nachdem der Fisch von einem Gefäß ins andre gesetzt worden ist, pflegt die Schwelle etwas zu schwanken und zwar ist sie in der Regel niedriger als später. Gegenüber diesen Schwankungen sind die, welche durch Veränderung des Gasgehalts des Wassers hervorgerufen werden sehr bedeutend, wie das Beispiel in Gestalt einer Schwellenerhöhung zeigt, so dass Irrtümer nach dieser Richtung hin ausgeschlossen erscheinen.

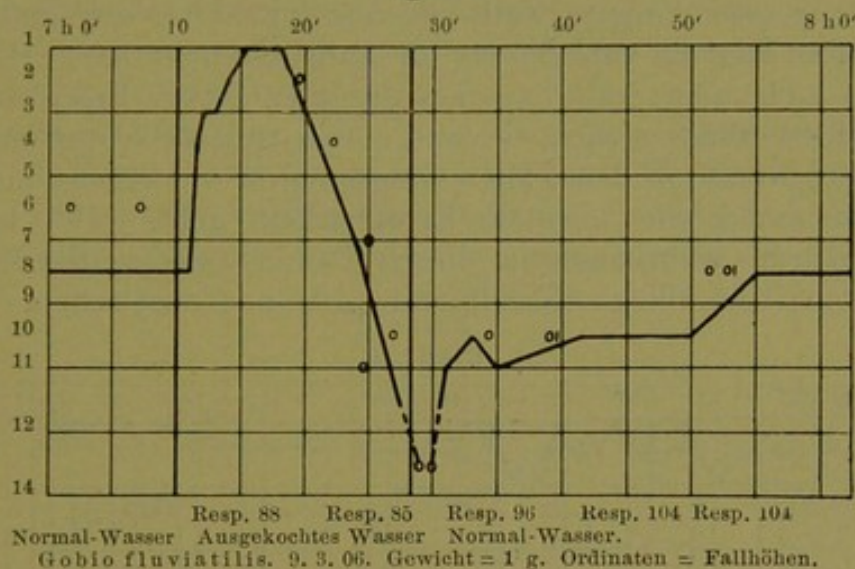
Als effektlös (o in den Kurven) wurde ein Reiz angesehen, wenn fünf aufeinanderfolgende Reizungen in mindestens drei Fällen keine Reaktion ergaben. Ergaben von fünf Reizungen weniger als drei den starken Effekt daneben aber schwache Effekte, so ist der Schwellenwert nicht als erreicht anzusehen, jedoch liegt der Reiz in diesem Fall der Schwelle nahe (in den Kurven mit o+ bezeichnet).

Wichtig ist es bei diesen Versuchen auf die Temperatur zu achten, da höhere Temperatur die Erregbarkeit erhöht, vor allem aber die Atmung beschleunigt. Besonders auf diesen Punkt gerichtete Versuche haben mir aber gezeigt, dass Temperaturunterschiede bis zu 2° noch keine sichere Veränderung der Schwelle hervorrufen, wohl aber bereits imstande sind, die Atmung beträchtlich zu

beschleunigen. So stieg z. B. bei einer Temperatursteigerung von 8,3° auf 12,0° die Atemfrequenz von 85 auf 111. Auf die Schwankungen in der Atemfrequenz, welche in den Kurven vermerkt sind, ist deshalb kein großer Wert zu legen.

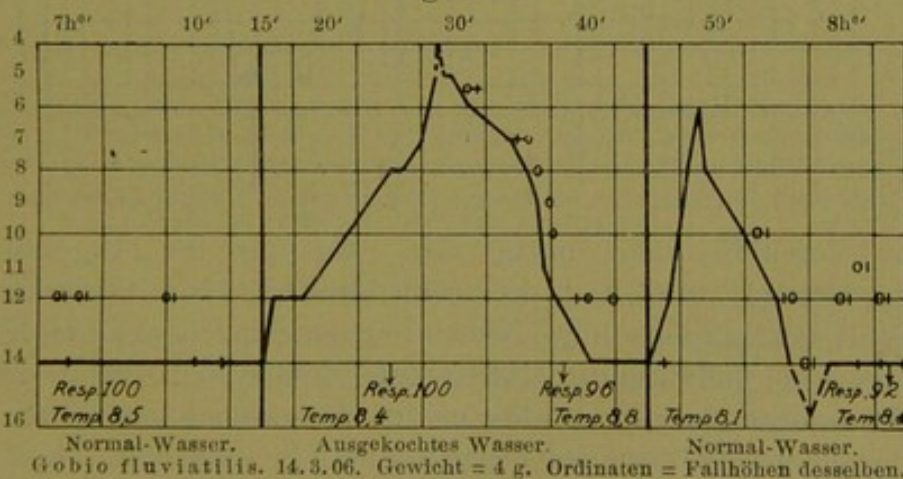
Steigerung der Erregbarkeit bei Sauerstoffmangel. In Figur 1 und 2 ist das Resultat zweier Versuche wiedergegeben,

Figur 1.



bei welchen die Versuchstiere aus Normalwasser d. h. Strassburger Leitungswasser, an das sie gewöhnt waren, in ausgekochtes Wasser und wieder in Normalwasser gebracht wurden¹⁾.

Figur 2.

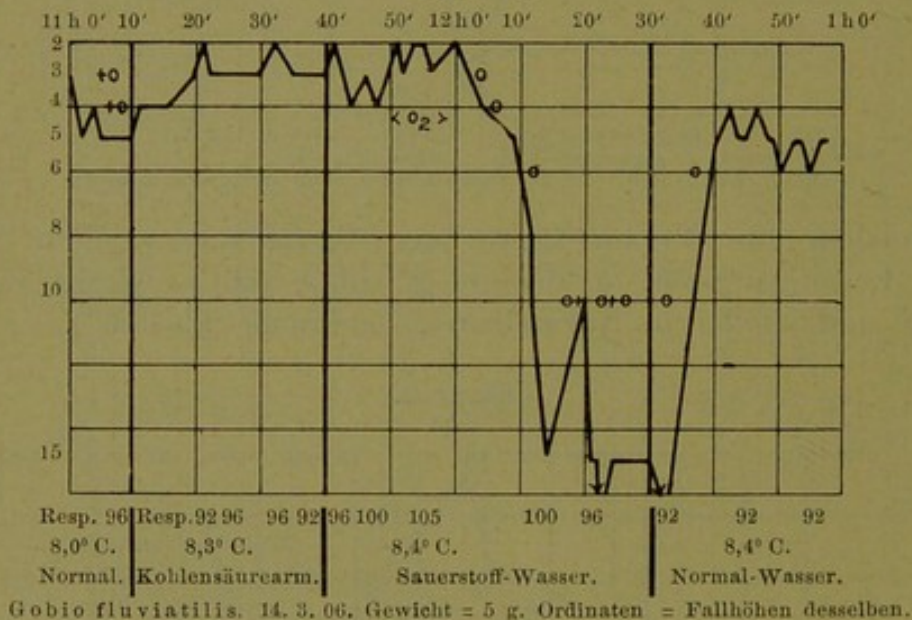


Die Kurven zeigen bald nach der Überführung in das ausgekochte Wasser ein steiles Ansteigen der Erregbarkeit, dem ein

1) Das Wasser wurde 10 Minuten lang kochend gehalten, heiß in ein Versuchsgefäß umgefüllt, verschlossen und auf die Temperatur des Leitungswassers abgekühlt. Bei der Abkühlung konnte die Aufnahme geringer Gasmengen nicht ausgeschlossen werden, da der Verschluss (mit Pergamentpapier) nicht sehr vollständig war, und die Abkühlung längere Zeit erforderte.

schroffes Absinken folgt. In Normalwasser zurückgebracht steigt die Erregbarkeit langsam bis zum Normalniveau wieder an, falls sie vorher weit unter dasselbe gesunken war (Fig. 1), oder sie steigt zum zweitenmal steil an, um nach einiger Zeit zum Normalniveau zurückzugehen und dauernd dort zu bleiben (Fig. 2). Letzterer Fall scheint besonders dann einzutreten, wenn das ausgekochte Wasser längere Zeit, als absolut nötig, abgekühlt wird, also wieder Spuren von Sauerstoff aufgenommen hat. Hierdurch würde es sich auch erklären, dass der Anstieg der Erregbarkeit im ausgekochten Wasser nicht immer gleich schnell erfolgt und dass der spätere Abfall in den Fällen langsameren Ansteigens nicht oder nicht weit unter die normale Erregbarkeit geht. (Bei längerem Warten würde wohl auch in diesen Fällen eine weitere Senkung eintreten.) Um diese Einzelheiten genau festzustellen, würden

Figur 3.



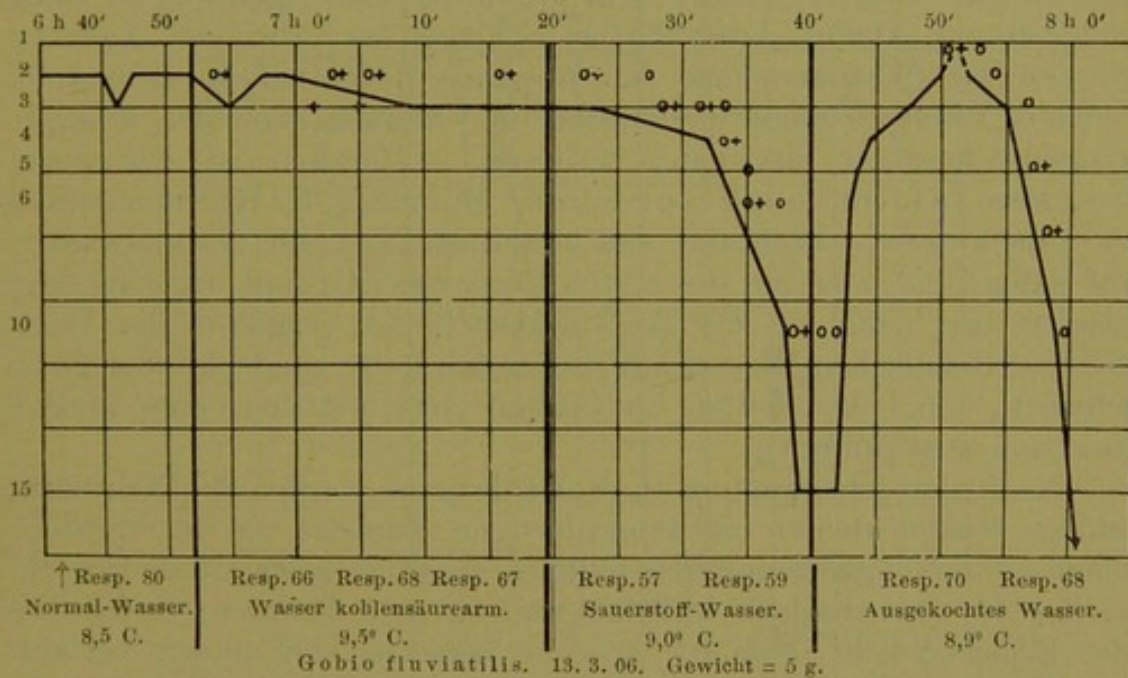
größere Versuchsreihen nötig sein, als mir im Augenblick zu Gebote stehen; in den bisher angestellten fünf Versuchen mit direkter Übertragung aus Normalwasser in ausgekochtes war jedenfalls ein bedeutendes Ansteigen der Erregbarkeit stets zu beobachten, und darauf kommt es im Augenblick zunächst an. In zwei dieser Fälle war der Wiederanstieg über die Norm nach Zurückbringen in Normalwasser (Fig. 2) deutlich.

Diskussion des Resultats: Beim Auskochen des Leitungswassers werden die Gase ausgetrieben, es fällt aber außerdem Kalk aus. Der Zeitraum, in welchem sich die Veränderung der Erregbarkeit entwickelt, ist aber zu kurz, als dass man annehmen könnte, dass während dieser Zeit der Körper an Kalk verarmt. Man wird daher schließen müssen, dass die Steigerung der Erregbarkeit (das Sinken der Schwelle) auf Sauerstoffmangel beruht. Die zweite

Phase höherer Erregbarkeit (nach dem Zurückbringen in Normalwasser) erklärt sich leicht in der Weise, dass hier zunächst wieder dasselbe Stadium des Sauerstoffmangels durchlaufen wird, in welchem vorher die gesteigerte Erregbarkeit hervortrat. Wir werden Ähnliches bei den Froschversuchen wiederfinden. Da eine Steigerung der Erregbarkeit durch Kohlensäuremangel nie angenommen worden ist, so braucht die Frage nicht diskutiert zu werden, dass gleichzeitig mit dem Sauerstoff auch die im Wasser gelöste Kohlensäure beim Auskochen ausgetrieben wird.

Herabsetzung der Erregbarkeit bei Sauerstoffüberschuss. In Figur 3 und 4 sind zwei Beispiele für dieses Phänomen gegeben. Im ganzen wurden vier Versuche mit identischem Resultat angestellt. Zunächst wurde die Schwelle in Normalwasser

Figur 4.



bestimmt. Darauf wurden die Tiere in Leitungswasser übertragen, durch welches 1 1/2 bis 2 Stunden ein Strom von kohlensäurearmer¹⁾ Luft geleitet war. Da nämlich beim Sättigen des Wassers mit Sauerstoff auch die in demselben absorbierte Kohlensäure größtenteils entfernt wird, so könnte eine in sauerstoffgesättigtem Wasser zu beobachtende Abnahme der Erregbarkeit auf gesteigerte Kohlensäureabgabe zurückgeführt werden (im Sinne Freusberg's; Akapnie Mossos).

Im kohlensäurearmen Wasser wurde manchmal in der Tat eine geringe Abnahme der Erregbarkeit gefunden (Fig. 4), in anderen Fällen aber eine geringe Steigerung (Fig. 3) oder gar keine Ver-

1) Der Luftstrom ging von einer Bunsen'schen Wasserstrahlpumpe durch zwei mit starker Kalilauge gefüllte Waschflaschen in langsamem Strom durch das Wasser.

änderung. Die zu beobachtenden Veränderungen sind aber so gering, dass sie noch innerhalb der Fehlergrenzen liegen.

Nach einiger Zeit wurden die Tiere dann in sauerstoffgesättigtes Wasser übertragen, d. h. in eine gleichgroße Wassermenge, durch welche gleich lang und gleich stark ein Strom von reinem Sauerstoff geleitet worden war. Hierin tritt nach 10 bis 20 Minuten eine sehr erhebliche Abnahme der Erregbarkeit ein, wie die beiden Kurven¹⁾ zeigen.

Die Erregbarkeit der strychninisierten Gründlinge nähert sich also unter der Einwirkung sauerstoffgesättigten Wassers der viel geringeren Erregbarkeit normaler Tiere. Aber noch in einem anderen Punkt werden sie den normalen Tieren ähnlicher: während die Fische in dem zum Versuch benutzten Vergiftungsstadium noch nicht imstande sind, die großen starken Schwanzschläge bei der Lokomotion auszuführen, welche dem gesunden Tier eigentümlich sind, sondern nur kleine, krampfartige Schläge hervorbringen können, werden die Schwanzschläge bei längerem Aufenthalt in sauerstoffreichem Wasser ruhiger und größer und können sogar den krampfartigen Charakter fast ganz verlieren. Außerdem ist wie beim normalen Tier eine ausgesprochene Fähigkeit der Reizsummation zu konstatieren. Während das vergiftete Tier im Normalwasser auf jeden Reiz oder auf die ersten Reize einer Gruppe am stärksten reagiert und dann mit der Reaktion nachlässt, reagieren die Tiere im sauerstoffreichen Wasser auf die ersten Reize gar nicht oder ganz schwach, um beim dritten bis fünften Reiz plötzlich eine starke Reaktion auszuführen.

Nach der Übertragung in Normalwasser werden die Schwanzschläge wieder kleiner und krampfartiger. Zugleich mit der Wiedernahme der Vergiftungserscheinungen steigt im Normalwasser auch wieder die Erregbarkeit und hat nach 10—15 Minuten wieder die alte Höhe erreicht (Fig. 3). In dem Versuch, von dessen Verlauf die Figur 4 ein Bild gibt, wurde das Tier aus dem sauerstoffgesättigten Wasser in ausgekochtes Wasser übertragen. Der Anstieg der Erregbarkeit ist hier sehr steil, doch erreicht die Erregbarkeit (wie auch in einem anderen gleichartig angestellten Versuch) nicht die Höhe, welche bei der Übertragung von Normalwasser in ausgekochtes zur Beobachtung kommt.

Die Atemfrequenz²⁾ ändert sich in sauerstoffgesättigtem Wasser,

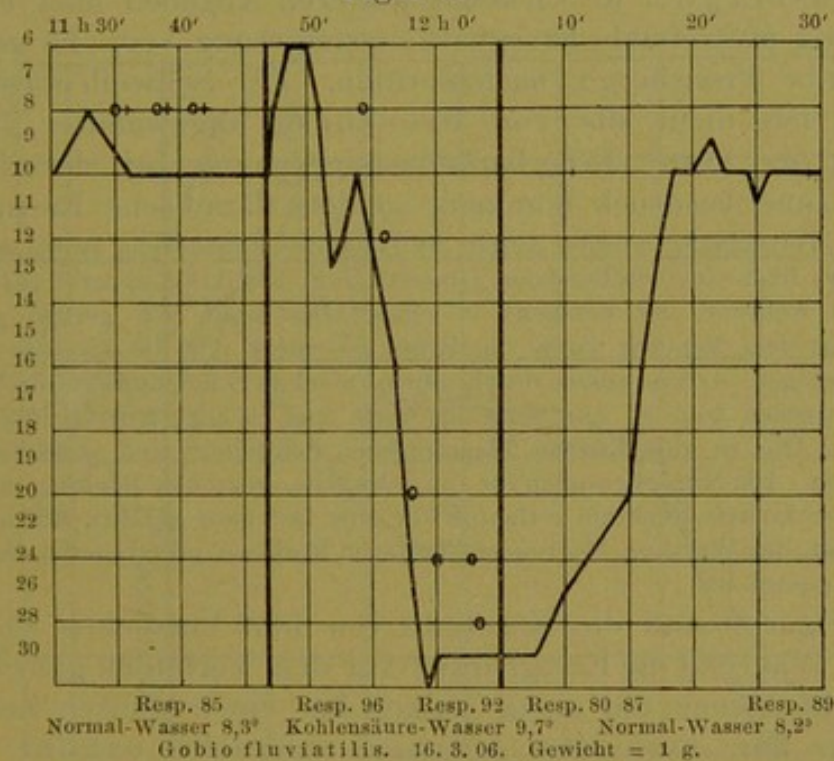
1) Bei dem in Figur 3 dargestellten Versuch wurde von 11 h 50 bis 11 h 53 nochmals Sauerstoff in stärkerem Strom eingeleitet. Während dieser Zeit ist die Erregbarkeit etwas erhöht. Ich habe dies stets beobachtet, wenn viele kleine Luftbläschen im Wasser suspendiert sind und ich glaube deren mechanischer Einwirkung eine geringe Reizwirkung zuschreiben zu dürfen.

2) Wegen der Literatur über die Atmung der Fische siehe G. van Rynbeck: Rendiconti della r. academia dei Lincei. Cl. sc. fisiche. Vol. 14, ser. 5^a, p. 443 u. p. 530.

soweit meine Versuche reichen, zu wenig konstant, um daraus irgendwelche Schlüsse ziehen zu können. Bald bleibt sie ganz gleich (zwei Versuche), bald ist sie etwas gesteigert (Fig. 3) und nur in einem Versuch trat eine nicht ganz unbedeutliche Verminderung ein (Fig. 4).

Einfluss der Kohlensäure auf die Erregbarkeit. Über die Einwirkung von Kohlensäure auf die Erregbarkeit wurden nur wenige Versuche angestellt, und zwar in der Weise, dass kohlensäuregesättigtes und sauerstoffgesättigtes Wasser in verschiedenem Verhältnis zusammengemischt wurden. Bei geringen Kohlensäuremengen konnte ich eine Erhöhung der Erregbarkeit nicht konstatieren, dagegen trat nach einiger Zeit stets eine mehr oder weniger große Depression

Figur 5.



ein. Bei höherem Kohlensäuregehalt ist dagegen anfangs eine größere Erregbarkeit zu erkennen. Diese tritt jedoch so schnell nach dem Übertragen in das kohlensäurehaltige Wasser ein (Fig. 5), dass eine periphere Reizwirkung vorzuliegen scheint (siehe auch unten die Froschversuche). Dafür spricht auch, dass empfindliche Tiere in kohlensäuregesättigtem Wasser eine anfängliche Dauererregung zeigen können. Weiterhin tritt dann ein schneller Abfall der Erregbarkeit ein — auch wenn genügend Sauerstoff vorhanden ist —, von dem sich die Fische in Normalwasser langsam erholen (Fig. 5). Die in der Kurve vermerkte Zunahme der Atemfrequenz beruht wohl sicher auf der Temperaturerhöhung.

Zusammenfassung: Sauerstoffmangel steigert beim Gründling (mit abklingender Strychninvergiftung) die Erregbarkeit

zunächst bedeutend; später tritt Depression ein, von der sich die Tiere in gutem Wasser erholen können. Sauerstoffüberschuss setzt die Erregbarkeit herab und vermindert die Vergiftungserscheinungen. Kohlensäureanreicherung bewirkt nur Depression. Die bei größerem Kohlensäuregehalt des Atemwassers auftretende Erregbarkeitserhöhung scheint peripheren Ursprungs zu sein.

II. Versuche an Fröschen.

Erregbarkeitssteigerung durch Sauerstoffmangel.

Verblutungsversuche. Verblutungskrämpfe, wie bei Säugtieren, kommen bei normal temperierten Fröschen nicht vor. Auch liegen, soweit mir bekannt ist, außer der bereits erwähnten Angabe von Freusberg (2. u. 3.) keine weiteren Angaben über eine nach Verblutung auftretende Erregbarkeitssteigerung vor. Es galt daher die Angabe Freusberg's nachzuprüfen. Zur Schwellenbestimmung benutzte ich nicht die von Freusberg angewandte Türk'sche Methode, da kurze Erregbarkeitssteigerungen bei derselben nur schlecht zum Ausdruck kommen, sondern faradische Reizung.

Dem Versuchstier wurden durch die Haut des Fußrückens zwei Lamettafaden gezogen und über einen isolierenden Glasstab zum Induktionsapparat geführt. Der Frosch saß während des Versuchs in einem Glaskasten von gerade genügender Größe. Vor dem Versuch wurde die Brust gefenstert und die äußerste Herzspitze etwas vorgezogen, so dass später durch einen einfachen Scherenschnitt die Verblutung eingeleitet werden konnte. Die Schwellenwerte sind in allen Kurven in Zentimetern angegeben. Die in den Kurven eingetragenen Schwellen sind stets die für den Reflexsprung. Die Schwellenlinien für die schwache, gekreuzte Reaktion und für die einfache ungekreuzte Reaktion verlaufen übrigens fast ganz parallel, nur um 1—2 cm höher. Über die Wertung bei ungleichmäßiger Reaktion gilt dasselbe, was für den Gründling gesagt ist.

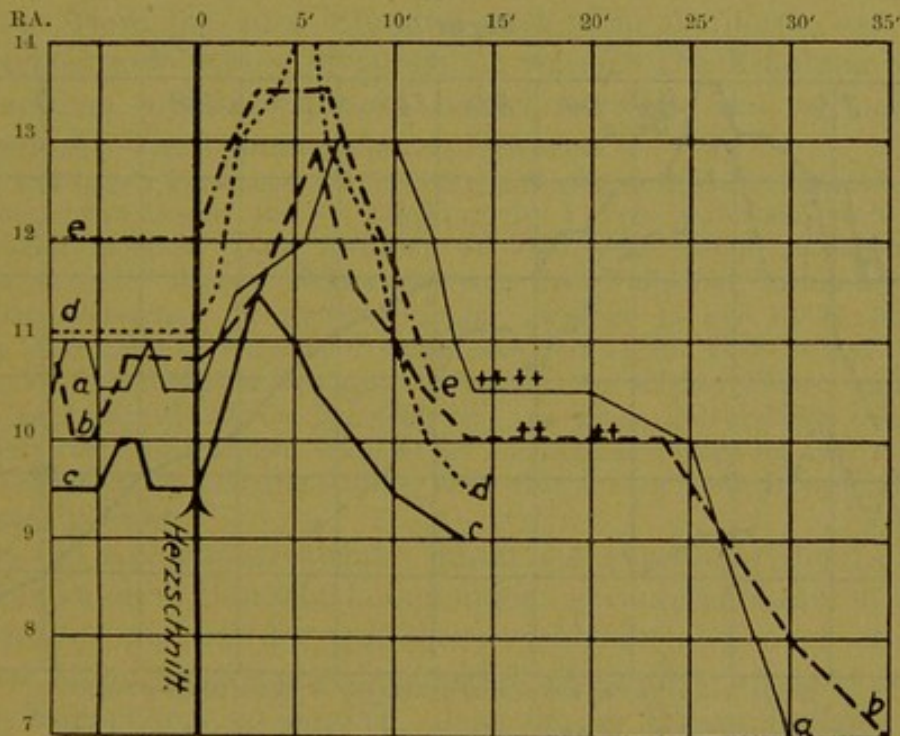
In Figur 6 sind die Resultate von fünf Versuchen zusammengestellt. Während die Erregbarkeit vor dem Verbluten ganz konstant ist oder höchstens um einen halben bis einen ganzen Zentimeter (besonders kurz nach dem Anfassen) schwankt, erhöht sie sich 3—8 Minuten nach Durchschneidung des Herzes um 2—3 cm R. A., um dann erst schnell, später langsamer wieder zu sinken. Nach 40—50 Minuten ist die Erregbarkeit in der Regel — und wie bekannt — ganz erloschen. Allgemein bekannt ist auch, aber ich möchte doch noch einmal besonders darauf hinweisen, dass die Reflexe zur Zeit der abnehmenden Erregbarkeit etwas unkoordiniertes und schleuderndes an sich haben, dass die Beine schlecht angezogen werden, und dass nicht selten auf einen einmaligen Reiz mehrere Sprungbewegungen (2—4) schnell hintereinander eintreten (Fig. 6++).

Kombination der Erregbarkeitssteigerung durch Verblutung mit schwacher Strychninvergiftung. Vergiftet man Frösche mit kleinen Strychnindosen, welche erst nach 20—30 Minuten Krämpfe zustande kommen lassen, so kann man durch Verblutung

schon 10 Minuten nach der Vergiftung, bevor die Erregbarkeit überhaupt merklich gesteigert ist, schwache Krämpfe hervorrufen, welche aber bald vollkommener Lähmung Platz machen. — Besser und sicherer gelingt der Versuch, wenn man Frösche mit abklingender Strychninvergiftung benutzt. Am geeignetsten scheint das Stadium, in dem die Krämpfe ganz verschwunden sind und nur noch eine ganz leichte Übererregbarkeit vorhanden ist. In diesem Stadium kann man es wenige Minuten nach Einleitung der Verblutung zu ein bis zwei starken, aber kurzen Anfällen von Streckkrämpfen kommen sehen. Die Reflexerregbarkeit erlischt bei solchen Tieren viel schneller als bei unvergifteten.

Bei diesen Versuchen bleibt die Frage unentschieden, ob die

Figur 6.



Frosch (a esculenta, b—e temporaria). Schwellenveränderung bei Verblutung.

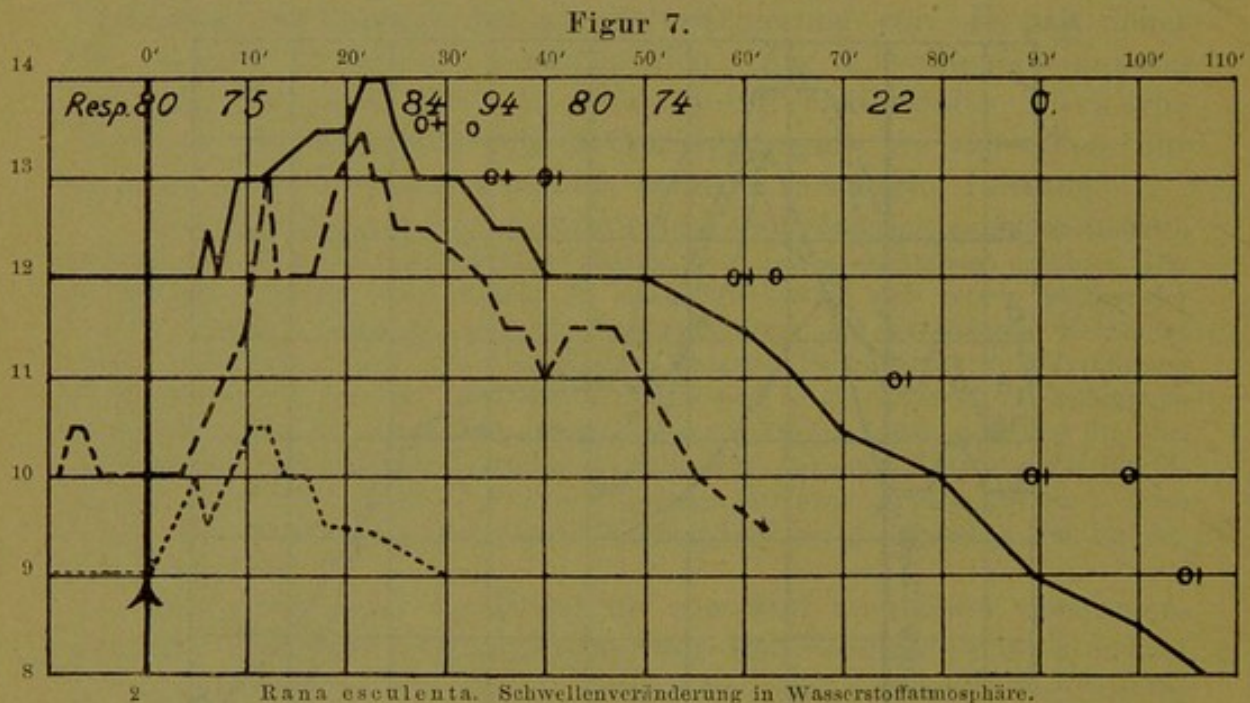
gesteigerte Erregbarkeit auf Sauerstoffmangel oder Kohlensäureanhäufung zurückzuführen ist. Es wurden deshalb Versuche in reiner Wasserstoffatmosphäre und in Luft mit verschieden starkem Kohlensäuregehalt angestellt.

Versuche in Wasserstoffatmosphäre. Die Versuchstiere wurden unter eine in Wasser tauchende Glasglocke gebracht, welche zunächst mit Luft gefüllt war. Nachdem die Tiere sich beruhigt hatten, wurde die Schwelle mittelst unipolarer Reizung bestimmt und darauf die Luft durch gereinigtes Wasserstoffgas ersetzt.

Zur Methodik: Die oben tubulierte Glasglocke von 2 Liter Kapazität tauchte zirka 2 cm in Wasser. Die obere Öffnung war mit einem Gummistopfen verschlossen, durch welchen ein auf der einen Seite mit Quecksilber gefülltes \sim -förmig gebogenes Glasrohr gesteckt war. Durch dieses Rohr war ein langer Lamettafaden gezogen,

dessen eines Ende mit dem einen Pol der sekundären Spirale verbunden und dessen anderes Ende durch die Haut der Dorsalfäche des Froschfußes gezogen wurde. Auf diese Weise wurde ein luftdichter Verschluss nach oben erreicht, zugleich aber auch die Möglichkeit gegeben, den stromzuleitenden Faden stets gespannt zu halten. Der Frosch selber saß in der Glocke ganz frei auf einer Metallplatte, welche ca. 5 cm über dem Wasserspiegel angebracht und mit dem anderen Pol der sekundären Spirale verbunden war. Das gut gewaschene Wasserstoffgas wurde in einem Gasometer aufgesammelt und durch Wasserdruck von unten her unter die Glocke geführt. Ein geeignet gebogenes und an dem nach außen mündenden Ende mit Wasserverschluss versehenes Glasrohr ließ die Luft beim Einströmen des Gases aus der Glocke entweichen.

Figur 7 gibt den Verlauf von drei derartigen Versuchen wieder. Die Schwelle bleibt in der Regel noch mehrere Minuten nach dem Beginn des Einströmens unverändert, dann steigt die Erregbarkeit schnell, fällt aber in der Regel noch einmal wieder ab, um darauf



weiter zu steigen. Das Maximum der Erregbarkeit wird je nach der Schnelligkeit der Gaszufuhr verschieden schnell erreicht und dauert nur kurze Zeit an. Wie bei der Verblutung tritt dann ein anfangs steil, später flacher verlaufender Abfall der Erregbarkeit ein; jedoch ist die ganze Kurve mehr in die Länge gezogen.

Mit der Anfangszacke Hand in Hand geht eine deutliche Unruhe des Versuchstieres, während es vorher und nachher — außer wenn es gereizt wird — in der Regel ruhig dasitzt. Es steigt in die Höhe, duckt sich und wischt mit der Pfote über die Nasenlöcher. Die Atmung setzt stellenweise aus oder ist wenigstens verlangsamt. Danach glaube ich die Anfangszacke nicht bereits auf eine Wirkung des Sauerstoffmangels beziehen zu dürfen, sondern als Ausdruck eines vorübergehenden peripheren Reizes ansehen zu müssen, der durch den plötzlichen Kontakt mit dem fremden Gas zustande kommt.

Da sich die Unruhe bald verliert, so glaube ich die weiterhin noch zunehmende Erregbarkeitssteigerung auf Sauerstoffmangel beziehen zu dürfen.

Für die oberste (ausgezogene) Kurvenlinie sind die im gleichen Versuch beobachteten Veränderungen der Atemfrequenz in Zahlen pro Minute eingetragen. Nach der Anfangszacke (mit kurzem Respiurationsstillstand) ist die Frequenz etwas vermindert, steigt dann unbedeutend über die Normalzahl und sinkt schließlich bis auf 0 ab. Gegen Ende tritt fast immer Cheyne-Stokes'sches Atmen ein.

Wie bei der Verblutung tritt kurz hinter dem Maximum der Erregbarkeit Inkoordination und Neigung zu Sprunggruppen mit klonischem Charakter auf einmaligen Reiz ein. Wirkliche Krämpfe kommen nicht zustande.

Erholung sah ich nach Wiedereintritt der Luft noch eintreten, wenn die Tiere bis zu 6 Stunden nach dem Aufhören der Reflexerregbarkeit in Wasserstoff geblieben waren. Die Erholung verläuft stets langsam und beansprucht natürlicherweise um so mehr Zeit, je länger die Tiere ohne Sauerstoff waren.

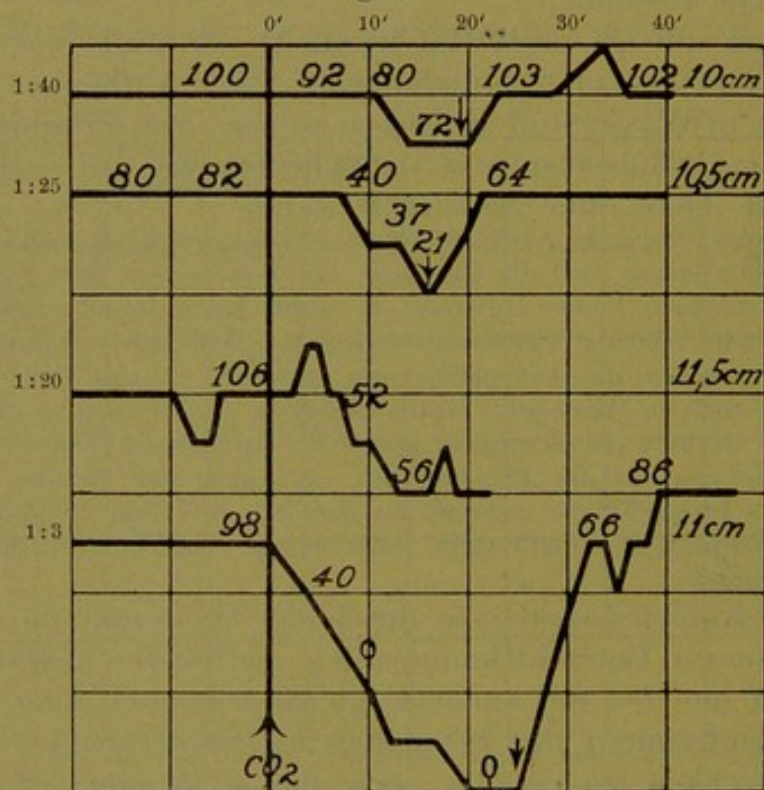
In Pflüger's Versuchen (1875. S. 321) mit sauerstofffreiem Stickstoff dauerten die Lebenszeichen länger, und die Erholung der Frösche war noch nach sehr viel längerer Zeit möglich. Diese Differenz ist wohl sicher darauf zu beziehen, dass Pflüger bei sehr niedriger Temperatur (nahe dem Nullpunkt) arbeitete, während bei meinen Versuchen die Außentemperatur zwischen 17 und 19° C. lag. Nach längerem Aufenthalt in Wasserstoff wurde das Herz — wie auch in den Versuchen Pflüger's — nicht mehr schlagend gefunden. In solchen Fällen wirkte Herzmassage begünstigend auf die Erholung ein. In einem Fall erholte sich nur das Vordertier: Der Frosch atmete während der nächsten zwei Tage bis zum Tode regelmäßig, zeigte Korneal- und Maulreflexe, blieb aber an den Vorderbeinen und Hinterbeinen ganz gelähmt.

Da die Kohlensäureabgabe durch die Haut und die Lunge bei der zwar kaum in Betracht kommenden, geringeren äußeren Kohlensäuretension und bei der zunächst gleichbleibenden oder etwas vermehrten Atemfrequenz eher begünstigt als gestört wird, so ist kaum an die Möglichkeit zu denken, dass die in Wasserstoffgas zu beobachtende Erregbarkeitssteigerung auf internem Kohlensäurereiz beruht.

Versuche in kohlensäurehaltiger Atmosphäre sprechen in demselben Sinne: In Figur 8 sind vier Versuche mit verschieden großem Kohlensäuregehalt der Atemluft wiedergegeben. Schon bei Atmung von 1 Teil Kohlensäure in 40 Teilen Luft tritt nach zirka 10 Minuten eine deutliche Depression der Erregbarkeit und der Atemfrequenz ein. Je größer der Kohlensäuregehalt, desto schneller und mit um so größerer Stärke tritt diese Depression ein. Von einer Erhöhung der Erregbarkeit ist in der Regel auch nicht die geringste Spur zu bemerken. Bei Zuführung sehr großer Kohlensäuremengen kommt, wie Winterstein (1900) zuerst angegeben hat, ein anfänglicher Erregungszustand zur Beobachtung, der sehr bald einer tiefen

Depression Platz macht. Zu einem wirklichen Erregungsstadium sah ich es, wie wohl auch Winterstein, nur kommen, wenn der Luft mehr als 25% Kohlensäure zugemischt waren; aber schon bei 5–10% Kohlensäure bemerkte ich bisweilen einen Vorboten dieses Stadiums, der sich in einer anfänglichen geringfügigen Steigerung der Erregbarkeit zeigt (Figur 8, Kurve 3). Ich glaube aber Winterstein durchaus darin beistimmen zu sollen, dass dieses Erregungsstadium rein peripherer Natur ist. Wenn nämlich bei einem bestimmten Kohlensäuregehalt des Blutes die Erregbarkeit erhöht wäre, so müsste sich ein Kohlensäuregehalt der Atemluft finden lassen, bei welchem die erhöhte Erregbarkeit andauert. Bei sorgfältiger Ab-

Figur 8.



Rana esculenta. Schwellenveränderung in Kohlensäure. Der ↓ bedeutet die Wiederzulassung von reiner Luft. Das Verhältnis in der ersten Kolonne gibt den Kohlensäuregehalt des Gasgemisches an.

stufung des Kohlensäuregehaltes der Atemluft ist es mir aber nicht gelungen, eine solche Mischung zu finden. Tritt die Steigerung der Erregbarkeit ein, so folgt sehr bald eine tiefe Depression (Figur 8, Kurve 3), verringert man den Kohlensäuregehalt, so erfolgt die Depression ohne vorhergehende Steigerung der Erregbarkeit (Kurve 2). [Siehe auch die Beweisführung Winterstein's.]

Wirkung der Sauerstoffentziehung bei Warmfröschen. Bei der Beschreibung seines bekannten „Kochversuches“ teilt Goltz (1869. S. 127–130) mit, dass der großhirnlose Frosch bei allmählicher Erwärmung und am Entkommen verhindert nach einem Stadium gesteigerter Erregbarkeit bei 42°C. unter tetanischen

Krämpfen verendet. Da die Erwärmung des Wassers von 17 auf 56° bei diesen Versuchen innerhalb 10 Minuten geschah, so ist wohl anzunehmen, dass die für das Eintreten der Krämpfe angegebene Temperatur von 42° nicht der Temperatur im Innern des Tieres entsprach. So fanden denn auch Archangelsky (1875) und Winterstein (1901), dass derartige „strychninähnliche“ Krämpfe bereits bei einer Innentemperatur von 30–34° auftreten können. Ich habe solche Krämpfe ebenfalls bereits bei Tieren mit einer Körpertemperatur von zirka 36° auftreten sehen, jedoch habe ich den Eindruck, dass sie nicht spontan eintreten, sondern nur nach sehr energischen Bewegungen, nachdem also ein besonders starker Sauerstoffverbrauch vorhergegangen ist. Bei Tieren mit einer Körpertemperatur unter 32° konnte ich auch nach den heftigsten Bewegungen keine Krämpfe hervorrufen. Solche Frösche sind für den folgenden Versuch geeignet:

Frösche, welche 5 Stunden oder länger im Brutschrank bei 30–32° verweilt haben, werden schnell unter eine mit Wasserstoffgas gefüllte Glocke¹⁾ gebracht. Nach 4–6 Minuten stellt sich eine starke Steigerung der Erregbarkeit ein, so dass die Tiere, wie im Initialstadium der Strychninvergiftung auf kleinste Erschütterungen²⁾ reagieren. Nach weiteren 3–5 Minuten treten „spontan“ oder auf kleinste Reize starke klonische Zuckungen und Strecktetani ein, welche sich von Strychnintetanis nicht unterscheiden lassen. Bald darauf tritt vollkommene Lähmung ein. An die Luft zurückgebracht erholen sich die Tiere vollständig, durchlaufen dabei aber wieder, wenn eine stärkere Abkühlung verhindert wird, ein ziemlich lange anhaltendes Krampfstadium (klonische Zuckungen und mehr oder weniger lange Streckkrämpfe). In Luft mit verschieden großem Kohlensäuregehalt lassen sich keine derartigen Krämpfe hervorrufen.

Auszug aus einem Versuchsprotokoll.

Zwei gleich große Eskulenten 6 Stunden bei 30° gehalten. Starke Erregbarkeit, schnellende Sprünge, gute Koordination. Umdrehen erschwert, aber möglich.

7 h 19' Frosch A in reinen Wasserstoff.

7 h 24' Sehr erschütterungsempfindlich, Atmung groß, oft unterbrochen.

7 h 26' wischt wiederholt mit Pfote über die Nase, erschütterungsempfindlich.

7 h 30' Sprünge, dann langer Streckkrampf der Hinterbeine und Opisthotonus. Auf jeden Reiz danach kurzer Streckkrampf; Beine danach nicht angezogen.

1) Die Glocke war unten mit einem federnden Deckel verschlossen, so dass die Einführung des Frosches leicht geschehen konnte, wenn die Glocke mit dem Rande unter Wasser tauchte. Die Gasfüllung wurde vor dem Versuch besorgt. Das Wasser, in das die Glocke eintauchte, war auf 28° erwärmt.

2) Schon an der Luft zeigen Warmfrösche in der Regel Erschütterungsempfindlichkeit, doch nimmt dieselbe stets im Wasserstoffgas bedeutend zu.

- 7 h 31' Kurze Streckkrämpfe auf Berührung; direkt nach Beendigung eines Krampfes kein neuer auszulösen; neuer Streckkrampf erst nach Pausen von zunehmender Länge möglich.
- 7 h 33' Reflexlos. Heraus. Wie tot.
- 7 h 40' Auf Reiz ein Atemzug.
- 7 h 43' Auf Reiz schwache tetanische Streckung der Beine.
- 7 h 47' Auf jeden Reiz kleine Streckkrämpfe. Darauf spontan ein langer, starker, allgemeiner Krampf.
- 7 h 49' Atmet wieder. Auf Reiz Sprung mit 6" langem Tetanus, danach reflexlos. Bis 7 h 53' bei jedem Sprung oder Umdrehversuch Streckkrampf; Anziehen der Beine unvollkommen. Häufig auch beim Sprung Schrei wie bei Strychninfrosch.
- 7 h 58' Fast normal. Keine Tetani. Gute Sprünge, Umdrehen aus Rückenlage möglich.
- 7 h 19' Frosch B in ein Gemisch von 35 Teilen Kohlensäure, 35 Teilen Sauerstoff und 30 Teilen Stickstoff.
- 7 h 23' Schläfrig. Atmung langsam, groß. Auf Erschütterung nicht reagierend.
- 7 h 26' Auf starkes Klopfen keine Reaktion. Auf stärkeres Berühren Sprünge, gut koordiniert. Umdrehen aus Rückenlage schwer.
- 7 h 33' Augen geschlossen, schläfrig. Lässt sich das Bein ausziehen, ohne es anzuziehen. Auf Druck Sprung.
- 7 h 34' Ebenso. Reflexe noch schwerer auslösbar. Heraus.
- 7 h 36' Atmung langsam. Reflexe schwer auszulösen. Umdrehen nur versucht, aber nicht durchgeführt; bleibt auf Rücken liegen. Kommt in Wasserstoff.
- 7 h 44' Etwas erregbarer. Augen offen.
- 7 h 47' Kurzer spontaner Streckkrampf.
- 7 h 48' Reflexlos. Keine Atmung. Heraus.
- 7 h 50' Erste Atemzüge. Unkoordinierte Reflexe auf Reiz.
- 7 h 53' Auf Reiz klonische Krämpfe, bisweilen kurze Strecktetani.

Ich glaube, durch diesen Versuch den Beweis geliefert zu haben, dass die Frösche ebenso wie die Warmblüter fähig sind, Erstickungskrämpfe zu bekommen, wenn man sie künstlich zu Warmblütern macht, d. h. durch äußere Zuführung von Wärme ihren Stoffwechsel und damit den Sauerstoffverbrauch und das Sauerstoffbedürfnis erhöht. Bei niedrigerer Temperatur tritt der Sauerstoffmangel zu allmählich ein, um sich in Erstickungskrämpfen äußern zu können; hier kommt es nur zur erhöhten Erregbarkeit.

Bereits Winterstein hat die bei noch höheren Wärmegraden ohne äußeren Sauerstoffmangel eintretenden Krämpfe mit Sauerstoffverhältnissen in Beziehung gebracht, indem er annimmt, dass die Wärme die Dissimilation in den „Ganglienzellen“ und so ihren Sauerstoffverbrauch erhöht. Die Krämpfe werden also auf gesteigerte Verbrennung und nur die darauf folgende Lähmung auf Sauerstoffmangel zurückgeführt. Ich halte diese Deutung für unrichtig. Nach meinen Versuchen ist es nicht die vermehrte Verbrennungsfähigkeit an sich, die die Krämpfe hervorruft, sondern im Gegenteil der Sauerstoffmangel, indem durch spontane oder künstlich hervorgebrachte Bewegungen des Tieres der Sauerstoffvorrat des ganzen Körpers erschöpft wird.

Kombination der Erregbarkeitssteigerung durch Sauerstoffentziehung mit schwacher Strychninvergiftung. Zu diesen Versuchen wurde (wie bei den entsprechenden Verblutungsversuchen) Frösche im Stadium der abklingenden Strychninvergiftung benutzt. Die Giftwirkung muss schon soweit verschwunden sein, dass sich nie mehr ein Tetanus einstellt und nur noch eine ganz geringe Erhöhung der Erregbarkeit zu beobachten ist. In Wasserstoffgas gebracht bleiben die Frösche zunächst unverändert und verfallen nach einem Stadium erhöhter Erregbarkeit in starke Krämpfe, auf welche sehr schnell vollständige Lähmung folgt. An der Luft erholen sie sich vollkommen, durchlaufen aber dabei ein Stadium, in welchem spontan und auf Reiz Krämpfe eintreten. Am selben Tier kann der Versuch oft wiederholt werden. Bei Übertragung solcher Tiere (bei denen vorher und nachher im Wasserstoffgas die deutlichsten Krämpfe auftraten) in Kohlensäureluftgemische von verschiedenem Kohlensäuregehalt konnten niemals auch nur die geringsten Spuren von Strychninkrämpfen festgestellt werden. Die Wirkung der Kohlensäuregemische war stets depressiv. Dies harmoniert mit der Angabe Winterstein's (1900), dass bei Fröschen, welche direkt nach der Strychninvergiftung in eine stark kohlensäurehaltige Atmosphäre kommen, überhaupt keine Krämpfe ausbrechen.

Auszug aus einem Versuchsprotokoll.

Esculenta, vergiftet mit 0,04 mg salpetersaurem Strychnin am 1. März 1906 vormittags.

2. Februar 10 h 20' Keine Krämpfe mehr, auch nicht bei stärkstem Reiz. Erregbarkeit gut, etwas gesteigert. Bewegungen koordiniert. Dreht sich gut aus Rückenlage um.
- 10 h 29' Unter Glasglocke mit Wasserstoffgas.
- 10 h 32' Erschütterungsempfindlich.
- 10 h 34' Längere Streckkrämpfe in Rücken- und Seitenlage; abnehmende Intensität der Krämpfe.
- 10 h 37' Atmung hört auf.
- 10 h 38' Reaktionslos. Heraus.
- 10 h 40' Erste Atemzüge; auf Reiz kurze Streckkrämpfe darauf anfangs reflexlos. Später auf Reiz Sprung mit daran anschließendem längerem Krampf.
- 11 h 6' Ganz erholt; springt spontan und ohne in Krämpfe zu verfallen. Kann sich aus Rückenlage umdrehen.
- 11 h 7' Wieder in Wasserstoff.
- 11 h 9' Atmung hört auf.
- 11 h 10' Spontaner langer Strychninkrampf, später auf kleinsten Reiz langer Tetanus.
- 11 h 11—13' Dauerkrämpfe wie bei stärkster Strychninvergiftung; Beine steif.
- 11 h 14' Gelähmt. Heraus.
- 11 h 18' Beginnende Erholung. Auf Reiz kurzer Streckkrampf, danach stets gelähmt. Später Krämpfe länger und geringere Ermüdung.
- 11 h 28—30' Auf Reiz Sprünge mit anschließendem Tetanus.
- 11 h 42' Spontane Sprünge, Erregbarkeit noch gesteigert.
- 11 h 56' Ganz erholt; wie vor dem Versuch.

Mit gleichem Erfolg wurde der Versuch noch zweimal (von 12 h—12 h 55' und von 12 h 58'—1 h 15') ausgeführt. Am Nachmittag um 5 h kam es in Wasserstoff nur noch zu gesteigerter Erregbarkeit, aber nicht mehr zu Krampfausbrüchen. Die Strychninvergiftung war schon zu stark abgeklungen.

Verminderung der Erregbarkeit durch Sauerstoffüberfluss. Ich habe nach dieser Richtung hin erst wenige Versuche angestellt und bin zu dem Resultat gekommen, dass eine wesentliche Verminderung jedenfalls nicht eintritt. Bei Schwellenbestimmungen an normalen Fröschen in reiner Sauerstoffatmosphäre (die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei den Versuchen mit Wasserstoffatmosphäre) habe ich zwar mehrfach eine Abnahme der Erregbarkeit beobachtet, doch ging dieselbe nicht wesentlich über die Grenzen der Fehlerquellen hinaus. Da sich die Atemfrequenz nicht oder nur unwesentlich in reinem Sauerstoff verändert und da kein Grund zu der Annahme vorhanden ist, dass der Gaswechsel durch die Haut verringert wird, so muss der Sauerstoffgehalt des Tieres bei längerem Aufenthalt jedenfalls zunehmen. Da aber nach Versuchen mit reduzierbaren Farbstoffen das Nervensystem des Frosches schon beim Aufenthalt in gewöhnlicher Luft nahezu sauerstoffgesättigt ist, so ist eine starke Abnahme der Erregbarkeit wohl kaum zu erwarten. (Siehe unten 251).

Anders könnte dies sein, wenn der Sauerstoffverbrauch gesteigert ist. Nach dieser Richtung hin habe ich bisher nur Versuche mit Strychninfröschen gemacht; erwärmte Frösche wurden bis jetzt nicht untersucht. Bei Strychninfröschen, die sich noch im Stadium hochgradiger Krämpfe befanden, habe ich gar keine mildernde Wirkung reinen Sauerstoffs beobachten können, auch nicht, wenn derselbe mit einem Druck von 2 Atmosphären einwirkte. Dagegen glaube ich mich mehrmals davon überzeugt zu haben, dass Frösche mit abklingender Vergiftung, welche eben gerade noch bei stärkeren Sprüngen (an der Luft) Krampfanfälle bekamen, nach längerem Aufenthalt in reinem Sauerstoff ihre Neigung zu Krämpfen ganz verlieren, in gewöhnlicher Luft aber wieder bekommen. Weitere Untersuchungen sind hier aber jedenfalls am Platz.

III. Versuche am Flusskrebs (*Astacus fluviatilis*).

Springlebende Krebse, d. h. Krebse, welche beim Hochheben sofort heftige Schwanzschläge ausführen, sind nicht immer leicht zu bekommen und vor allem nicht leicht in diesem Zustand lange zu erhalten. Aus diesem und andern Gründen ist die Zahl meiner Krebsversuche noch sehr beschränkt. Ein Phänomen habe ich aber in diesen Versuchen mit besonderer Deutlichkeit beobachten können, nämlich die Abnahme der Erregbarkeit bei Sauerstoffüberfluss. Bringt man genau auf ihre Erregbarkeit geprüfte Tiere in sauerstoffgesättigtes Wasser, so ist allerdings eine starke Abnahme der Erregbarkeit auch bei langem Aufenthalt nicht zu beobachten.

Wohl kann man es dahin bringen, dass ein Tier, das vorher bei jedem Hochheben starke Schwanzschläge ausführte, dies nicht mehr tut und nur noch auf starken Druck des Schwanzfächers vereinzelte Schwanzschläge macht, man kann auch beobachten, dass die Augen- und Antennenreflexe träger werden und das Umdrehen aus Rückenlage sehr langsam vor sich geht; aber das sind Befunde, die nicht über die bei andern Tierarten zu erhebenden hinausgehen. Da die respiratorische Oberfläche relativ klein zu sein scheint, so werden augenscheinlich nicht sehr viel größere Sauerstoffmengen aufgenommen, als im Normalwasser. Mir kam aber bei diesen Versuchen eine Beobachtung in Erinnerung, welche ich bei Gelegenheit meiner Methylenblauinjektionen an *Carcinus* und *Astacus* viele hundertmal gemacht habe, und welche mich auf einen ganz andern Weg des Experimentierens führte.

Wie Ehrlich gezeigt hat, werden eine Reihe von Farbstoffen von vielen Organen des Säugetierkörpers reduziert, wobei sie farblos werden. Erst in Berührung mit dem Sauerstoff der Luft (eventuel sogar erst nach vorausgehender Abtötung des Organs) erhalten die zunächst farblos oder in der Eigenfarbe aus dem Tierkörper kommenden Organe die Farbe des injizierten Farbstoffs. Bei den Säugtieren und auch beim Frosch gehört das Zentralnervensystem bei normaler Blutversorgung zu den Organen, welche nicht oder nur wenig reduzieren. Es ist so gut mit Sauerstoff versorgt, dass die reduzierenden Kräfte seiner Gewebe nicht in Tätigkeit kommen. Erst bei Sauerstoffarmut werden auch von diesen Organen (Herz, Gehirn u. s. w.) jene Farbstoffe reduziert.

Anders ist es bei den Arthropoden. Diese leben mit all ihren Organen (mit Ausnahme des Herzmuskels) in dauernder Sauerstoffunterbilanz. Wenn man einen mit Methylenblau injizierten Krebs eröffnet, so findet man alle Organe, vor allem auch das ganze Nervensystem farblos, wenn auch relativ sehr große Farbstoffmengen injiziert waren. Erst längere Zeit nach der Freilegung des Nervensystems fängt die Bläuung an, um schnell wieder zu verschwinden, wenn die Luft abgeschlossen wird.

Legt man bei einem normalen oder mit Methylenblau injizierten Krebs das Bauchmark und Gehirn frei, so bleibt die Reflexerregbarkeit und spontane Beweglichkeit noch längere Zeit erhalten, um später langsam und ohne jedes Zeichen von Erregung zu verschwinden. (Zuerst treten Hirnsymptome ein, d. h. die Tiere verhalten sich in ihren Bewegungen wie solche, denen das Gehirn extirpiert ist. Gangbewegungen dauern noch fort und erlöschen mit den Reflexen nach 10—30 Minuten). Es war mir nun aufgefallen, dass bei den mit Methylenblau injizierten Tieren das Erlöschen der Reflexerregbarkeit mit dem Beginn der Bläuung des Bauchmarks einhergeht oder ihm kurz vorangeht.

Das Erlöschen der Erregbarkeit nach Freilegung könnte durch ungenügende Blutversorgung erklärt werden, es könnte aber auch darauf beruhen, dass die Sauerstoffsättigung des Zentralnervensystems zu groß wird, und hiermit harmonisiert die Koinzidenz der Methylenblauoxydation. Gegen die erstere Auffassung sprechen verschiedene Befunde: 1. Ein Krebs, dem das Herz herausgenommen ist, kann nach Verschluss der Wunde noch 24 Stunden und länger am Leben bleiben. 2. Ist nach Herausnahme der Eingeweide die Reflexerregbarkeit erloschen, so kann sie wiederkehren, wenn man das Bauchmark wieder mit den herausgenommenen Organen bedeckt. 3. Wenn man bei zwei Tieren das Bauchmark freilegt, das eine Tier (A) in geräumiger feuchter Kammer liegen lässt, beim andern aber (B) den zur Freilegung gemachten Defekt im Rückenschild mit einer Wachsplatte sorgfältig verschließt, so erlischt die Reflexerregbarkeit beim Tier A mindestens fünfmal so schnell als beim Tier B. (In einem Versuch bei Tier A nach 20 Minuten, bei Tier B nach 240 Minuten.)

Um zu beweisen, dass das Erlöschen der Erregbarkeit nach Freilegung auf Sauerstoffanreicherung beruht, habe ich folgenden Versuch mehrmals ausgeführt:

Das Bauchmark wird freigelegt und abgewartet, bis die Reflexerregbarkeit ganz erloschen ist. Darauf wird das Tier in einer mit Wasserstoffgas gefüllten Glasglocke aufgehängt. Nach einigen Minuten fangen die Beine an sich spontan zu bewegen und es treten wieder verschiedene Reflexe auf, die vorher vollkommen fehlten. Bald darauf tritt wieder vollkommene Lähmung ein. Nachdem das Tier wieder an die Luft gebracht ist, tritt noch einmal ein kurzes Stadium spontaner und reflektorischer Bewegungen ein.

Beispiel: Freilegung des Bauchmarks um 12 h 34'.

- 12 h 42' Andauernde Gehbewegungen. Scheren öffnen und schließen sich. Kneifreflex vorhanden.
- 12 h 50' Gehbewegungen schwächer und seltener. Reflexe träge. Scherenreflex schwach.
- 12 h 52' Keine Gehbewegungen. Fast reflexlos.
- 12 h 53' Reflexlos. In Wasserstoff.
- 12 h 59' Schwacher Scherenreflex. Sonst keine Bewegungen.
- 1 h 3' Scheren bewegen sich spontan. Gangbewegungen. Inkoordiniertes Beugen und Strecken der Beine. Scheren fahren hin und her, öffnen und schließen sich etwa zehnmal rhythmisch. Die Maxillarfüße öffnen und schließen sich. Etwa $\frac{3}{4}$ Minute alles in Bewegung dann wieder Ruhe.
- 1 h 5' Ganz reflexlos.
- 1 h 7' Heraus. Vollkommen reflexlos.
- 1 h 10' Spontane Bewegung mehrerer Beine.
- 1 h 11'—15' Auf Reizung eines pes spurius Bewegung dieser, Beinreflexe und Öffnen und Schließen der Maxillarfüße.
- 1 h 17' Reflexe schwächer. Auf Reiz der Schlundkommissuren Bewegungen der Gangbeine und drei rhythmische, aber schwache Schwanzschläge.

1 h 23' Alle Reflexe erloschen, nur die pedes spurii machen auf Reiz noch schwache Bewegungen.

Dieser Versuch ist wohl kaum anders zu deuten, als dass das Aufhören der Erregbarkeit nach Bloßlegung des Zentralnervensystems auf einer zu großen Sauerstoffsättigung beruht. Wird diese durch Diffusion gegen Wasserstoff aufgehoben, so kehrt die Erregbarkeit wieder, um später aus Sauerstoffmangel aufs neue zu erlöschen. Zurückgebracht in Luft wird die zur Reflex-tätigkeit geeignete Sauerstoffspannung noch einmal vorübergehend erreicht.

Dass außer der Sauerstoffspannung noch andere Verhältnisse in Betracht kommen, soll natürlich nicht bestritten werden, denn die in Wasserstoff und nachher an der Luft zu beobachtenden Reflexe bleiben immer an Energie und Koordination weit hinter denen des normalen Tieres zurück.

Ich will aber nicht verschweigen, dass bei dem einzigen Versuche, den ich mit einem ausgenommenen Krebs in reiner Sauerstoffatmosphäre anstellte, die Reflexerregbarkeit nicht früher erlosch, als dies in der Regel an der Luft geschieht. (Auch hier trat nach dem Erlöschen der Erregbarkeit Erholung in Wasserstoffatmosphäre ein.) Um hierin einen Einwand gegen meine Deutung zu sehen, müssten größere Reihen vergleichender Versuche angestellt werden. Zu bemerken ist ferner, dass, wie schon lange bekannt (Fredericq 1879), auch die Erregbarkeit freigelegter Krebsnerven schnell erlischt, während bedeckte lange erregbar bleiben.

Erregbarkeitssteigerung durch Sauerstoffmangel. In ausgekochtem Wasser zeigen Krebse bei mittlerer Temperatur eine wahrnehmbare, aber, so weit ich bis jetzt sehe, nicht sehr erhebliche Steigerung der Erregbarkeit. Bei erwärmten Krabben (*Carcinus*) ist dieselbe aber außerordentlich deutlich und kann sich bis zu richtigen Krämpfen steigern. Aus meinen alten Versuchsprotokollen (vom Jahre 1898) geht über die optimale Temperatur nichts Sicheres hervor, da die Temperatur ziemlich schnell bis auf 30—35° gebracht wurde. Ich kann nur so viel mit Bestimmtheit sagen, dass bei höherer Temperatur in ausgekochtem Seewasser fast regelmäßig stark gesteigerte Erregbarkeit, Unruhe und schließlich Krämpfe eintreten. Durch schnelle Abkühlung können die Tiere auch nach Ausbruch derselben noch gerettet werden.

IV. Versuche am Blutegel (*Hirudo officinalis*).

Blutegel eignen sich von vornherein sehr zu den vorliegenden Versuchen, weil sie eine reine Hautatmung haben. Sie sind daher nicht imstande, das Eindringen und die Abgabe von Gasen in irgendwelchem erheblichen Maße zu korrigieren. Das einzige Mittel, das ihnen hierzu zu Gebote steht, ist die Vergrößerung resp.

Verkleinerung der Körperoberfläche durch Streckung resp. Kontraktion. Von diesem Mittel machen sie, wie es scheint, auch in der Tat Gebrauch. Bei der relativ großen Sauerstoffunterbilanz, die auch bei diesen Tieren nach Methylenblauversuchen zu urteilen herrscht, tritt wie bei den Krustaceen die Verminderung der Erregbarkeit durch Sauerstoffüberfluss gegenüber der Erhöhung der Erregbarkeit durch Sauerstoffmangel in den Vordergrund.

Verminderung der Erregbarkeit durch Sauerstoffüberfluss. Die zu den Versuchen verwandten Tiere waren schon seit 3 Monaten im Institut gehalten worden und zwar in einem kleinen Glase, dessen Wasser nur alle 4 Wochen erneuert wurde. (Während dieser Zeit hatten sie keine Nahrung bekommen, auch wohl schon lange vorher nicht). Sie waren also an schlechte Wasserverhältnisse gewissermaßen gewöhnt. Gereizt zeigten sie die bekannten Kriech- und Schwimmbewegungen, hefteten sich gut an, nahmen in der Ruhe eine halbgestreckte Stellung ein und reagierten auf die leiseste Berührung des Vorder- oder Hinterendes mit einer energischen Kontraktion. Auf eine genauere Schwellenbestimmung wurde vorderhand, wie beim Krebs, verzichtet, einmal weil die Anbringung gut abstufbarer Reize Schwierigkeiten bereitet, dann aber auch, weil die Erscheinungen schon so genügend deutlich sind.

Bei der Einleitung von reinem Sauerstoff in das Wasser (Temp. 8—10° C) zeigen die Tiere zuerst eine gewisse Unruhe, welche sich in Kriech- und Schwimmbewegungen kund tut. Dieselbe rührt augenscheinlich von der mechanischen Reizung durch die kleinen Gasblasen her. (Dasselbe zeigt sich auch bei der Einleitung von indifferenten Gasen.) Nach einigen Minuten tritt Beruhigung ein, und die Tiere verhalten sich nun zunächst wie im Normalwasser. 25—30 Minuten, manchmal erst 45 Minuten nach dem Beginn der Sauerstoffeinleitung fangen die Reaktionen an träger zu werden und erst auf stärkere Reize als vorher einzutreten. Im Maximum der Sauerstoffwirkung, welches nach zirka einer Stunde erreicht ist und so lange anhält, wie man will, zeigen die Tiere folgendes Verhalten: Sie liegen ganz still und stark verkürzt am Boden, wobei häufig nur der hintere Saugnapf, manchmal auch keiner festgeheftet ist. Auf leichten Seitendruck lassen die Saugnäpfe, wenn festgesaugt, los. Leichte Berührungen am Vorder- oder Hinterende rufen keine Kontraktion hervor; meist ist auch mäßiger Druck erfolglos und erst stärkerer Druck ruft langsame träge Kontraktion ad maximum hervor. Häufig kann man die Tiere auf den Rücken legen, ohne dass die geringsten Anstalten getroffen werden, die Bauchlage wiederzugewinnen. Sie können so stundenlang liegen. Andere Exemplare drehen sich nach längerer Latenz sehr langsam und träge in der üblichen Weise um. Auch diejenigen Tiere, welche nach dem Umdrehen in Rückenlage verharren, drehen sich

sehr träge auf die Bauchseite zurück, wenn man sie durch starken Druck reizt. Manche Exemplare sind auch durch die stärksten Reize (wiederholtes Drücken und Schlängern im Wasser) nicht zum Schwimmen oder Kriechen zu bringen. Bei andern gelingt dies; sie machen dann einige träge, kraftlose Schlängelbewegungen, um plötzlich aufzuhören und schlaff auf den Boden zu sinken. Es ist, als wenn sie aus dem Schlaf halb aufwachten und plötzlich wieder einschliefen. Ebenso ergeht es, wenn man sie zu Kriechbewegungen veranlassen kann. Mitten im Schritt kann die Bewegung abbrechen. Während der Vorwärtsstreckung zeigen sich häufig langsame peristaltische Kontraktionswellen, die beim normalen Tier nicht zur Beobachtung kommen, weil der Prozess zu schnell und wohl auch etwas anders abläuft. Wenn mitten in einer solchen Welle die Bewegung aufhört, so bleibt der Kontraktionswulst bisweilen noch minutenlang bestehen.

Das Verkürzungsstadium, welches die ungereizten Sauerstofftiere zeigen, könnte dem bloßen Anblick nach als Reizungszustand aufgefasst werden, denn ganz ähnliche, dann aber meist maximale Verkürzungen, kommen an normalen Tieren bei chemischer und starker mechanischer Reizung zur Beobachtung. Dem ist aber nicht so: Die durch Reizung hervorgerufene Dauerverkürzung ist eine wirkliche Kontraktur; nur durch sehr energischen Zug lässt sie sich aufheben und häufig nur auf Kosten von Muskelzerreisungen. Lässt man die Enden los, so tritt sofort wieder maximale Verkürzung ein. Dagegen lassen sich die Sauerstofftiere ganz leicht dehnen und bleiben, wenn man heftigere Reize ausschließt, lange Zeit gestreckt. In diesem Zustand künstlicher Streckung eignen sie sich sehr zu Reizversuchen: Leise Berührungen der Körperenden sind ganz wirkungslos, und erst bei kräftigem Druck tritt langsam und träge die Verkürzung ein.

Wie schon angedeutet, ist die Herabsetzung der Erregbarkeit bei verschiedenen Exemplaren nicht immer gleich groß, obgleich sie sich vorher in Normalwasser gleich verhielten. Eine ganz erhebliche Herabsetzung habe ich aber in allen Versuchen feststellen können.

Etwas schneller, als die Herabsetzung der Erregbarkeit im Sauerstoffwasser eintritt, stellt sich die normale Erregbarkeit nach vorsichtigem Zurückbringen in Normalwasser wieder ein; aber noch nach einer halben Stunde kann die Erregbarkeit herabgesetzt sein, wenn man starke Reizungen vermeidet. Veranlasst man die Tiere nach dem Zurücksetzen zu häufigen Reaktionen, so wird die Restitution verständlicherweise beschleunigt. Man kann sogar bei nicht sehr stark alterierten Tieren im Sauerstoffwasser durch Hervorbringung häufiger Körperbewegungen ein zeitweises „relatives Erwachen“ erzielen.

Erhöhung der Erregbarkeit bei Sauerstoffmangel. Bunge (1888. S. 566) gibt bereits an, dass Blutegel (und Pferdeegel) in sorgfältig sauerstofffrei gemachtem Wasser die erste halbe Stunde besonders lebhaft sind. Lähmung tritt sehr langsam ein, und erst nach 4 resp. 3 Tagen sind die Tiere tot. — Ich habe nach dieser Richtung hin vorderhand nur wenige Versuche anstellen können. Es zeigte sich dabei, dass etwa 20 Minuten nach dem Übertragen in ausgekochtes Wasser eine Steigerung der Erregbarkeit eintritt, derart, dass die Tiere fast ununterbrochen kriechen und schwimmen und aus dem Wasser zu entkommen suchen. Später nimmt die Erregbarkeit wieder auf die Norm, oder etwas mehr ab; zu einer tiefen Depression sah ich es nicht kommen, weil wohl die geringen, wieder eingedrungenen Sauerstoffmengen genügten. Diese Versuche sollen unter sichereren Kautelen wiederholt werden. Zu bemerken ist, dass die Blutegel im ausgekochten Wasser, wenn sie nicht gerade schwimmen oder kriechen, eine weit längere und flachere Ruhestellung einnehmen als im Normalwasser, d. h. dass sie die Körperoberfläche möglichst vergrößern.

V. Versuche am Hund mit durchschnittenem Rückenmark.

Versuche am intakten Hund, besonders solche mit künstlicher Atmung, waren von vornherein als nicht beweisend anzusehen, da Einwirkungen höherer Zentren, Vagushemmungen u. s. w. das Resultat trüben könnten. Ich habe mir daher nach dem Vorgang Freusberg's und Luchsinger's zwei Hunde hergestellt, bei denen das Rückenmark hoch durchschnitten war, und bei denen ich wartete, bis die Reflexe des Hintertiers vollkommen wieder hergestellt waren¹⁾.

Nach Einbindung einer Trachealkanüle wurde der rechte Fuß

1) Hund A (No. 53) Männchen. Rückenmark am 11. Jan. 06 in der Höhe des zweiten Brustwirbels durchschnitten. 14. Jan. Patellarreflex. 17. Jan. Andeutungen von Kratzreflex. 18–22. Jan. Nasenkatarrh mit Appetitlosigkeit; dadurch Verzögerung der Erholung. 25. Jan. guter Anziehreflex und gekreuzter Streckreflex. 23. Jan. bis 15. Febr. leichter Dekubitus. Beginnt zu pendeln. 1. März Pendelt recht gut. Beinanziehen sehr leicht hervorzurufen. Ungekreuzter und gekreuzter Streckreflex gut. Kratzreflex mittelgut. Bei Kitzel der Vorhaut Erektion und Koitusbewegungen, eventuell Ejakulation.

Hund B (No. 54) Weibchen. Rückenmark am 15. Jan. 06. auf der Höhe des vierten Brustwirbels durchschnitten. 17. Jan. Patellarreflex. 20. Jan. Anziehreflex. 21. Jan. beginnender Dekubitus, der rechtsseitig sehr schwer wird. 26. Febr. Dekubitus fast geheilt. 28. Febr. Pendelt etwas, gute Reflexe. 12. März Pendelt sehr gut und ausgiebig. In Philippson'scher Haltung (Philippson S. 26) nehmen die Pendelbewegungen deutlich den Charakter normaler Laufbewegungen an. Auf einseitigen schwachen Reiz des Fußes Sherrington's gleichseitiger Streckreflex; bisweilen tritt bei einseitigem Sohlenreiz beiderseitige Streckung der Beine ein. Auf einseitigen stärkeren Reiz gleichseitig Anziehen und gekreuzt Strecken. Bei Vulvakitzel Harnentleerung. Kratzreflex gut.

mit Elektroden armiert und mit einem Schreibhebel verbunden¹⁾. Auf dem großen Ludwig'schen Kymographion wurden außer den Reflexbewegungen die Atmung (mit Marey'scher Trommel), die Zeit in Sekunden und die Reizmomente aufgezeichnet.

Bei den Versuchen wurde zunächst die Schwelle (in Zentimeterrollenabständen ausgedrückt) bestimmt, bei der eben gerade noch ein Reflex eintrat. Wenn möglich, wurde der Reiz so abgestuft, dass der schwache Reflex, d. h. der ungekreuzte Streckreflex Sherrington's eintrat. Bei elektrischer Reizung, relativ starker Streckung des Beins und der gewählten Lage der Elektroden ist jedoch die Intensitätsbreite für diesen Reflex außerordentlich klein. Ist der Rollenabstand einige Millimeter größer als derjenige, bei dem der Streckreflex zur Beobachtung kommt, so bleibt bereits jeder Effekt aus, ist er einige Millimeter kleiner, so tritt bereits der Anziehreflex ein. Auch bei gleichbleibendem Rollenabstand und unveränderten äußeren Bedingungen können schwacher und starker Reflex abwechselnd auftreten. (Reinen Streckreflex zeigt die Kurve 3a auf Seite 259, Streckreflex und Anziehreflex gemischt die Kurve 1a, und reinen Anziehreflex die Kurven 3b, 3c, 1b und 1c. [Die Kurven sind auf $\frac{2}{3}$ verkleinert.]).

Bei den vorliegenden Versuchen ist es mir leider nicht gelungen, (selbst nicht mit abwechselndem Einblasen reinen Sauerstoffs und Absaugen der verbrauchten Luft) Apnoe hervorzurufen. Wie ich nachträglich in der Literatur fand, ist dies beim nicht narkotisierten Hund

1) Die Fesselung (in Rückenlage) beschränkte sich auf das Vordertier. Das Hintertier lag ganz frei zwischen Kissen. Bei dem Versuch mit Hund A wurde nur während der Operation Äther gegeben, sonst kein Narkotikum angewandt. Ebenso beim ersten Versuch mit Hund B. Beim zweiten Versuch mit Hund B wurde eine leichte gemischte Morphin-Chloralhydrat-Narkose angewandt.

Die Elektroden bestanden in zwei langen leichten Drähten, deren eines Ende fest um die erste und dritte Zehe gewickelt wurde. Bei Feuchthaltung der Haut erreichte ich so eine genügend gleichmäßige Reizung. Ein um das Fußgelenk geschlungener Bindfaden war mit seinem anderen Ende an einen Gummifaden geknüpft, und dieser war in der Längsachse des gestreckten Beines und ihm gegenüber fest an der Wand befestigt. Der Gummifaden war so gespannt, dass er das Bein, wenn kein Reiz erfolgte, fast gestreckt erhielt. Der Widerstand des Gummifadens war aber andererseits so schwach, dass er auch durch leichte Reflexbewegungen überwunden werden konnte. Auf dem Wege vom Bein zum Gummifaden war der Bindfaden an dem nicht schreibenden Arm eines Winkelhebels befestigt. Am anderen (horizontalen) Arm des Winkelhebels war das auf dem Papier schreibende Pfeifchen befestigt. Das Verhältnis der Arme war so gewählt, dass die Reflexbewegungen auf drei Fünftel verkleinert wurden.

Zur Reizung wurden einzelne Öffnungsinduktionsschläge benutzt. Die Ausschläge sind dabei zwar ziemlich klein, da die Masse des Beins den relativ schnellen Zuckungen nicht genügend folgt. Sehr viel größere Ausschläge werden auch bei eben wirksamen Reizen erzielt, wenn faradisch gereizt wird, wie dies meistens geschieht. Bei dieser Art zu reizen ist aber die Schwellenbestimmung erschwert, weil man immer die Zahl der Einzelreize bis zum Eintritt der Reaktion mit berücksichtigen muss.

nicht oder nur sehr schwer möglich. Auch bei dem zweiten Versuch mit Hund B, bei welchem eine schwache Morphinum-Chlorallhydratnarkose angewandt wurde, konnte ich eine auch nur kurze Apnoe nicht erzielen. Wahrscheinlich war die Narkose zu schwach und der aktive Widerstand gegen die Lufteinblasung blieb zu groß. Infolgedessen wurde auch während der künstlichen Atmung in allen Fällen eine irgendwie deutliche Veränderung der Schwelle vermisst.

Ich bin daher aus eigener Erfahrung nicht imstande, irgend etwas über eine Verminderung der Erregbarkeit durch Sauerstoffüberfluss (resp. Kohlensäuremangel) auszusagen. Nach den Befunden Freusberg's ist es aber wohl kaum zweifelhaft, dass auch für die Zentren des Säugerrückenmarks derartige existiert. Ich hoffe, auch diese Lücke in meinen Versuchen (neben vielen anderen) bei späteren Versuchen ausfüllen zu können.

Steigerung der Erregbarkeit.

1. Verblutung (ausgeführt an Hund B): In Kurve 1a (S. 259) zeigt sich, dass bei einem Rollenabstand von 9 cm vor dem Beginn der Verblutung (und während der ganzen vorhergegangenen Versuche) eben gerade jedesmal eine Reaktion eintritt. 12 h 26' 50" wird der Herzstich ausgeführt. 12 h 27' 10" ist die Reizung mit 9 cm bereits wesentlich wirksamer. Die Kurve 1b und 1c geben den weiteren Verlauf von 12 h 27' 20" ab. Nachdem 9 cm sehr wirksam geworden sind, wird der Rollenabstand auf 10 cm und später auf 11 cm vergrößert. 12 h 27' 57" ist 11 cm sehr wirksam, wird aber dann unwirksam (die runden Buckel in der Kurve sind der Ausdruck von Atembewegungen). 12 h 28' 11" bricht ein starker Verblutungskampf im Hintertier aus; einige Sekunden nach seinem Beginn traten auch Zuckungen in den Vorderpfoten auf, die sich aber nicht bis zum Krampf steigerten. (Atembewegungen kamen noch bis etwa 12 h 28' 40" zur Beobachtung; eine derselben zeigt sich in der Kurve bei 21", eine weitere bei 32"; mehrere andere haben sich nicht auf die Kurve übertragen. Die direkte Atemschreibung war ausgeschaltet worden.)

Nach dem Verblutungskampf ist die Erregbarkeit gegen vorher herabgesetzt, steigt aber noch einmal wesentlich in die Höhe (Kurve 1c). 12 h 29' 50" ist endlich die Erregbarkeit wieder auf der Norm angelangt, also 3' nach dem Herzstich, 1' 40" nach Beginn der Verblutungskämpfe! Von da ab sank die Erregbarkeit sehr schnell; 12 h 31' 20" war vollkommene Reflexlosigkeit eingetreten.

Die Erregbarkeit war also während der Dauer der Verblutung um mindestens 2 cm Rollenabstand gestiegen. Der Verblutungskampf des Hintertieres trat kurz nach dem Maximum der Erregbarkeitssteigerung ein und deutlich vor den Erregungszeichen des Vorder-tieres. Charakteristisch für derartige Steigerungen der Erregbarkeit

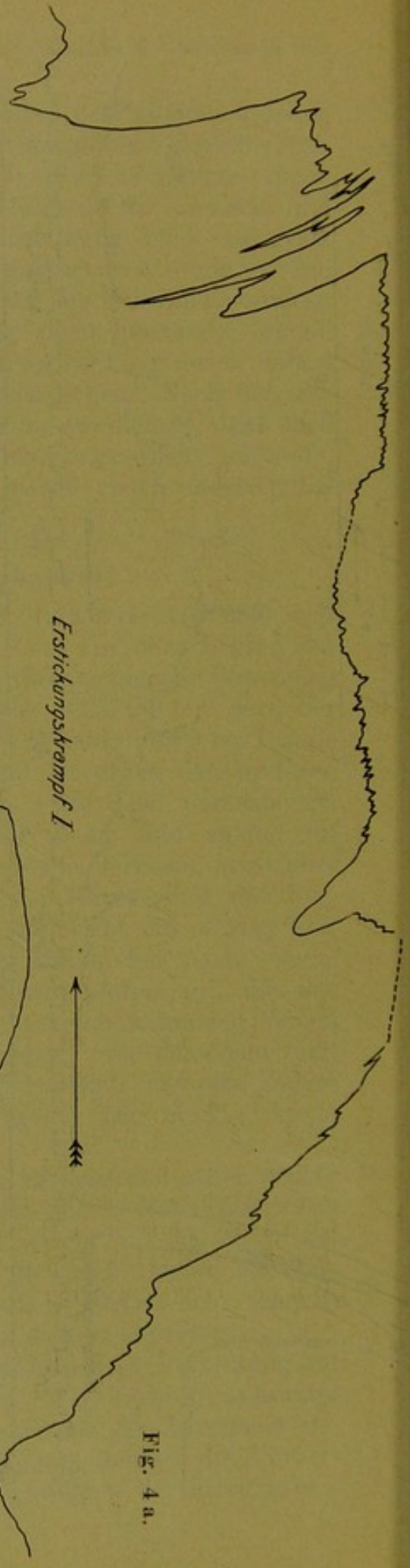


Fig. 4 a.

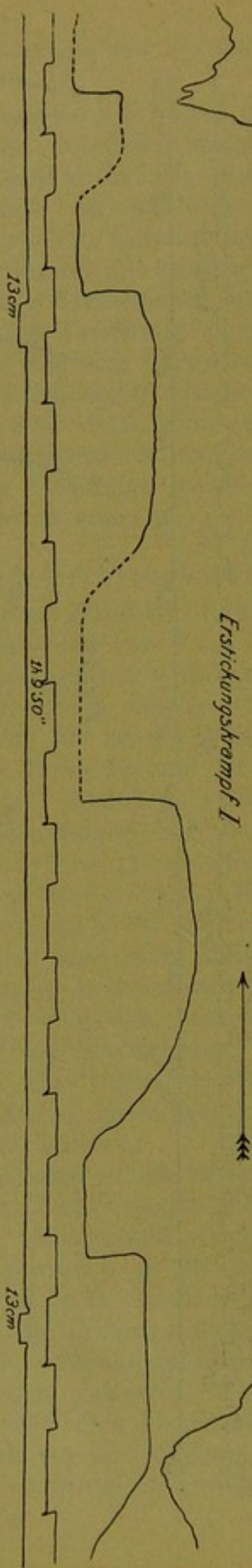


Fig. 2 a.

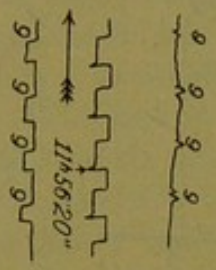


Fig. 2 b.

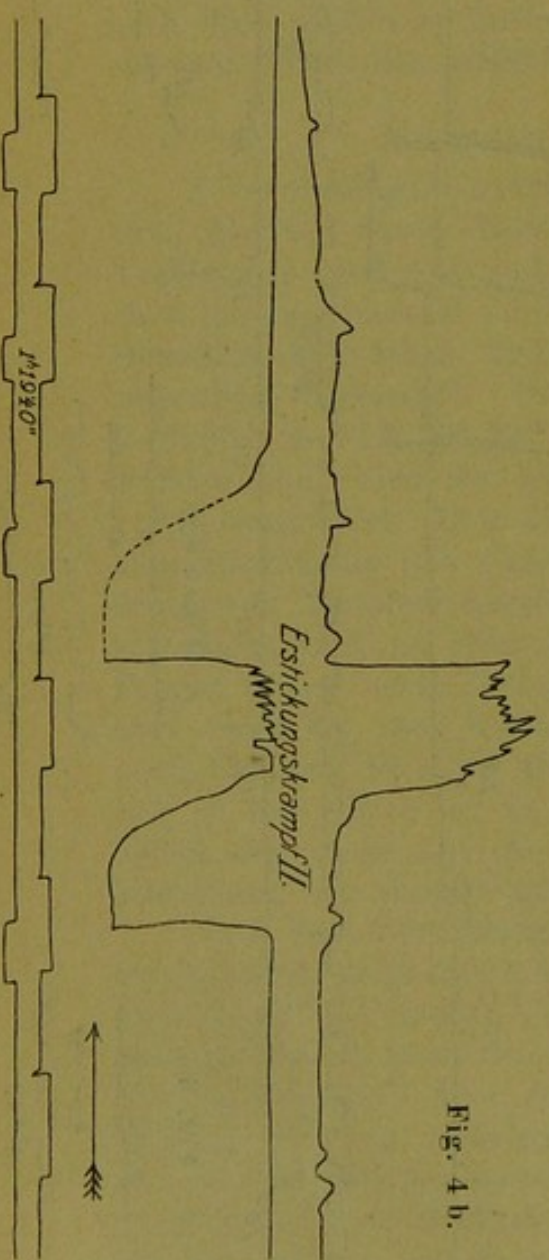
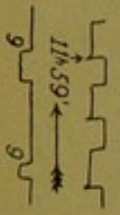


Fig. 4 b.

scheint auch das anfängliche Ansteigen des Tonus zu sein, denn ich habe es verbunden mit einem späteren Abfall auch bei vorübergehender Dyspnoe fast regelmäßig gefunden.

2. Erstickung: Die Erstickung durch Kanülenverschluss wurde bei Hund A um 1 h 6' (5. Februar 1906) eingeleitet. (Da der Schlitz der Ludwig'schen Kanüle nicht ganz dicht schloss, so bekam das Tier doch noch ganz geringe Luftmengen. Infolgedessen zog sich die Erstickung sehr lange hin und führte erst zum Exitus, nachdem (1 h 15') der Schlitz besser verschlossen worden war.) Vorher war die Erregbarkeitsschwelle auf 12 cm konstant befunden worden. Von 1 h 7' ab wurden die Reflexe bei 12 cm wesentlich stärker. Von 1 h 8' 40" ab ist Rollenabstand 13 cm wirksam und nimmt an Wirksamkeit zu, bis um 1 h 9' 39" ein 21 Sekunden dauernder sehr heftiger Erstickungskampf ausbricht (Kurve 4a, S. 260). Als der Krampf 12 h 9' 54" etwas nachließ, konnte er durch eine Reizung mit 13 cm Rollenabstand wieder angefacht werden. Der ganze Krampf blieb völlig auf das Hintertier beschränkt und die forcierten Atemanstrengungen des Vordertieres gingen während desselben ruhig weiter. (Inspiration und Expiration zusammen dauern um diese Zeit 5—8 Sekunden.)

Direkt nach diesem (ersten) Erstickungskampf fand sich die Erregbarkeit relativ und absolut herabgesetzt (Schwelle 11 cm). Allmählich stieg die Erregbarkeit wieder bis auf 12 cm (1 h 11' 30") und etwas darüber, sank aber später wieder etwas. 1 h 13' 36" bricht ein neuer Erstickungskampf (Kurve 4b¹⁾) von nur 2 Sekunden Dauer aus, an welchem sich das Vordertier nicht beteiligte. (Die Zacken in der Atemkurve führe ich auf Krampf der Bauchmuskeln zurück, da das Vordertier ruhig lag. Atemanstrengungen dauerten zu dieser Zeit noch fort. Expiration und Inspiration dauern in der Regel 8—14 Sekunden.) Die Erregbarkeit sinkt von neuem auf 11 cm, um sich noch einmal (1 h 14') wieder etwas zu erheben (auf 11,5 cm). Erst nachdem die Kanüle vollständig abgedichtet ist (1 h 14'), kommt es auch im Vordertier zum Erstickungskampf, dem der Tod bald folgte. (Genaue Angaben über das Ende dieses Versuches können nicht gemacht werden, da das Papier 1 h 16' zu Ende ging.)

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass sowohl den Verblutungs- wie den Erstickungskrämpfen eine Steigerung der Erregbarkeit²⁾ vorausgeht, und dass die Krämpfe an dem Teil des Tieres, welcher vom isolierten Rückenmark innerviert wird,

1) Lies in der Kurve 4b: 1 h 13' 40" statt 1 h 19' 40".

2) Kürzere Dyspnoeversuche, welche bei beiden Hunden angestellt wurden, gaben stets eine deutliche, manchmal sogar erhebliche Steigerung der Erregbarkeit. Je nach Dauer der Dyspnoe und der Schnelligkeit ihres Eintritts betrug die Erregbarkeitssteigerung 1—2,5 cm Rollenabstand. Bei allen längeren Versuchen ist auch ein Steigen des Gesamttonus des schreibenden Beines zu beobachten gewesen, so auch in dem oben beschriebenen bis zum Tode durchgeführten Erstickungsversuch.

früher eintreten können als am Vordertier, d. h. dem Teil, welcher mit dem so genannten Krampfzentrum in Verbindung steht. Alles dies ist bereits von Freusberg (z. T. auch von Luchsinger) festgestellt. Beide Autoren sind aber der Ansicht, dass die gesteigerte Erregbarkeit auf Kohlensäureretention zurückzuführen ist.

Ich habe die Frage, ob es sich hier um eine Erregbarkeitssteigerung durch Kohlensäureanhäufung oder durch Sauerstoffmangel handelt, in folgender zwar primitiver, aber, wie mir scheint, doch ausreichender Weise zu entscheiden gesucht: An die Trachealkanüle wurde nach dem Vorgange von Paul Bert eine Blase angeschlossen, aus welcher der Hund die Respirationsluft entnahm, und in die er die expirierte Luft abgab. Abwechselnd wurde eine mit reinem Sauerstoff und eine mit reinem Wasserstoff gefüllte Blase benutzt. Ehe eine neue Blase angebracht wurde, atmete das Versuchstier so lange aus der freien Luft, bis die Normalschwelle wieder ganz hergestellt war. In beiden Fällen werden sich steigende Mengen von Kohlensäure in der Blase ansammeln und zu einer Retention von Kohlensäure im Blut führen. Diese Kohlensäuremengen werden zwar sicher nicht gleich groß sein (Analysen der Blasenluft wurden nicht angestellt), aber so lange die dyspnoischen Atembewegungen bei Anbringung der Wasserstoffblase andauern wird die Kohlensäureretention hier eher geringer sein als bei Benutzung der Sauerstoffblase. Die vorgelegten Gas-mengen¹⁾ waren so bemessen, dass innerhalb einiger Minuten eine nicht unbedeutende Kohlensäuremenge in der Atemluft vorhanden sein musste, bei Benutzung der Sauerstoffblase der Sauerstoff aber während dieser Zeit noch nicht aufgebraucht sein konnte. Einen Aufschluss über die Natur der Erstickungsreize konnte dieser Versuch nur dann geben, wenn der Unterschied in dem Einfluss auf die Erregbarkeit des Hintertieres sehr groß ist. Dies ist in der Tat der Fall: Bei vorgelegter Wasserstoffblase steigt die Erregbarkeit schnell an, und es kann, während das Vordertier noch längere Zeit mit der forzierten Atmung fortfährt, zu tonischen Erregungen und klonischen Zuckungen kommen. Bei vorgelegter Sauerstoffblase

1) Von den beiden Blasen (Ochsenharnblasen) hatte die eine eine Kapazität von 4,7 L., die andere von 5 L. Erstere wurde mit 4 L. Sauerstoff, letztere mit 4 L. Wasserstoff gefüllt. Es war also genügend Spielraum vorhanden. Hund B hatte ein Gewicht von 7 kg. Nach den Angaben von Regnault und Reiset verbraucht der Hund während der Ruhe 0,91 L. Sauerstoff und gibt 0,67 l. Kohlensäure ab (pro Kilogr. und Stunde). Aus den nach oben abgerundeten Zahlen ergibt sich, dass der Hund mit dem gebotenen Sauerstoffvorrat bei Ruhe mehr als 25' aushalten würde, und dass der Kohlensäuregehalt der Blase nach 2' zirka 4% (Volum), nach 4' zirka 9% betragen würde. Da Arbeit bei den Reizversuchen geleistet wird, so wird der Sauerstoffverbrauch wesentlich höher sein, jedenfalls wird aber nach 5' — länger wurden die Versuche nicht ausgedehnt — noch kein Sauerstoffmangel eingetreten sein. Andererseits wird auch der Kohlensäuregehalt schneller steigen und nach 5' eine Größe erreicht haben, welche sich bemerkbar machen müsste, wenn die Kohlensäure das bei der Erstickung wirksame Moment wäre.

dagegen bleibt die Erregbarkeit zunächst unverändert, um dann allmählich abzusinken.

Beispiel: 15. März 1906. Hund B. Bei normaler Atmung 9 cm RA. gut wirksam (Kurve 2 a S. 260).

- 11 h 57' Sauerstoffblase vorgelegt.
- 11 h 58' Schwelle unverändert.
- 11 h 59' Reflexzuckungen kleiner (Kurve 2 b S. 260).
- 12 h 0' Nur jeder zweite bis dritte Reiz wirksam.
- 12 h 1' 9 cm unwirksam, 8 cm wirksam.
- 12 h 1' 20" Freie Atmung.
- 12 h 1' 30" 9 cm eben gerade wieder schwach wirksam.
- 12 h 2' 9 cm wirkt wie vor dem Versuch.

- 12 h 8' 9 cm gut wirksam, schwacher Reflex (Streckreflex), Kurve 3 a S. 259.
- 12 h 9' 6" Wasserstoffblase vorgelegt.
- 12 h 9' 10" Noch schwacher Reflex, bei 9 cm.
- 12 h 10' 18" Erster starker Reflex bei 9 cm. Zunehmende Stärke desselben (Kurve 3 b S. 259).
- 12 h 10' 50" RA. 10 cm wirksam mit zunehmender Intensität und tonischem Charakter (Kurve 3 c S. 259).
- 12 h 11' 17" RA. 11 cm wirksam (Kurve 3 c) unter Steigen des Gesamttonus (unvollkommene Erschlaffung).
- 12 h 11' 30"—12 h 12' 40" Unruhe bei starkem Tonus, einzelne starke klonische Zuckungen.
- 12 h 12' 50" Tonus verschwunden, keine Zuckungen, 11 cm unwirksam. Atmung aussetzend.
- 12 h 13' 20" Freie Atmung.
- 12 h 14' RA. 10 cm unwirksam, 9 cm schwach wirksam.
- 12 h 15'—12 h 16' 30" Unruhe des Vorder- und Hintertiers, so dass keine genauen Bestimmungen möglich sind.
- 12 h 16' 40" RA. 9 cm stark wirksam.
- 12 h 17'—12 h 17' 20" RA. 10 cm wirksam, mit abnehmender Intensität.
- 12 h 17' 30" RA. 9 cm noch stark wirksam, mit abnehmender Intensität.
- 12 h 18" RA. 9 cm ebenso wirksam wie vor dem Versuch.

Die Steigerung der Erregbarkeit bei der Wasserstoffatmung betrug in den drei bisher angestellten Versuchen reichlich 1—2 cm Rollenabstand. In zwei Versuchen war, wie in dem beschriebenen, bei der Erholung eine nochmalige Steigerung der Erregbarkeit zu konstatieren. Im dritten Versuch stellte sich die alte Erregbarkeit direkt wieder her.

Ich glaube durch diesen Versuch wahrscheinlich gemacht zu haben, dass die Steigerung der Erregbarkeit bei der Erstickung nicht auf Kohlensäureretention, sondern auf Sauerstoffmangel beruht.

Zusammenfassung.

1. Sauerstoffmangel ruft bei allen untersuchten Tierarten eine Steigerung der Erregbarkeit hervor; an diese schließt sich erst später ein Sinken der Erregbarkeit an. Je größer das Sauerstoffbedürfnis eines Tieres ist, desto schneller und deutlicher äußert sich diese

Steigerung. (Hund > Frosch > Gründling > Krebs > Blutegel.) [Vergl. Rosenthal, 2.]

2. Die bei Warmblütern zu beobachtenden Verblutungs- und Erstickungskrämpfe beruhen nicht auf Kohlensäureretention, sondern auf Sauerstoffmangel, da sie am isolierten Rückenmark nicht bei der Atmung kohlenensäurehaltigen Sauerstoffs, wohl aber bei Wasserstoffatmung auftreten. Auch bei Kaltblütern (Frosch, Krabbe) treten Erstickungskrämpfe bei Sauerstoffentziehung ein, wenn der Sauerstoffverbrauch durch Wärme gesteigert ist (vergl. Winterstein). Der Ausbruch der Erstickungskrämpfe fällt mit dem Maximum der Erregbarkeitssteigerung annähernd zusammen; doch kommt zu der Erregbarkeitssteigerung, wie es scheint, noch etwas anderes hinzu, nämlich eine Aufhebung der Hemmungen und aller der Widerstände, welche das normale koordinierte Zusammenarbeiten ermöglichen. (Vergl. Freusberg 3., S. 188 und Sherrington. 1905. S. 290.)

3. Die Wirkung der Sauerstoffentziehung addiert sich beim Frosch zur Wirkung ganz schwacher Strychninvergiftungen, so dass Tetani zustande kommen, wo jede Schädigung allein keine Tetani hervorruft.

4. Kohlensäureretention ruft im allgemeinen nur eine Depression der Erregbarkeit hervor. Die Erregbarkeitssteigerung durch Kohlensäure bei der Atmung der Säugetiere und Vögel ist ein Spezialfall (vergl. Winterstein. 1904).

5. Sauerstoffüberfluss (im Gewebe) setzt die Erregbarkeit gegen die Norm herab und macht alle Reaktionen träger, indem, wie mir scheint, die Widerstände im Zentralnervensystem verstärkt werden. Am deutlichsten zeigt sich dies Verhalten beim Fisch (Gründling), Krebs (unter gewissen Bedingungen) und beim Blutegel. Beim Frosch ist die Sauerstoffwirkung sehr gering. Beim Hund und Kaninchen hat Freusberg eine derartige Wirkung (bei künstlicher Atmung) deutlich nachweisen können. Bei Säugetier und Frosch ist von vornherein keine starke Wirkung gesteigerter Sauerstoffzuführung zu erwarten, da das Zentralnervensystem unter normalen Verhältnissen (Ehrlich) nahezu sauerstoffgesättigt ist. Sehr wirkungsvoll erweist sich dagegen die künstliche Zuführung von Sauerstoff bei den Tieren, bei denen im ganzen Körper und auch im Zentralnervensystem unter gewöhnlichen Verhältnissen Sauerstoffunterbilanz herrscht (Krebs, Blutegel).

Auf die theoretische Bedeutung dieser Phänomene und ihren Zusammenhang mit anderen bekannten Erscheinungen des Zentralnervensystems gedenke ich in einer Arbeit einzugehen, welche im

nächsten Bande der „Ergebnisse der Physiologie, herausgegeben von Asher und Spiro“, erscheinen wird.

Literatur.

- Archangelsky, P.: Hoffmann-Schwalbes Jahresber. Bd. 2. 1875. S. 555—559.
- Baglioni, S.: Über das Sauerstoffbedürfnis des Zentralnervensystems bei Seetieren. Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 5, 1905, S. 415—434.
- Bert, Paul: 1. Compt. rend. 1873, T. 76, p. 443 u. T. 77, S. 532.
— 2. La Pression Barométrique. Paris 1878, p. 763 u. f.
- Bethe, A.: Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.
- Buchheim: Über den Einfluss der Apnoe auf Strychnin- und Brucinvergiftung. Pflüger's Arch. Bd. 11, 1875, S. 177—181.
- Bunge: Über das Sauerstoffbedürfnis der Schlammbewohner. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12, 1888, S. 565—67.
- Ehrlich, P.: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885.
- Filehne: Über Apnoe und die Wirkung eines energischen Kohlensäurestroms u. s. w. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1873, S. 361—381.
- Freusberg, A.: 1. Berliner klin. Wochenschr. 1875, S. 666.
— 2. Über die Wirkung des Strychnins und Bemerkungen über die reflektorische Erregung der Nervenzentren. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1875, Bd. 3, S. 204—215 u. S. 348—380.
— 3. Über die Erregung und Hemmung der Tätigkeit der nervösen Zentralorgane. Pflüger's Arch. Bd. 10, 1875, S. 174—208.
- Goltz, Fr.: Funktionen der Nervenzentren des Frosches. Berlin 1869.
- Hill, L.: Philosoph. Transact. 1900, Bd. 193, S. 69.
- Kropeit, A.: Die Kohlensäure als Atmungsreiz. Pflüger's Arch. Bd. 73, 1898, S. 438—441.
- Langendorff, O.: Studien über die Innervation der Atembewegungen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1880, S. 518.
- Leube, W.: Untersuchungen über die Strychnineinwirkung und deren Paralytisierung durch künstliche Respiration. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867, S. 629—634.
- Luchsinger, B.: Weitere Versuche und Betrachtungen zur Lehre von den Nervenzentren. Pflüger's Arch. Bd. 14, 1877, S. 383—390.
- Pauschinger: Der Einfluss der Apnoe auf die durch Strychnin hervorgerufenen Krämpfe. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1878, S. 401—418.
- Philippson, M.: L'autonomie et la centralisation dans le système nerveux. Bruxelles 1905.
- Pflüger, E.: Über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. Pflüger's Arch. Bd. 10, 1875, S. 251—367 (S. 321).
- Rosenthal, I.: 1. Compt. rend. 1867, T. 64, p. 1142.
— 2. Physiologie der Atembewegungen. (Hermann's Handbuch d. Physiol.) Bd. 4. II. S. 269.
- Schiff, M.: Untersuchungen über die motorische Funktion des Großhirns. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3, 1875, S. 172.
- Sherrington, C. S.: On reciprocal innervation of antagonistic muscles. VIII. Proceed. royal soc. Vol. 76, B. 1905, p. 269—297.
- Uspensky, P.: 1. Der Einfluss der künstlichen Respiration auf die nach Vergiftung mit Brucin u. s. w. eintretenden Krämpfe. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868, S. 522—528.

Uspensky, P.: 2. Der Einfluss der künstlichen Respiration auf die Reflexe. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1869, S. 401—409.

Winterstein, H.: 1. Über die Wirkung der Kohlensäure auf das Zentralnervensystem. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1900, Suppl., S. 177—192.

— 2. Über die Wirkung der Wärme auf den Bionus der Nervenzentren. Zeitschr. f. allg. Phys. Bd. 1, 1902, S. 129.

— 3. Über die Kohlensäuredispnoë. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 3, 1904, S. 359—362.