

III.

Die Regulation der Atmung beim Menschen

von

C. Gordon Douglas, Oxford

Deutsche Übertragung von Frau Else Asher.

Literatur.

1. Aggazzotti, Arch. ital. de biol. 44. 1905.
2. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. S. 335, 546. 1891.
3. Barcroft, Journ. Physiol. 42. S. 44. 1911.
4. Derselbe and Camis, Journ. Physiol. 39. S. 118. 1909.
5. Derselbe and King, Journ. Physiol. 39. S. 374. 1909.
6. Derselbe and Orbeli, Journ. Physiol. 41. S. 355. 1910.
7. Derselbe and Roberts, Journ. Physiol. 39. S. 143. 1909.
8. Bert, Paul, La pression barométrique. Paris, 1878.
9. Bohr, Skand. Arch. f. Physiol. 2. S. 226. 1890.
10. Derselbe, Zentralbl. f. Physiol. 21. S. 367. 1907.
11. Derselbe, Skand. Arch. f. Physiol. 22. S. 221. 1909.
12. Derselbe, Zentralbl. f. Physiol. 23. S. 243. 1909.
13. Derselbe, Zentralbl. f. Physiol. 23. S. 374. 1909.
14. Derselbe, Hasselbalch and Krogh, Zentralbl. f. Physiol. 17. S. 661. 1904.
15. Derselbe and Henriques, Arch. de physiol. normale. p. 590. 1897.
16. Bornstein, Pflügers Arch. 132. S. 307. 1910.
17. Boothby, Journ. Physiol. 45. 3. 328. 1912.
18. Boycott und Chisolm, Biochem. Journ. 5. S. 23. 1910.
19. Derselbe und Haldane, Journ. Physiol. 37. S. 355. 1908.
20. Buchanan, Florence, Journ. Physiol. 37. S. LXXIX. 1908. 38. S. LXII. 1909. Science Progress. p. 60. 1910.
21. Cook und Pembrey, Journ. Physiol. 45. S. 1. 1912.
22. Dixon und Hamill, Journ. Physiol. 38. S. 314. 1909.
23. Derselbe und Brodie, Journ. Physiol. 29. S. 97. 1903. Derselbe and Ransom, Journ. Physiol. 45. S. 413. 1912.
24. Douglas, Journ. Physiol. 40. S. 454. 1910.
25. Derselbe und Haldane, Journ. Physiol. 38. S. 401. 1909.
26. Dieselben, Journ. Physiol. 38. S. 420. 1909.
27. Dieselben, Journ. Physiol. 39. S. 1. 1909.
28. Dieselben, Journ. Physiol. 44. S. 305. 1912: Skand. Arch. f. Physiol. 25. S. 169. 1911.
29. Dieselben, Journ. Physiol. 45. S. 235. 1912.
30. Dieselben, Journ. Physiol. 46. 1913.
31. Douglas, Haldane und J. B. S. Haldane, Journ. Physiol. 44. S. 275. 1912.

32. Douglas, Haldane, Henderson und Schneider, Phil. Trans. Roy. Soc. 203. B. S. 185. 1913.
33. Durig, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. S. 209. 1903.
34. Durig, Kolmer, Rainer, Reichel und Caspari. Denkschr. d. math.-naturwissensch. Klasse der k. Akad. d. Wissensch. Wien. 86. 1911.
35. Durig, v. Schrötter und Zuntz, Biochem. Zeitschr. 39. S. 435, 469. 1912.
36. Durig und Zuntz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. S. 417. 1904.
37. Feldman und Hill, Journ. Physiol. 42. S. 439. 1911.
38. Fick, Pflügers Archiv. 5. S. 38. 1872.
39. Fitz Gerald, Mabel, Phil. Trans. Roy. Sa. 203. B. S. 351. 1913.
40. Derselbe, and Haldane, Journ. Physiol. 32. S. 486. 1905.
41. Fletcher und Hopkins, Journ. Physiol. 35. S. 247. 1907.
42. Foà, Arch. di Fisiologia, 7. p. 195, 1909; 9. p. 387, 453. 1911.
43. Fredericq, Zentralbl. f. Physiol. 7. S. 33. 1893; 8. S. 34. 1894.
44. Derselbe, Arch. de biologie. 14. p. 105. 1894.
45. Derselbe, Arch. de biologie. 17. p. 563. 1901.
46. Galeotti, Arch. ital. de biol. 41. p. 80. 1904.
47. Geppert und Zuntz, Pflügers Archiv. 42. S. 189. 1888.
48. Goldstein, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. in Würzburg. 2. S. 156. 1872.
49. Gréhant und Quinquaud, Comptes rendues de la Soc. de biol. p. 159. 1886.
50. Haldane, Journ. of Hygiene. 5. p. 503. 1905.
51. Derselbe und Poulton, Journ. Physiol. 37. S. 390. 1908.
52. Derselbe und Priestley, Journ. Physiol. 32. S. 225. 1905.
53. Derselbe und Lorrain Smith, Journ. Path. and Bact. I. p. 168. 1892.
54. Dieselben, Journ. Physiol. 20. S. 497. 1896.
55. Dieselben, Journ. Physiol. 22. S. 231. 1897.
56. Hasselbalch und Lindhard, Skand. Arch. f. Physiol. 25. S. 361. 1911.
57. Derselbe und Lundsgaard, Skand. Arch. f. Physiol. 27. S. 13. 1912.
- 57a. Hasselbalch und Lundsgaard, Biochem. Zeitschr. 38. S. 77. 1912.
58. Head, Journ. Physiol. 10. S. 1. 279. 1889.
59. Henderson, Yandell, Am. Journ. Physiol. 16. S. 325. 1906.
60. Derselbe, Am. Journ. Physiol. 21. S. 126. 1908.
61. Derselbe, Am. Journ. Physiol. 23. S. 345. 1909.
62. Derselbe, Am. Journ. Physiol. 23. S. XXX. 1909.
63. Derselbe, Am. Journ. Physiol. 25. S. 310. 1910.
64. Derselbe, Am. Journ. Physiol. 25. S. 385. 1910.
65. Derselbe, Am. Journ. Physiol. 27. S. 152. 1910.
66. Hering und Breuer, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Wien. 58. S. 909. 1868.
67. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3. S. 98. 1879.
68. Hill, A. V., Journ. Physiol. 40. S. IV. 1910.
69. Hill, Leonard, und Flack, Journ. Physiol. 36. S. XI. 1907.
70. Dieselben, Journ. Physiol. 37. S. 77. 1908.
71. Dieselben, Journ. Physiol. 38. S. XXVIII. 1909.
72. Dieselben, Journ. Physiol. 38. S. LVII. 1909.
73. Dieselben, Journ. Physiol. 40. S. 347. 1910.
74. Hill, Leonard, und Greenwood, Proc. Roy. Soc. 77. B. p. 451. 1906.
75. Hill, Leonard, und Mackenzie, Journ. Physiol. 39. S. XXXIII. 1909.
76. Höber, Pflügers Archiv. 99. S. 572. 1903.
77. Hougardy, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique. Cl. des Sciences. p. 123. 1904: Arch. int. de Physiol. I. p. 17. 1904.
78. Hough, Am. Journ. Physiol. 30. S. 18. 1912.
79. Jerusalem und Starling, Journ. Physiol. 40. S. 279. 1910.
80. Katzenstein, Pflügers Archiv. 49. S. 330. 1891.
81. Knoll, Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. Wien. 95. Abt. 3. p. 203. 1887.
82. Krogh, Skand. Archiv. f. Physiol. 20. S. 279. 1908.

83. Krogh, Skand. Arch. f. Physiol. 23. S. 179, 193, 200, 217, 224, 236, 248. 1910.
84. Derselbe, Skand. Arch. f. Physiol. 27. S. 126. 1912.
85. Derselbe, Skand. Arch. f. Physiol. 27. S. 227. 1912.
86. Derselbe und Lindhard, Skand. Archiv f. Physiol. 27. S. 100. 1912.
87. Lehmann, Pflügers Archiv. 42. S. 284. 1888.
88. Lindhard, Journ. Physiol. 37. S. 337. 1911.
89. Derselbe, Skand. Arch. f. Physiol. 26. S. 221. 1912.
90. Loewy, Pflügers Archiv. 42. S. 281. 1888.
91. Derselbe, Pflügers Archiv. 47. S. 601. 1890.
92. Derselbe, Pflügers Archiv. 49. S. 405. 1891.
93. Derselbe, Pflügers Archiv. 58. S. 416. 1894.
94. Derselbe, Untersuchungen über die Respiration und Zirkulation. Berlin, 1895.
95. Mathison, Journ. Physiol. 41. S. 416. 1910: 42. S. 283. 1911.
96. Derselbe, Journ. Physiol. 43. S. 347. 1911.
97. Miescher-Rüsch, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. S. 355. 1885.
98. Milroy, Brit. med. Journ. S. 791. 1912.
99. Mosso, Der Mensch auf den Hochalpen. Leipzig, 1899.
100. Derselbe, Arch. ital. de biol. 42. p. 186. 1904.
101. Müller, M., Medizinische Klinik. Nr. 1. 1911.
102. Nussbaum, Pflügers Archiv. 7. S. 296. 1873.
103. Oinuma, Journ. Physiol. 43. S. 364. 1911.
104. Pembrey, Journ. Path. and Bact. 12. p. 258. 1909.
105. Derselbe und Allen, Journ. Physiol. 32. S. 18. 1909.
106. Pembrey und Cook, Journ. Physiol. 37. S. 41. 1908.
107. Dieselben, Journ. Physiol. 37. S. 67. 1908.
108. Pflüger, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. S. 321, 722. 1867.
109. Derselbe, Pflügers Archiv. 1. S. 61. 1868.
110. Pitt, Pembrey und Allen, Trans. Roy. Med.-Chirurg. Soc. London. 40. p. 49. 1908.
111. Rosenthal, Hermanns Handbuch der Physiologie. 4. Leipzig. 1880.
112. Ryffel, Journ. Physiol. 39. S. 29. 1909.
113. Schloesing und Richard, Comptes rendues. 122. p. 615. 1896.
114. Scott, Journ. Physiol. 37. S. 301. 1908.
115. Siebeck, Skand. Arch. f. Physiol. 21. S. 368. 1909.
116. Derselbe, Skand. Arch. f. Physiol. 25. S. 81. 1911.
117. Smith, Lorrain, Journ. Physiol. 22. S. 307. 1898.
118. Speck, Physiologie des menschlichen Atmens. Leipzig, 1892.
119. Strassburg, Pflügers Arch. 6. S. 65. 1872.
120. Stroganow, Pflügers Arch. 12. S. 22.
121. Taylor, Pembrey, Beddard und French, Trans. Roy. Med.-Chirurg. Soc. London. 44. p. 83. 1908.
122. Thiry, Recueil des travaux de la Soc. Méd. Allemande. S. 59. 1865.
123. Traube, Ges. Beiträge zur Path. u. Phys. 1. S. 282. 452.
124. Vernon, Journ. Physiol. 38. S. XVIII. 1909.
125. Derselbe und Stolz, Quart. Journ. Exp. Physiol. 4. p. 243. 1911.
126. Walter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 7. S. 148. 1877.
127. Ward, Journ. Physiol. 37. p. 378. 1908.
128. Weissgerber, Arch. de biol. 14. S. 441. 1896.
129. Winterstein, Pflügers Arch. 138. S. 167. 1911.
130. Wolfberg, Pflügers Arch. 4. S. 465. 1871.
131. Zuntz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. S. 416. 1905.
132. Derselbe, Medizinische Klinik, 1911. Nr. 1.
133. Derselbe und Hagemann, Stoffwechsel des Pferdes. Berlin, 1898.
134. Zuntz und Loewy, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. S. 379. 1897.
135. Zuntz, Loewy, Müller und Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen. Berlin. 1906.
136. Zuntz, Müller und Markoff, Zeitschr. f. Balneologie. 4. 1911.

Der Begriff Atmung schliesst genau genommen alle jene Vorgänge in sich, durch welche der Austausch von Sauerstoff und Kohlensäure zwischen dem Organismus und seiner Umgebung zustande gebracht wird: wir sollten daher unter dieser Überschrift die Mittel besprechen, vermittelt welcher eine geeignete Ventilation der Lungen, der Übergang der Gase durch das Lungenepithel, ihr Übergang ins Blut und ihr schliesslicher Austritt aus dem Blut durch das Kapillarendothel und die Gewebsflüssigkeit in die Zelle oder in der umgekehrten Richtung, gesichert wird. Beim Menschen ist die Hautatmung gering genug, um vernachlässigt zu werden. Der vorliegende Essay kann jedoch nicht beanspruchen dieses ganze umfassende Problem zu besprechen, und er ist deshalb angelegt sich in der Hauptsache auf eine Untersuchung der Faktoren zu beschränken, welche bei der Förderung der geeigneten Lungenventilation beteiligt sind.

Es ist eine wohlbekannte Tatsache der Physiologie, dass die verschiedenen Organe gegenseitig voneinander abhängig sind: kein einziges Organ besitzt eine wirkliche Funktion, ausser als ein konstituierender Teil des ganzen Organismus. Die Korrelation der Tätigkeiten der verschiedenen Organe des Körpers, welche den Bedürfnissen des ganzen Organismus zu dienen verpflichtet sind, ist eines der fundamentalen Probleme der Physiologie des multizellulären Organismus, und von diesen bietet die Atmung ein so gutes Beispiel, wie wir es überhaupt heute besitzen.

Die verschiedenen Organe stehen notwendigerweise miteinander durch den Ausdruck ihrer Tätigkeiten oder ihres Stoffwechsels im Zusammenhang, und da die Funktion der Atmung die ist, den Gaswechsel des Organismus im ganzen zu fördern, so ist es klar, dass eine enge Korrelation zwischen dem gesamten Stoffwechsel und der Tätigkeit der Atmungsorgane und dem Kreislauf statthat, wenn der Organismus mit jener Ökonomie an Energie funktionieren soll, welche wir heute als eine der besonderen Charakteristika der lebendigen Substanz anerkennen. Wenn der Stoffwechsel des Organismus erhöht wird und mit ihm die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe von Kohlensäure, muss auch die Ventilation der Lungen erhöht werden, um eine genügende Versorgung mit dem einen Gase und eine wirksame Entfernung des anderen zu sichern. Die Bedeutung hiervon sieht man sofort, wenn wir bedenken, dass die einzige Atmosphäre, mit welcher das Blut in Beziehung tritt, das beschränkte Luftvolumen in den Alveolen der Lungen ist, die sogenannte Alveolarluft, und es ist klar, dass die Zusammensetzung der Alveolarluft und ihre Variationen von hervorragender Bedeutung für die Untersuchung der Atmung sind. Es würde jedoch die Zunahme der Ventilation nur von geringer Bedeutung sein, wenn nicht auch die Übergangsgeschwindigkeit der Gase zwischen den Lungen und Geweben erhöht wäre.

Während der letzten Jahre ist die Physiologie der Lungenventilation fast nur am Menschen untersucht worden, wobei eine zunehmende Reihe

von Beobachtungen über den Zustand der Gase im Blut und über den Kreislauf am selben Versuchsobjekt gemacht worden ist. Der Grund hierzu ist nicht weit zu suchen. Es ist viel leichter irgend welche gewünschten Versuchsbedingungen zu sichern, wenn der Mensch anstatt des Tieres die Versuchsperson ist, denn der Verstand des Menschen gestattet uns Zustände körperlicher Tätigkeit nach Wunsch zu erhalten, welche beim Tier in der Regel nur die Folge eines Zufalls sind. Überdies ist es möglich unsere tatsächlichen Beobachtungen durch subjektive Eindrücke unterstützen zu lassen, und sehr häufig führt diese Kombination zu den wertvollsten Resultaten. Wenn wir an Tieren experimentieren, sind wir nur zu geneigt ein Verfahren anzuwenden, welches zu ganz anomalen Bedingungen führt, und die aus solchen Versuchen hergeleiteten Schlüsse ohne Modifikation zu benutzen, um die Folge von Resultaten unter normalen Bedingungen zu erklären. Derartige Methoden haben oft zu ganz fehlerhaften Resultaten geführt — um nur ein Beispiel anzuführen; die ausserordentliche Empfindlichkeit des Atemzentrums dem Einfluss von CO_2 gegenüber ist in den ersten Zeiten der Erforschung der Atmung stark übersehen worden, weil eine Konzentration des Gases, weit über die physiologischen Grenzen hinaus, benutzt wurde. Wir sollen nicht aus diesem Grunde alle Versuche an Tieren verwerfen, denn die mit solchen Mitteln erhaltenen Resultate sind von höchstem Wert für die Beleuchtung der Funktionen der verschiedenen Körperteile gewesen; was aber absolut erforderlich ist, ist den möglichen Einfluss der Anästhetika, des operativen Verfahrens oder irgend einer anderen Behandlung, welche man als ein anomales Element herbeiführend betrachten kann, richtig zu berücksichtigen. Wenn wir am Menschen, als unserem Versuchsobjekt, arbeiten, sind seine subjektiven Eindrücke gewöhnlich ein sicherer Führer zur Erkenntnis von normalen oder anomalen Bedingungen oder Reaktionen.

Die Regulation der Lungenventilation während der normalen Bedingungen der Ruhe.

Seit den Beobachtungen von Le Gallois und Flourens ist bekannt, dass ein bestimmtes, begrenztes Areal der Medulla oblongata unmittelbar an der Herrschaft über die Atembewegungen beteiligt ist. Diesem Areal ist der Name Atemzentrum gegeben worden, aber trotz der zahlreichen Untersuchungen bleiben die anatomischen Grenzen und der Charakter des Areals ungewiss. Der Ausdruck Atemzentrum charakterisiert tatsächlich eher eine funktionale als eine anatomische Eigenschaft, und wir wissen noch immer nicht, ob die Reize, welche durch das Zentrum gehen, die Nervenendigungen, die Nervenzellen oder Nervenfasern affizieren. In diesem und in den vier nächsten Abschnitten sollen die Methoden, vermitteltst welcher die Tätigkeit des Atemzentrums während des normalen Lebens unter

den verschiedenen Bedingungen von Ruhe und Muskeltätigkeit reguliert wird, besprochen werden.

Es ist seit sehr langer Zeit bekannt, dass der Grad der Venosität des Blutes einen mächtigen Einfluss auf die Atembewegungen besitzt, und es ist früher viel darüber diskutiert worden, ob diese Wirkung auf einem Überschuss an CO_2 oder auf Sauerstoffmangel beruht. Es hiesse über den Rahmen dieses Essays hinausgehen, wenn wir auf eine Beschreibung aller früheren Beobachtungen, welche über diesen Gegenstand gemacht wurden, eingingen, und es sollen deshalb hier nur einige davon erwähnt werden, um die allgemeine Tendenz der Ansichten, welche den in den letzten Jahren erreichten Schlüssen vorangingen, zu kennzeichnen.

Pflüger (109) erkannte, dass sowohl Mangel an Sauerstoff wie Überschuss an CO_2 imstande waren Hyperpnoe zu verursachen. Er schloss aus den Resultaten der Blutgasanalysen, dass die heftige Hyperpnoe bei Asphyxie durch den Mangel an Sauerstoff im Blut und nicht durch die Zunahme an CO_2 bestimmt wird, und er scheint damals geneigt gewesen zu sein, die Regulation der Atmung unter normalen Bedingungen hauptsächlich eher der Veränderung des Sauerstoffes als der der CO_2 im Blute zuzuschreiben, obgleich er die Wirkung der CO_2 in normalen Konzentrationen nicht ausser Acht liess. Um den Einwand, dass das blosse Fehlen oder der Mangel irgend einer Substanz nicht als ein positiver Reiz wirken kann, zu bekämpfen, stellte er die Theorie auf, dass während des Stoffwechsels unvollständig oxydierte Produkte gebildet werden, und diese es seien, welche in Wirklichkeit auf das Atemzentrum wirken. Mangel an Sauerstoff wird dann zu der Bildung eines Überschusses dieser Produkte führen — daher die Hyperpnoe. Andererseits wird eine vollkommenere Versorgung des Blutes mit Sauerstoff, so wie sie durch übermässige Lungenventilation hervorgebracht werden könnte, die oxydativen Prozesse im Körper vervollständigen und daher Apnoe oder vollständiges Aufhören der Tätigkeit des Zentrums hervorrufen können. Obgleich Traube (123) schon zu dem Schlusse gekommen war, dass CO_2 der Hauptfaktor sei, welcher die Atmung beeinflusst, fand sich ein entschiedener Vertreter der Ansicht, dass O_2 und nicht CO_2 das wesentliche sei, in Rosenthal (III). Seine Auffassung stützte sich sowohl auf eine Berücksichtigung der Apnoe sowie auf die angebliche Tatsache, dass Sauerstoffmangel in der eingeatmeten Luft einen weit mächtigeren Einfluss auf die Erzeugung von Hyperpnoe besässe, als der Überschuss an CO_2 . In bezug auf diesen letzten Punkt muss man im Auge behalten, dass jede Zunahme an CO_2 in der eingeatmeten Luft, über ungefähr 12%, anfängt als Narkotikum zu wirken, und viele von den früheren Versuchen wurden durch den Gebrauch einer viel zu hohen Konzentration des Gases fehlerhaft. Die grosse Schwierigkeit, welcher Rosenthal sich gegenüber sah, war das Nicht-Vorkommen von Apnoe, wenn man die Versuchsperson eine reine Sauerstoffatmosphäre

atmen liess, während ein solcher Zustand leicht durch übermässige Ventilation der Lungen mit reiner Luft, oder was noch wichtiger war, sogar mit einer mit einem gleichen Volumen Wasserstoff gemischten Luft erreicht werden konnte, wie schon von Thiry (122) gezeigt worden war.

Diese Einwände wurden sofort von Miescher (97) aufgegriffen und er betonte in der überzeugendsten Weise, dass der wahre Reiz für das Atemzentrum CO_2 sei. Er zeigte nicht nur die Unmöglichkeit, die Apnoe der Hyperoxygenation des Blutes zuzuschreiben, indem er darauf hinwies, dass die bis zu jener Zeit gesicherten Tatsachen weit mehr dafür sprächen, die Ursache in der Herabsetzung der Konzentration von CO_2 im Blute zu suchen, sondern er lenkte auch die Aufmerksamkeit auf die schnelle Reaktion der Atmung selbst auf eine kleine Zunahme in der Konzentration der CO_2 in der geatmeten Luft, und er wies darauf hin, dass wenn Sauerstoffmangel der wesentliche Reiz wäre, dann würde eine Hyperpnoe sowie sie jeden Tag vorkommt, nur möglich sein, wenn der Tod infolge von Asphyxie bevorstände. Speck (118) glaubte auch, dass die CO_2 der normale Reiz für die Atmung sei, und sowohl er wie Traube nahmen an, dass CO_2 nicht direkt auf das Atemzentrum selbst wirkt, sondern durch Intervention von verschiedenen Nerven entweder der Venen (Speck) oder der Lungen und der Haut (Traube), eine Ansicht, die durch die Beobachtungen von Geppert und Zuntz (47) und von Fredericq (45) widerlegt wurde. Fredericq zeigte, dass bei einem Tier Apnoe erzeugt wird, wenn dessen Atemzentrum mit arteriellem Blut von einem zweiten Tier versorgt wird, welches künstlich geatmet wird, und lieferte damit den überzeugendsten Beweis, dass der normale Reiz für das Atemzentrum im Blute mitgeführt werden muss.

Haldane und Lorrain Smith (23) erhielten als Resultat aus Beobachtungen über die Wirkung von Atemluft, welche durch die Atmung verdorben war, einen äusserst entscheidenden Beweis, dass die unter diesen Umständen entwickelte Hyperpnoe ganz oder tatsächlich nur von dem Überschuss an CO_2 herrührte. Diese Versuche werden weiter unten ausführlich erwähnt werden, da sie die unmittelbare Basis zu der Arbeit von Haldane und Priestley (52) bilden, durch welche das Dunkel in bezug auf die exakte Art und Weise, wie die Lungenventilation reguliert wird, endlich erhellt wurde. Zuntz und Loewy (134) beobachteten auch, um wieviel höher die Empfindlichkeit des Atemzentrums für eine Zunahme von CO_2 in der eingeatmeten Luft, als für ein Sinken in der Sauerstoffkonzentration ist. Einige Jahre später kam Zuntz (131) zu dem Schluss, dass die CO_2 der einzige bei der Regulation der Atmung unter normalen Bedingungen in Betracht kommende Faktor ist. Als Resultat seiner eigenen und Loewys Experimente, versuchte er das Volumen der Lungenventilation direkt mit dem Partial-Druck der CO_2 in der Alveolarluft in Beziehung zu bringen.

In dieser Hinsicht ist seine Auffassung von der Regulation der Atmung weit verschieden von der von Haldane und Priestley. Zuntz berechnet auf dieser Grundlage, dass eine Depression des Alveolar- CO_2 druckes um ein Drittel nötig wäre, um unter gewöhnlichen Bedingungen Apnoe zu verursachen. Diese Theorie stimmt jedoch nicht mit den Beobachtungen der letzten Jahre überein, wie ersichtlich werden wird, wenn das Kapitel der Apnoe ausführlicher behandelt werden wird.

Wir können jetzt zu einer eingehenderen Beschreibung der Beobachtungen von Haldane und Lorrain Smith (53) über die Wirkungen der durch die Atmung verdorbenen Luft auf den Menschen zurückkehren. Zum Zwecke dieser Untersuchung wurde ein Mensch in einen unventilierten Raum von ungefähr 2000 l Fassungsvermögen, welcher luftdicht verschlossen werden konnte und zu Beginn des Versuches reine Luft enthielt, eingeschlossen, und sein Verhalten beobachtet, während die Luft in dem Raume an Unreinheit zunahm, wobei die Zusammensetzung der Luft in häufigen Intervallen bestimmt wurde. Die Kohlensäure sammelte sich in dem Raum in einer Geschwindigkeit von ungefähr 1% pro Stunde an, und der Sauerstoff nahm in einer Geschwindigkeit von 1,25% pro Stunde ab. Als der Versuch fortschritt, wurde allmählich Hyperpnoe erzeugt, aber sie war für die Versuchsperson kaum bemerkbar, bis die CO_2 in der geatmeten Luft 3% überschritt. Als schliesslich die Kohlensäure im Raume bis zu ca. 6% gestiegen und der Sauerstoff bis zu ca. 13,5% gefallen war, führten die Stärke der Hyperpnoe und die Atembeschwerden zur Beendigung des Versuches. Wiederholung des Versuches, nachdem man Vorsichtsmassregeln getroffen hatte, um die von der Versuchsperson ausgeatmete Kohlensäure vermittelst Natronkalk zu entfernen, zeigte, dass durch eine blosse Herabsetzung des Sauerstoffprozentsatzes, welcher dem im letzten Versuch erreichten Punkt entsprach, kaum irgend welche Hyperpnoe erzeugt wurde. Es wurden dann weitere Versuche angestellt, in welchen die Versuchsperson die Luft aus einem Gasbehälter von 225 l Fassungsvermögen wieder einatmete, wobei sich zeigte, dass wenn die Kohlensäure ungefähr 10% erreichte mit einer entsprechenden Abnahme von Sauerstoff die Beschwerden so stark wurden, dass es unmöglich war, den Versuch fortzusetzen (dieser Versuch war natürlich von kürzerer Dauer als der vorhergehende und daher wurde ein höherer Prozentsatz von Kohlensäure vertragen, da nicht dieselbe Ermüdung der Atemmuskeln bestand). Wenn der Behälter zu Anfang mit einer Mischung von Sauerstoff und Luft, anstatt mit gewöhnlicher Luft gefüllt war, war der Erfolg genau derselbe. Wenn man verhinderte, dass sich die Kohlensäure ansammelte, indem man ein Gefäss mit Natronkalk zwischen die Versuchsperson und den Behälter brachte, fiel der Sauerstoff allmählich in der eingeatmeten Luft bis auf 8,7% in einem Versuch, ohne eine deutliche Hyperpnoe herbeizuführen, wobei die Versuche durch ein Gefühl von

Anormalität, begleitet von ausgesprochener Cyanose bei der Versuchsperson, zum Abschluss gebracht wurden.

Aus diesen Versuchen schlossen Haldane und Lorrain Smith, dass die Hyperpnoe, welche durch Atmen von Luft, die durch die Ausatmung stark verdorben war, von einem Überschuss an Kohlensäure herrührte und nicht sonderlich von einem entsprechenden Mangel an Sauerstoff beeinflusst wurde. Sie anerkannten jedoch, dass Sauerstoffmangel eine deutliche Hyperpnoe verursachen kann, vorausgesetzt, dass die eingeatmete Luft einen hinreichend kleinen Prozentsatz von Sauerstoff enthielt. Ihre graphischen Aufzeichnungen zeigen z. B., dass, obgleich die Luft 12,2% Sauerstoff enthielt, sie nur eine geringe Wirkung auf die Atmung ausübte, wogegen Luft, die nur 5,7% des Gases enthielt, ein rasches Einsetzen einer heftigen Hyperpnoe verursachte.

In dem letzten Falle waren die subjektiven Gefühle der Versuchsperson ganz verschieden von jenen, welche von der Hyperpnoe, infolge normaler Anstrengung herrührten. Diese Tatsachen in Verbindung mit Mieschers Annahme, dass der CO_2 -druck im Atemzentrum der bestimmende Faktor bei der Lungenventilation sei, brachten Haldane und Priestley auf den Gedanken, dass eine Untersuchung der Alveolarluft Licht auf die Frage werfen müsse, da die Spannung der Gase im arteriellen Blute, welches nach dem Atemzentrum fließt, mit der Zusammensetzung der Alveolarluft variieren muss.

Die Alveolarluft unterscheidet sich in der Zusammensetzung von der ausgeatmeten Luft, da die letztere aus der Alveolarluft gemischt mit der in Mund, Nase, Pharynx, Trachea und Bronchien enthaltenen Luft besteht, in welcher tatsächlich kein Gaswechsel stattfindet, da die oberen Atemwege das bilden, was als „schädlicher Raum“ bekannt ist. Verschiedene Forscher, von denen Bohr (9) der früheste zu sein scheint, haben versucht die Zusammensetzung der Alveolarluft festzustellen, indem sie sie aus der Zusammensetzung der ausgeatmeten Luft berechneten, wenn das mittlere Volumen eines Atemzuges und des schädlichen Raumes bekannt ist, wobei sie annahmen, dass der schädliche Raum nur die Atmosphäre enthält, welche die Versuchsperson am Ende einer Einatmung atmet. So wird der Prozentsatz von CO_2 in der Alveolarluft durch die Formel $\frac{A x - B y}{A - B}$ bezeichnet, wo A = mittleres Volumen einer Ausatmung, B = das Volumen des schädlichen Raumes, x = CO_2 % in der ausgeatmeten Luft und y = CO_2 % in der eingeatmeten Luft ist. Wenn die normale Atmosphäre, welche nur 0,03% CO_2 enthält, geatmet wird, dann kann die Formel leicht so vereinfacht werden $\frac{A x}{A - B}$.

Es wird klar sein, dass in dieser Formel alle Gasvolumen unter den Bedingungen gemessen werden müssen, unter welchen sie im Körper vor-

kommen. d. h. bei 37° und mit Feuchtigkeit gesättigt. Der grosse Einwand gegen diese Methode ist die praktische Unmöglichkeit den schädlichen Raum während des Lebens zu bestimmen. Er ist direkt sowohl bei Tieren wie bei Menschen durch Messung der Atemwege nach dem Tode bestimmt worden (Loewy [93] hat z. B. das Volumen von Gipsabgüssen der Bronchien usw. im Leichnam gemessen), aber wir haben kein Recht anzunehmen, dass derselbe Wert während des Lebens gilt, und tatsächlich haben spätere Untersuchungen, wie wir später sehen werden, diese Annahme entschieden verneint. Diese indirekte Methode, die Zusammensetzung der Alveolarluft zu bestimmen, ist in ausgedehntester Weise von Loewy, Zuntz und Durig auf die Atmung beim Menschen angewandt worden.

Haldane und Priestley (52) benutzten beim Menschen eine direkte Methode die Alveolarluft zu erhalten, welche diese Einwände glücklich überwindet und heute sehr weit verbreitet benutzt wird. Die Versuchsperson macht eine scharfe und tiefe Ausatmung durch eine Röhre von 2 cm Durchmesser und ungefähr 120 cm Länge, und schliesst dann das Mundstück mit seiner Zunge. Eine Röhre zur Entnahme von Gasproben wurde in die Röhre nach dem Mundstück eingeführt und setzt einen Instand, eine Probe des letzten Teiles der ausgeatmeten Luft für die Analyse zu entnehmen, und dies gibt die Zusammensetzung der Alveolarluft im Augenblick der Ausatmung, da die Luft im schädlichen Raum durch das grosse Volumen von den Lungen ausgestossener Luft, gründlich ausgewaschen worden ist. Während der ruhigen Atmung werden auf diese Weise zwei Proben entnommen, wobei die Ausatmung unmittelbar nach einer normalen Einatmung und unmittelbar nach einer normalen Ausatmung gemacht wird, um die mittlere Zusammensetzung der Alveolarluft zu geben, aber bei rascher Atmung muss man oft mit einer einzigen Probe zufrieden sein. Durig (34) hat angenommen, dass die durch die forcierte Ausatmung herbeigeführte Verzögerung zu Werten führen muss, welche bei der CO_2 etwas zu hoch und beim Sauerstoff zu niedrig sind, aber eine Betrachtung der Geschwindigkeit des ruhenden Gaswechsels und der fast momentanen Dauer der kurzen Ausatmung wird zeigen, dass dieser Einwand nicht viel Gewicht besitzt.

Lindhard (28) nimmt eine zusammengesetzte Probe, die aus kleinen Bruchteilen von Luft, welche aus den letzten Teilen von einer Anzahl von sukzessiven normalen Atemstössen stammen, zusammengesetzt ist, indem er glaubt, dass dies einen mittleren Wert gibt, welcher genauer als Haldane und Priestleys ursprüngliches Verfahren ist. Diese Methode ergibt ein genaues Resultat, vorausgesetzt, dass die einzelnen Atemstösse tief genug sind, um den schädlichen Raum wirklich auszuwaschen, aber sie besitzt eine starke Tendenz Werte zu geben, welche für die CO_2 zu niedrig und für den Sauerstoff zu hoch sind, infolge der ungenügenden Tiefe der einzelnen Atmungen von vielen Leuten. (Der Verf. hat z. B. in einer Versuchsreihe 4,99% CO_2

in einer Alveolarluft gefunden, als er sie mit der Lindhardschen Methode untersuchte, im Gegensatz zu 5,56%, vermittelst der Haldane- und Priestleyschen Methode). Die Möglichkeit des Irrtums wird noch weiter bei der Methode erhöht, da Lindhard nicht direkt in die Röhre ausatmet, sondern eine Gesichtsmaske mit einer hieraus sich ergebenden Zunahme in dem Volumen des wirksamen schädlichen Raumes dazwischen bringt, wofür er in seinen späteren Versuchen eine Korrektur anzubringen versucht hat, indem er das Ende einer engen Röhre, die mit der Röhre zur Entnahme von Proben verbunden war, ganz nahe an die Nase brachte.

Haldane und Priestley (52) fanden, dass während der Ruhe der Prozentsatz der Kohlensäure in ihrer Alveolarluft für jeden von ihnen während einer Periode von achtzehn Monaten bemerkenswert konstant war, wenn er auch für Priestley höher war als für Haldane (durchschnittlich während der Periode 6,28% und 5,62%). Während dieser Periode waren sie nur den gewöhnlichen leichten Veränderungen des barometrischen Drucks (747—765 mm Hg) unterworfen. Um grössere Schwankungen des barometrischen Druckes zu untersuchen, stiegen sie auf den Grund eines Bergwerkes 680 m unter das Meeresniveau hinab, sowie auf den Gipfel des Ben Nevis, 1340 m hoch, hinauf, und stellten weitere Versuche in einem Raum mit komprimierter Luft an. Die folgende Tabelle stellt die ganzen Resultate zusammen, indem sie mittlere Werte für beide Personen gibt. Die Werte für den Sauerstoff sind aus denen für die CO_2 auf Grund der Annahme berechnet worden, dass der respiratorische Quotient 0,85 betrug¹⁾.

Tabelle 1.

	Barometri- scher Druck in mm Hg	CO_2 % in trockener Alveolarluft	O_2 % in trockener Alveolarluft	Druck der CO_2 in Alveolar- luft (feucht) im Prozent- satz einer Atmosphäre.	Druck von O_2 in Alveolar- luft (feucht) im Prozent- satz einer Atmosphäre
Gipfel des Ben Nevis .	646,5	6,62	13,19	5,23	10,41
Oxford	755	5,95	13,97	5,53	13,06
Grund des Dolcoath Berg- werkes	832	5,29	14,74	5,48	15,25
Raum mit komprimierter Luft	1260	3,52	16,79	5,64	26,84

Man wird sehen, dass der Prozentsatz der CO_2 in der Alveolarluft umgekehrt zu dem atmosphärischen Druck variiert, so dass der partielle Druck

¹⁾ Diese Zahl ist wahrscheinlich eher zu hoch. Spätere Beobachtungen haben gezeigt, dass wenn der respiratorische Quotient aus der Zusammensetzung der Alveolarluft, die mit der Haldane-Priestleyschen Methode erhalten wird, berechnet wird, der erhaltene Wert in der Regel deutlich niedriger ist, als der von dem gesamten Gaswechsel gegebene. Dies rührt vielleicht von der Tatsache her, dass eine kleine Menge CO_2 von der Bronchialschleimhaut abgegeben wird ohne eine entsprechende Aufnahme von Sauerstoff, infolge der grossen Löslichkeit und Diffusibilität der CO_2 .

der CO_2 in der Alveolarluft ein konstanter ist (der ziemlich niedrige Druck, welcher bei den Versuchen auf dem Ben Nevis erhalten wurde, rührt wahrscheinlich sowohl von der Höhe wie von der zunehmenden Muskeler-schöpfung her).

Diese Resultate werden völlig durch Untersuchungen über die Wirkungen höherer atmosphärischer Drucke als jene oben erwähnten in den von Hill und Greenwood (74) und von Boycott und Haldane (19) gemachten Arbeiten bestätigt, deren Resultate auf der nächsten Tabelle angegeben werden.

Tabelle 2.

Person	Atmosphärischer Druck in mm Hg. ¹⁾	CO_2 % in trockener Alveolarluft	Partieller CO_2 -Druck in feuchter Alveolarluft in mm Hg. ¹⁾
Greenwood	760	5,3	37,8
	4640	0,9	41,3
	3860	1,0	38,1
	3090	1,3	39,5
	2310	1,8	40,7
	1540	2,7	40,5
	760	5,4	38,5
Hill	760	4,7	33,5
	3860	0,9	34,3
	4640	0,75	34,4
	3860	0,95	36,2
	3090	1,2	36,5
	2310	1,8	40,7
	1540	2,5	37,5
Boycott	760	5,0	35,6
	2830	1,49	41,4
	2330	1,70	38,8
	1810	2,21	39,0
	1550	2,70	40,6
	1290	3,22	40,1
	1035	3,83	37,8
	763	5,51	39,5

Miss Fitz Gerald und Haldane bestimmten den Prozentsatz und Druck in der Alveolar- CO_2 bei einer grossen Anzahl von Personen beiderlei Geschlechts. Die mittleren Zahlen werden in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3.

	Mittlerer partieller Druck der CO_2 in der feuchten Alveolarluft in mm Hg.	Mittlerer Prozentsatz der CO_2 in trockener Alveolarluft
Männer	39,2	5,51
Frauen	36,3	5,10
Knaben	37,2	5,21
Mädchen	35,2	4,94

¹⁾ Diese Zahlen sind nur annähernd in den Fällen von Hill und Greenwood.

Man wird bemerken, dass Frauen eine niedrigere alveolare CO_2 -Spannung haben als Männer, und Mädchen als Knaben, Tatsachen, an die man sich erinnern muss, wenn man Untersuchungen an beiden Geschlechtern anstellt. Es gab auch beträchtliche Variationen in der Alveolar- CO_2 -Spannung bei den einzelnen Gliedern jeder Gruppe.

Veränderung in der Häufigkeit des Atmens hat keine Wirkung auf die Spannung des Alveolar- CO_2 solange wie die Atmung natürlich und nicht gezwungen ist, was bedeutet, dass Zunahme der Häufigkeit der Atmungen durch Abnahme in der Tiefe kompensiert wird.

Haldane und Priestley untersuchten ferner die Wirkungen der Variationen in der Menge der in der eingeatmeten Luft enthaltenen CO_2 und O_2 . Die Tabelle 4 zeigt die Resultate davon, wenn eine Person einem allmählich zunehmenden Prozentsatz der CO_2 in der eingeatmeten Luft unterworfen wird.

Tabelle 4.

Person	CO_2 % in der eingeatmeten Luft	CO_2 % in trockener Alveolarluft	O_2 % in trockener Alveolarluft	Relative Geschwindigkeit der Alveolarventilation	Zunahme der CO_2 %, die erforderlich ist, um die Alveolarventilation um 100% über den Ruhewert zu erheben.
Haldane	0,03	5,71	—	100	—
	1,74	5,65	—	143	—
	3,98	6,03	—	277	0,18
	5,28	6,55	16,77	447	0,24
Priestley	0,03	6,31	—	100	—
	5,29	6,89	—	392	0,20
	6,66	7,67	16,98	622	0,26
	7,66	8,45	—	795	0,31

Die relativen Geschwindigkeiten der Alveolarventilation sind umgekehrt proportional zu dem Unterschied in der Konzentration der CO_2 in der eingeatmeten und in der Alveolarluft. So ist in dem zweiten der beiden Fälle auf obiger Tabelle

$$x : 100 = (6,31 - 0,03) : (8,45 - 7,66)$$

$$x = 795.$$

Diese Formel gilt genau genommen nur, wenn der Stoffwechsel, d. h. die Geschwindigkeit der Erzeugung von CO_2 , konstant bleibt, und das ist in obigen Versuchen nicht wirklich der Fall, da die Hyperpnoe eine Zunahme im Stoffwechsel in sich schliesst: doch genügt dieser Fehler nicht, um die Resultate zu beeinträchtigen. Die Tabelle zeigt sehr klar, wie erstaunlich empfindlich das Atemzentrum gegenüber einer Zunahme im CO_2 -Prozentsatz in der Alveolarluft ist, denn eine Zunahme von 0,2—0,3% in der Alveolar- CO_2 genügt, um zu verursachen, dass die Alveolarventilation um 100% über den Ruhe-

wert erhöht wird. Wenn man der von der Hyperpnoe herrührenden Zunahme des Stoffwechsels Rechnung getragen hätte, dann hätte man den niedrigeren Wert der beiden wahrscheinlich als den richtigeren befunden.

Die Wirkung der starken in diesen Versuchen gezeigten Hyperpnoe war die, dass der alveolare O_2 -Prozentsatz über die Norm erhöht wurde. So kann in dem zweiten auf der Tabelle gezeigten Versuch, in welchem der alveolare O_2 -Prozentsatz bestimmt wurde, der Prozentsatz des Sauerstoffs in der eingeatmeten Luft kaum höher als 17,8% gewesen sein, und doch war der alveolare O_2 -Prozentsatz 16,08% oder wenigstens 2% über dem normalen Werte. Loewy (94) hat diese Methode, künstlich den alveolaren O_2 -Prozentsatz zu erhöhen, benutzt und fand, dass sie ihn instand setzte, ungestraft einer Reduktion des barometrischen Drucks zu widerstehen, was beim Fehlen von CO_2 in der geatmeten Luft zu schweren Symptomen von Sauerstoffbedürfnis geführt haben würde.

Die Wirkung der verschiedenen Prozentsätze von Sauerstoff in der geatmeten Luft war jedoch ganz verschieden. Der Prozentsatz der alveolaren CO_2 blieb tatsächlich konstant, während der Sauerstoff in der eingeatmeten Luft von 80% bis 12 oder 13% variierte. Wenn man jedoch den Sauerstoffprozentsatz noch tiefer fallen liess, war der alveolare CO_2 -Prozentsatz beträchtlich vermindert, wodurch das Einsetzen einer Hyperpnoe, welche teilweise vom Sauerstoffmangel herrührte, angedeutet wird.

Diese Tatsachen führen zu dem Schluss, dass unter normalen Ruhebedingungen die Atmung eben so reguliert ist, dass sie den Partial-Druck der CO_2 in der Alveolarluft für den Einzelnen konstant erhält. Mit anderen Worten genügt jede Zunahme in der CO_2 -Spannung des arteriellen Blutes, welches die Lungen verlässt, und nach dem Atemzentrum geht, über eine bestimmte Wertschwelle, welche für den einzelnen einen konstanten, für verschiedene Individuen aber einen verschiedenen Wert besitzt, um eine vermehrte Tätigkeit des Atemzentrums und das Auftreten von Hyperpnoe zu verursachen.

Die Bedeutung dieses Schlusses von Haldane und Priestley kann kaum hoch genug eingeschätzt werden, nicht nur wegen des Lichtes, welches er auf die Atmungsprobleme wirft, sondern auch wegen des weiten Feldes von Anregungen, welches er anderen Zweigen der Physiologie eröffnet. Es ist oben die Notwendigkeit erwähnt worden, die Tätigkeit von verschiedenen Systemen im Körper mit dem Stoffwechsel von anderen Körperteilen oder des ganzen Körpers in Beziehung zu bringen, und das Haldane-Priestleysche Gesetz zeigt, wie das Atemzentrum unter gewöhnlichen Umständen von der direkten Wirkung des Hauptproduktes der Gewebstätigkeit, nämlich von der Kohlensäure, beherrscht wird. Wir können bemerken, dass, da der bestimmende Faktor der Partial-Druck der CO_2 in der Alveolarluft und im Blute und nicht der Prozentsatz ist, die Lungenventilation direkt von der abgegebenen CO_2 -Menge reguliert wird.

Die direkte Bestimmung der Zusammensetzung der Alveolarluft setzt uns instand, den schädlichen Raum durch Vergleich mit der ausgeatmeten Luft zu berechnen.

Volumen des schädlichen Raumes = $\frac{A \times Z - x}{Z - Y}$, wo A = das durchschnittliche Volumen einer Ausatmung bei 37° gemessen und mit Feuchtigkeit gesättigt ist, x = CO₂ % in der ausgeatmeten Luft, Y = CO₂ % in der eingeatmeten Luft und Z die CO₂ % in der Alveolarluft ist. Wenn die normale Atmosphäre geatmet wird, dann können die CO₂ % darin vernachlässigt werden. Der so erhaltene Wert ist der physiologische oder wirkliche schädliche Raum, d. h. der auf der Annahme berechnete schädliche Raum, dass er am Ende der Einatmung nichts als reine eingeatmete Luft enthält, und der nicht notwendigerweise dem anatomischen schädlichen Raum entspricht, da wir keinen Grund haben anzunehmen, dass die Bronchien nur reine eingeatmete Luft ohne Beimischung eines Restes von Alveolarluft am Ende einer Einatmung enthalten. Die mittleren von Haldane und Priestley erhaltenen Resultate waren 189 ccm für den einen und 142 ccm für den anderen, mit Variationen bis zu 30 % zu beiden Seiten des Mittelwertes. Eine so grosse Variation wie diese kann kaum anders erklärt werden, als dass wir annehmen, dass der wirksame schädliche Raum sich tatsächlich zu verschiedene Zeiten verändert, selbst wenn die Versuchsperson sich in Ruhe befindet, und obgleich die mittleren Werte jenem von 140 ccm entsprechen, welche Loewy durch direkte Messung am Leichnam bestimmte; es ist schwer sie mit der Annahme zu vereinigen, dass der schädliche Raum für den einzelnen einen unveränderlichen Wert besitzt. Bei einem variablen schädlichen Raum wird die Berechnung der Alveolarluft mit der ersten oben angegebenen Methode sehr unbestimmt. In letzter Zeit hat Siebeck (116) die Frage von neuem untersucht, und gefunden, dass der schädliche Raum eine veränderliche Grösse ist, welche während der Ruhe vom Individuum und von der mittleren Lage der Brust abhängt, obgleich er ziemlich konstant für dasselbe Individuum ist, wenn es sich unter ähnlichen Ruhebedingungen befindet. Er findet auch eine gewisse Zunahme des schädlichen Raumes während der durch Muskelarbeit erzeugten Hyperpnoe.

Weitere Untersuchungen dieses Gegenstandes sind von Douglas und Haldane (29) gemacht worden. Die Muskelarbeit bestand in diesem Falle aus dem Gehen auf der Ebene mit verschiedenem Schritte und die Alveolarluftproben wurden entnommen während die Arbeit wirklich in Gang war, wobei auch die gesamte ausgeatmete Luft während einer kurzen Periode gesammelt wurde. Die Resultate sind auf Tabelle 5 angegeben (siehe auch Tab. 14), wobei die pro Minute verbrauchte Sauerstoffmenge eine Vorstellung von der durch die Anstrengung erzeugten Veränderung des Stoffwechsels gibt.

Tabelle 5.

O ₂ verbraucht pro Min. in ccm	Geatmete Liter pro Min. bei 37° feucht	Anzahl von Atemzügen pro Min.	Volumen jedes Atems bei 37° in ccm feucht	Wirksamer schädlicher Raum der Versuchsperson ¹⁾	Totale Alveolarventilation per Min. bei 37° feucht in Litern
237	7,67	16,8	457	160	4,1
328	10,4	17,1	612	222	5,8
668	16,3	12,7	1296	331	11,6
780	18,6	14,7	1271	293	13,6
907	20,9	14,9	1433	358	15,2
1065	24,8	16,2	1535	320	18,8
1182	29,0	14,4	2010	488	21,1
1595	37,3	18,2	2064	497	27,6
1493	34,2	17,2	2055	565	24,7
2005	46,5	18,5	2524	549	35,6
2125	51,3	18,3	2810	609	39,3
2543	60,9	19,5	3145	622	48,2

Man sieht, dass das Volumen des wirksamen schädlichen Raumes in der oben beschriebenen Weise berechnet, in bemerkenswerter Weise zunimmt, wenn der Stoffwechsel erhöht ist. Der Vorteil hiervon wird der sein, dass wenn die Ventilation der Lungen zunimmt, der Widerstand gegenüber dem Durchtritt der Luft durch die Luftwege verringert werden wird. Diese Veränderung der Beschaffenheit der Bronchien unter natürlichen Bedingungen ist mit den Beobachtungen von Dixon und Brodie und von Dixon und Ransom (23) ganz verträglich, durch welche gezeigt worden ist, dass die Bronchien mit bronchienverengernden (durch den Vagus) und mit bronchien-erweiterten Fasern (durch den Sympathicus) versehen sind, wodurch eine Erklärung für die sehr deutliche Entwicklung der Muskelschicht gegeben wird, welche die Bronchien umgibt. Eine Veränderung der Beschaffenheit der Bronchien würde nicht nur von Nutzen sein, wenn der Widerstand der Luftwege im ganzen verändert würde, sondern sie könnte es auch sein, wenn sie von lokalem Charakter wäre und es ermöglichte, durch Richtung des eintretenden Luftstroms eine adäquate Ventilation durch die Lungen zu sichern, gerade so wie die Veränderung in der Beschaffenheit der Blutgefäße dazu dient, den Blutstrom in geeigneten Mengen nach den verschiedenen Geweben zu dirigieren.

Infolge des Vorhandenseins des schädlichen Raumes müssen wir zwischen der gesamten Ventilation der Lungen und der Alveolarventilation unterscheiden. Die letztere ist natürlich, soweit der Körper in Betracht kommt,

¹⁾ Dies ist ausschliesslich des schädlichen 53 ccm betragenden Raumes des Apparates, den man zur Bestimmung des gesamten Gaswechsels benutzt. Bei der Berechnung der gesamten Alveolarventilation sind daher 53 ccm zu dem wirksamen schädlichen Raum der Versuchsperson hinzuaddiert worden.

die wesentliche und ist gleich der Gesamtventilation — dem schädlichen Raum \times der Anzahl von Atemzügen in der beobachteten Zeitperiode. Unter sonst ganz gleichen Bedingungen ist die Zunahme in der Tiefe des Atmens der ökonomischste Weg, die Alveolarventilation zu erhöhen, denn je tiefer die Atmung ist, um so geringer ist die relative Wirkung des schädlichen Raumes. Dies zeigt sich deutlich auf Tabelle 5, wo die Geschwindigkeit der Atmung sich nicht sehr verändert, während der Stoffwechsel allmählich ungefähr um das elffache seines Ruhewertes erhöht wird, wobei die Hyperpnoe fast ganz von der Steigerung der Tiefe des Atmens herrührt. Trotz der Zunahme im schädlichen Raume ist die Steigerung der Alveolarventilation immer grösser als die der Gesamtventilation, im Verhältnis von ungefähr 3:2.

Boycott und Haldane (19) fanden, dass der Partial- CO_2 -druck in der Alveolarluft, wenigstens bei manchen Individuen, tatsächlich geringe Veränderungen mit dem Temperaturwechsel zeigt, da die Temperatursteigerung von einem Sinken des Alveolar- CO_2 -Druckes und die Temperatursenkung von einer Steigerung begleitet ist. Diese Wirkung ist unabhängig von irgend einer Veränderung der nach der Rektumtemperatur beurteilten Körpertemperatur, und scheint von einer Reizung der Haut infolge der Temperaturveränderungen herzurühren. Dementsprechend beobachteten die Forscher, dass die Veränderungen des Alveolar- CO_2 -Druckes in Versuchen von kurzer Dauer einem Gefühle von Wärme ziemlich unangenehmer Art und nicht irgend einer absoluten Temperatur entsprechen. Bei einem Menschen ergab sich die Wirkung unter natürlichen Bedingungen als eine Saisonveränderung, welche den wärmeren und kälteren Monaten entsprach, jedoch nicht zu einer grösseren Veränderung in dem Alveolar- CO_2 -Druck, als um 2 mm Hg führte.

Weder Haldane noch der Verfasser konnten sich bei einer grossen Anzahl von Beobachtungen von irgendwelcher Variation nach Jahreszeiten in ihrem eigenen Alveolar- CO_2 -Druck überzeugen. Lindhard (89) fand, als Resultat von Beobachtungen an sechs Menschen (bei deren einem die Alveolarluft mit Hilfe der Haldane-Priestleyschen Methode bestimmt, während bei den übrigen die indirekte auf Berechnung begründete Methode angewandt wurde) eine beträchtliche Veränderung je nach der Jahreszeit, welche sich in einem Falle bis auf die hohe Zahl 6,7 mm belief; die durchschnittliche Veränderung war ungefähr 4 mm. Tabelle 6 zeigt die mittleren Zahlen, welche Lindhard in dem Falle erhielt, bei welchem die Haldane-Priestleysche Methode benutzt worden war. Die Anwendung der indirekten Methode muss notwendigerweise einen gewissen Zweifel für die anderen Beobachtungen erwecken.

Tabelle 6.

Datum:	Alveolar-CO ₂ -Spannung
1910	in mm Hg.
24./2.—8./3.	38,3
20./3.—12./4.	37,3
9./5.—21./5.	35,8
24./6.—5./7.	34,8
8./8.—20./8.	35,6
19./9.—30./9.	37,1
23./10.—9./11.	35,7
10./12.—20./12.	37,6
1911	
16./1.—24./1.	39,4
1./2.—9./2.	37,5

Lindhard schreibt seine Resultate eher dem Einfluss von Veränderungen im Lichte in den verschiedenen Jahreszeiten, als irgend einer Wirkung des Wechsels in der umgebenden Temperatur oder anderen klimatischen Einflüssen zu. Man kann jedoch einen begründeten Zweifel in bezug auf die Richtigkeit dieses Schlusses hegen, denn die Art, wie das Licht seine Wirkung ausübt, ist noch eine offene Frage. Man kann allerdings durch Belichtung mit solcher Intensität, dass ein Erythem oder sogar eine leichte Hautentzündung entsteht, eine Vertiefung der Atmung mit nachfolgender Senkung des Alveolar-CO₂-Druckes verursachen. Die Wirkungen der Hautempfindungen auf die Atmung sind seit langer Zeit bekannt, denn das Vertiefen der Atmung, wenn man kaltes Wasser über das Gesicht oder die Brust giesst, ist eine alltägliche Erfahrung; und diese Wirkung ist in einer ausgesprochenen Weise von Yandell Henderson als das Resultat einer Reizung des zentralen Endes eines sensorischen Nerven beim anästhesierten Tiere nachgewiesen worden (64). Unter gewöhnlichen Bedingungen erscheint jedoch die sichtbare Wirkung des Lichtes auf das kleine exponierte Hautareal zu gering, um für die merkliche Veränderung in dem von Lindhard beobachteten Alveolar CO₂-Druck verantwortlich zu sein.

Die von Boycott und Haldane beschriebene Temperaturwirkung muss von den Veränderungen in der Atmung, welche durch eine allgemeine Steigerung der Körpertemperatur verursacht werden, unterschieden werden. Blosses Erwärmen des Blutes in den Karotisarterien genügt, um gesteigerte Tätigkeit des Atemzentrums und Hyperpnoe zu verursachen [(Fick (38); Goldstein (48)] und eine allgemeine Steigerung der Körpertemperatur wirkt in derselben Weise. Im letzten Falle wird der Alveolar-CO₂-Druck erniedrigt, wie Haldane (50) und Hill und Flack (72) beim Menschen und Scott (114) bei Katzen gezeigt haben, indem sie nachwiesen, dass die Hyperpnoe ganz und gar nicht im Verhältnis zu irgend einer Steigerung im Stoffwechsel steht,

welche von der Temperaturerhöhung stammt. Es rührt vielleicht von der verminderten Körpertemperatur her, dass der Alveolar- CO_2 -Druck direkt nach dem Aufwachen am Morgen höher ist als zu späteren Tageszeiten. So ist beim Verfasser der Alveolar- CO_2 -Druck $2-2\frac{1}{2}$ mm höher, wenn die Bestimmung im Bett unmittelbar nach dem Aufwachen gemacht wird, als während des übrigen Tages.

Die Erzeugung der Apnoe und der Einfluss des Vagus auf die Atmung.

Wenn Haldane und Priestleys Annahme richtig ist, dass es einen bestimmten Schwellenwert für den Druck der CO_2 gibt, welcher nötig ist, um das Atemzentrum zu reizen, müssten wir erwarten, dass, wenn die CO_2 im arteriellen Blute unter diesen Druck reduziert würde, das Atemzentrum dann aus Mangel an einem geeigneten Reiz die Tätigkeit einstellen und das Individuum in einen Zustand wahrer Apnoe übergehen würde. Dass dies der Fall ist, ist von Haldane und Priestley auf einfache Weise gezeigt worden, indem sie die wohlbekannte Methode, Apnoe durch übermässige Lungenventilation zu erzeugen, benutzten. Das Individuum macht einige tiefe und rasche Atemzüge (forciertes Atmen) und das genügt, um die alveolare und folglich die arterielle CO_2 -Spannung eine kurze Zeit unter seine normalen Grenzen herabzusetzen. Beim Aufhören dieses willkürlichen forcierten Atmens fühlt das Individuum in der Regel kein Bedürfnis überhaupt zu atmen, und seine Atemmuskeln bleiben in einem Zustand der Untätigkeit während einer Periode, deren Länge von der Dauer der vorangehenden forcierten Atmung abhängt. Am Ende dieser Periode der Apnoe kommt der Reiz zu atmen wieder zurück. Dass dieser Zustand primär von den Veränderungen des alveolaren- CO_2 -Druckes herrührt, ist leicht festzustellen, indem man das forcierte Atmen mit verschiedenen Prozentsätzen von CO_2 in der eingeatmeten Luft wiederholt, wobei man findet, dass, wenn der CO_2 -Druck in der eingeatmeten Luft nur etwas unter der in der Alveolarluft des Individuums normal vorhandenen ist, man keine Apnoe erhalten kann; während weitere Verminderung im CO_2 -Druck in der eingeatmeten Luft verursacht, dass die apnoische Pause während einer gegebenen Dauer der forcierten Atmung länger und länger wird.

Es wurde eine Zeitlang angenommen, dass die von forcierter Atmung oder bei Tieren von forcierter Lungenventilation herrührende Apnoe, von einer Hyperoxygenation des Blutes stamme, aber diese Theorie wird vollkommen durch die Tatsache widerlegt, dass Apnoe erzeugt werden kann, wenn man die Lungen mit Mischungen von Wasserstoff und Luft (122) oder sogar mit reinem Wasserstoff (58) ventiliert, während Winterstein (129) bei Kaninchen eine andauernde Apnoe erzeugte durch Speisung der Blutgefässe des Gehirns mit Salzlösung, welche weder Sauerstoff noch CO_2 enthielt.

Es hat in vergangener Zeit eine grosse Verwechslung zwischen Apnoe¹⁾ und Vagus-Hemmung der Atmung bestanden, aber unsere heutige Kenntnis des wahren Reizes des Atemzentrums erlaubt uns, sie deutlich voneinander zu unterscheiden. Die Wirkung des Vagus auf die Atmung wird tatsächlich durch eine kleine Anzahl von Versuchen klar gelegt.

Durchschneidung beider Vagi führt sofort zu einer sehr deutlichen Veränderung des Atemtypus; die Atemzüge werden verlangsamt und vertieft, während jede Einatmung verlängert und die Ausatmung relativ verkürzt wird, wobei letzteres genau das Umgekehrte von dem ist, was unter normalen Bedingungen gilt. Durchschneidung von nur einem Vagus verursacht eine leichte Wirkung gleicher Art. Doppelte Vagotomie lässt jedoch offenbar die Gesamtventilation unverändert, und die Atmung wird daher unökonomisch ausgeführt, denn dieselbe Ventilation wird mit einem grösseren Aufwand an Energie, infolge der grossen Verlängerungen der Einatmungsanstrengungen, aufrecht erhalten. Hering und Breuer (66) haben gefunden, dass, wenn die Trachea auf der Höhe einer Einatmung abgeklemmt wird, die Atmung sofort aufhört, obgleich, wenn die Klemme in der Lage bleibt, eine respiratorische Anstrengung nach einer Pause ihren Weg durch das Hindernis zwingt und darauf andere Anstrengungen von allmählich zunehmender Stärke mit immer kürzer werdenden Intervallen folgen. Abklemmung der Trachea am Ende einer Ausatmung führt zu keiner solchen Hemmung; die nächste Einatmungsanstrengung beginnt zur richtigen Zeit, aber sie und die nachfolgenden Atemzüge sind tiefer und von längerer Dauer als in der Norm. Bei Entfernung der Klemme geht das Tier in jedem Falle sofort in einen Zustand der Hyperpnoe über, welcher allmählich zum normalen Rhythmus zurückkehrt. Die erste Wirkung kann dadurch verstärkt werden, dass man zwangsweise die Brust mit Luft bis zu einem geringen Umfange ausdehnt, ehe man die Trachea abklemmt, und sie kann sogar während der durch das Vorhandensein von CO₂ in der eingeatmeten Luft erzeugten Hyperpnoe erhalten werden. Doppelte Vagotomie vernichtet die Wirkung in jedem Falle ganz, da der Rhythmus der Atmungsanstrengungen durch die Anbringung der Klemme an der Trachea unverändert bleibt.

Auf Grund dieser Versuche ist die Theorie aufgestellt worden, dass Ausdehnung der Lungen auf der Höhe der Einatmung verursacht, dass Impulse die Vagi hinaufgehen, welche die Tätigkeit des Atemzentrums hemmen. Die Hemmung führt zu Ausatmung und wenn die Lungen kollabieren, hören die hemmenden Impulse die Vagi entlang auf und lassen das Zentrum bereit sein auf den normalen chemischen Reiz zu reagieren. Eine solche Hemmung würde an der Verlangsamung und der Vertiefung der Atmung nach beiderseitiger Vagotomie schuld sein, denn es gäbe keinen Einfluss um die Verkürzung der Einatmung zu verursachen, und die nachfolgende Verlängerung

¹⁾ Der Zustand der Apnoe wird im nächsten Abschnitt S. 365 weiter besprochen werden.

der Muskelanstrengung würde zu einem verschwenderischen Energieaufwand zur Ausführung der Atembewegungen führen. Manche Forscher haben noch ausserdem angenommen, dass am Ende der Ausatmung andere Impulse die Vagi erreichen und zu einer Erhöhung der Erregbarkeit des Atemzentrums, wenn nicht zu seiner wirklichen Erregung führen, aber die Versuche, auf welche die Theorie gegründet ist, scheinen weit davon entfernt, in dieser Hinsicht beweisend zu sein, denn sie wurden zu einer Zeit gemacht, in welcher die wahre Bedeutung des chemischen Reizes für das Zentrum noch nicht anerkannt worden war. Sicherlich ist, soweit die ruhige Atmung in Betracht kommt, die Theorie, dass nur eine Art von Impulsen die Vagi erreicht, genügend, um die Tatsachen zu erklären.

Man sollte beachten, dass die Hering-Breuersche Hemmungswirkung nur solange wie der Reiz dauert, nämlich nur während der Ausdehnung der Lungen, aufrecht erhalten wird. Es zeigt sich keine Nachwirkung des Reizes, obgleich Head eine solche infolge einer Verwechslung zwischen Vagus-Hemmung und wahrer Apnoe angenommen hat. Im ersten Versuch von Hering und Breuer rührt die Ursache der isolierten Atemzüge während der Hemmungsperiode zweifellos von der raschen Zunahme des chemischen Reizes nach dem Aufhören der Lungenventilation her, welche zum Schlusse eine Stärke erreicht, die genügt, um den Block zu überwinden, welcher auf das Atemzentrum durch die Impulse, welche in den Vagi aufsteigen, ausgeübt wird. Die Ursache der Vertiefung und Verlangsamung der Atemzüge beim zweiten Versuche ist absolut nicht klar, aber sie kann, wenigstens teilweise mit einem Mangel an normalen hemmenden Impulsen assoziiert sein, da die Lungen sich die ganze Zeit in der expiratorischen Lage befinden.

Die Abhängigkeit der Apnoe von der Veränderung des chemischen Reizes und nicht von der mechanischen Veränderung des Volumens der Lungen wird sehr schön in Fredericqs Versuchen (45) nachgewiesen, wo das Gehirn eines Tieres mit arteriellem Blut von einem anderen Tier vermittelt eines gekreuzten Kreislaufes, durch Karotis und Vertebralarterien, versorgt wurde. Künstliche Ventilation der Lungen eines Tieres führte zu einer deutlichen Verminderung der CO_2 -Spannung in dem Blute, welches die Lungen verlässt, was genügte, um bei dem anderen innerhalb von zehn Sekunden Apnoe zu verursachen.

Foà (42) hat in letzter Zeit Versuche in derselben Richtung ausgeführt (von welchen Baglioni in diesen Ergebnissen XI. S. 580. 1911 ein Resümee gegeben hat) und er weicht in seinen Schlüssen von jenen von Fredericq ab, indem er glaubt, dass die Vagi bei der Erzeugung der Apnoe eine Rolle spielen. Er hat seine Theorie so weit ausgedehnt, dass sie nicht nur auf die Apnoe, welche durch eine präliminäre künstliche Überventilation der Lungen verursacht wird, anwendbar ist, sondern auch auf

die apnoischen Perioden, welche natürlich während des Cheyne-Stokeschen oder periodischen Atmens vorkommen. Seine Versuche stehen jedoch im Widerspruch mit Tatsachen, welche von anderen Forschern gefunden wurden und erfordern Wiederholung, denn er findet tiefe Anästhesie notwendig, um Apnoe nach doppelter Vagotomie zu erhalten, sowie eine Ventilation von viel längerer Dauer als sie Fredericq benutzte; er erhält auch, abweichend von Fredericq, Apnoe des Tieres, bei dem bei gekreuztem Kreislaufsversuch forcierte Ventilation ausgeführt wurde. Apnoe wird nach doppelter Vagotomie beim Hunde leicht erreicht, aber es ist festgestellt worden, dass dieses Resultat nur schwer beim Kaninchen erhalten werden kann, wenn nicht einige Zeit nach der Durchschneidung der Vagi verstrichen ist. Milroy (98) findet, dass Apnoe ebenso leicht erhalten wird, wie bei unversehrten Vagi, wenn die Durchtrennung der Vagi nach Gads Methode des Erfrierens anstatt des Durchschneidens der Nerven geschieht, was jede erregende Erregung an der Stelle der Durchtrennung verhindert.

Aus dem gesagten sieht man, dass die Grösse des chemischen Reizes der Faktor ist, welcher die Gesamtventilation der Lungen bestimmt, während die Vagus-Einflüsse für die Koordination der an einem einzelnen Atemzug beteiligten Muskelbewegungen in Betracht kommen, um die ökonomischste Art und Weise des Energieverbrauchs zu sichern. Abhängig hiervon gibt es eine weitere Bedeutung des Vagus im gewöhnlichen Leben. Die Hyperpnoe, welche durch Einatmung von CO_2 -haltiger Luft erzeugt wird, tritt gleich geschwind auf, ob die Vagi unversehrt oder durch trennt sind, aber Scott (114) hat gezeigt, dass doppelte Vagotomie nur eine Veränderung in der Atemtiefe, nicht eine Veränderung, sowohl der Tiefe wie des Rhythmus in sich schliesst, weil letztere auch vorkommt, wenn die Vagi unversehrt sind. Das Fehlen von hemmenden Impulsen schliesst die Abkürzung der inspiratorischen Anstrengungen aus, und die Zunahme des chemischen Reizes kann daher keine so grosse Hyperpnoe herbeizuführen, wie er es unter normalen Umständen täte. Mit durchtrennten Vagi ist das Tier nicht imstande, sich an grosse Veränderungen in der Zusammensetzung der eingeatmeten Luft zu akkommodieren.

Die Wirkungen des Sauerstoffmangels auf die Atmung während der Ruhe.

Es ist schon erwähnt worden, dass eine genügende Verminderung des Sauerstoffprozentatzes in der eingeatmeten Luft in Laboratoriumsversuchen zu dem Auftreten einer Hyperpnoe führen kann. Es ist ausserdem eine wohlbekannte Tatsache, dass der Aufenthalt in grossen Höhen zu einer Reihe von Atemstörungen führt, wie zu übermässiger Hyperpnoe bei mässiger Anstrengung und Unregelmässigkeit oder sogar Periodizität der Atmung

während der Ruhe, verbunden mit anderen Phänomenen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, grosse Mattigkeit und zuweilen geistiger Störung, was zusammen die „Bergkrankheit“ bildet. Paul Bert (8) hat gezeigt, dass diese Phänomene eng von dem niedrigen partiellen Sauerstoffdruck in der geatmeten Luft abhängen. Ferner zeigte sich bei manchen von den höchsten Aufstiegen im Ballon, sowie bei plötzlichem Hineingeraten in Atmosphären, welche ganz sauerstofffrei sind, Verlust des Bewusstseins ohne eigentliche warnende Symptome. Es ist daher klar, dass Sauerstoffmangel zu einer Reihe von Wirkungen führt, welche erörtert werden müssen um zu ver-

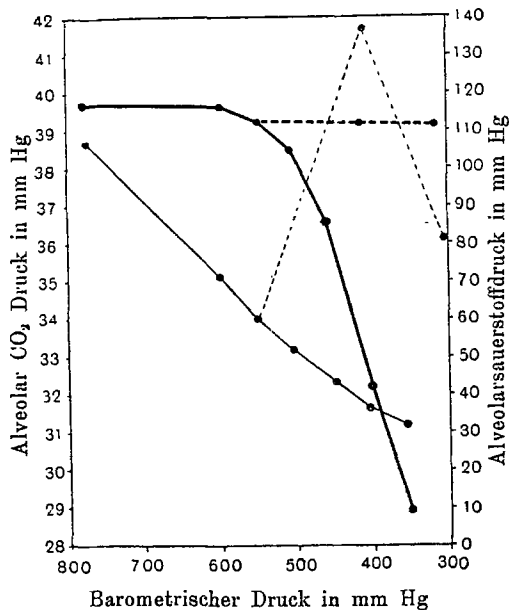


Fig. 1.

Wirkungen des verminderten barometrischen Druckes auf den Alveolargasdruck. Die dicken Linien zeigen den alveolaren CO_2 Druck, die dünnen Linien den alveolaren Sauerstoffdruck. Die punktierten Linien beziehen sich auf den Versuch, bei welchem der Luft Sauerstoff zugesetzt wurde.

suchen und fest zustellen, ob Veränderung des Sauerstoffgehaltes der Alveolarluft oder des Blutes überhaupt irgend eine Rolle bei der Regulation der Atmung unter normalen ruhenden Umständen spielt. Der Schlüssel zu diesem Problem ist in Laboratoriumsversuchen zu finden, wo nach Wunsch eine Atmosphäre durch eine andere ersetzt werden kann.

Boycott und Haldane (19) haben an sich selbst die Wirkungen eines 2 oder 3 stündigen Aufenthalts in einer Stahlkammer unter Verminderung des barometrischen Drucks in verschiedenen Graden untersucht. Sie fanden, dass der alveolare CO_2 -Druck konstant blieb (dem Haldane Priestleyschen Gesetze folgend) bis der Druck der Atmosphäre auf ungefähr 550 mm Hg und der alveolare Sauerstoffdruck auf ungefähr 62 mm

gefallen war, aber bei niedrigeren barometrischen Drucken fielen die alveolaren Drucke mit zunehmender Geschwindigkeit, was das Einsetzen einer Hyperpnoe anzeigte, die ausser jedem Verhältnis zu irgend einer möglichen Steigerung in der CO_2 -Bildung stand. Die Hyperpnoe ist von dem niedrigen alveolaren Sauerstoffprocentsatz abhängig, denn sie fehlt ganz (während der Alveolar- CO_2 -Druck unverändert bleibt), wenn der geatmeten Luft Sauerstoff zugesetzt wird, ehe man den Druck vermindert, um den übermässigen Fall des alveolaren O_2 -Druckes zu verhindern. Figur 1 zeigt graphisch die Resultate von drei solchen Versuchen.

Diese Versuche dienen auch dazu, zu zeigen, dass es deutliche individuelle Unterschiede in der Art und im Umfang der Reaktion des Atemzentrums auf den durch Sauerstoffmangel erzeugten Reiz gibt. So hatte bei einem barometrischen Druck von 550 mm Haldanes alveolarer CO_2 -Druck angefangen zu fallen, während derjenige Boycotts unberührt geblieben war; bei einem barometrischen Druck von 356 mm war die Verminderung des alveolaren CO_2 -Druckes bei Haldane grösser als bei Boycott. Dementsprechend war, obgleich jeder von beiden bei diesem niedrigen Druck an den quälenden Symptomen des O_2 -Mangels, an Cyanose, an Schwierigkeit die Analysen auszuführen und zu berechnen und an Gedächtnisverlust litt, Boycott der bei weitem angegriffenere.

Bei langem Aufenthalt bei vermindertem atmosphärischen Drucke fängt der Alveolar- CO_2 -Druck bei einem höheren Barometerstand an zu fallen als bei kurzen Versuchen und fällt auch bei einer gegebenen Verminderung des atmosphärischen Druckes beträchtlich tiefer. Die Wirkung der Verminderung des atmosphärischen Druckes tritt daher erst allmählich ein: Die Rückkehr des alveolaren CO_2 -Druckes zu seiner Norm nach Schluss des Versuches ist auch eine allmähliche. Bei manchen von den kürzeren Versuchen dauerte es nach dem Schluss des Versuches, eine Stunde ehe der alveolare CO_2 -Druck seinen normalen Wert wieder erreicht hatte, aber diese Verzögerung ist in einem von Boycott, Haldane und Ogier Ward ausgeführten Versuch, in welchem letzterer auch Versuchsperson war, bei weitem deutlicher. Er wurde in der Stahlkammer einem Druck von 540 mm Hg, was einer Höhe von ungefähr 2700 m gleichkommt, ausgesetzt. Nach 2 Stunden war sein alveolarer CO_2 -Druck von seiner Norm von 36 mm auf 33 mm und nach 20 Stunden auf ungefähr 31 mm gesunken. Nach 24 Stunden verliess er die Kammer, aber es vergingen 20 Stunden, ehe sein Alveolar- CO_2 -Druck zu steigen anfang und er hatte kaum seinen normalen Wert am Ende von zwei Tagen erreicht.

Das allmähliche Auftreten der Hyperpnoe in diesen Versuchen und ihr allmähliches Verschwinden zeigen, dass sie nicht direkt vom Sauerstoffmangel herrühren kann. Wenn das der Fall wäre, dann müssten wir vernünftigerweise erwarten, dass Hebung des Sauerstoffmangels sehr schnell zur Erreichung des normalen alveolaren CO_2 -Druckes am Schlusse des Versuches führen würde. Viele Tatsachen lassen vermuten, dass die Erklärung der respiratorischen Phänomene, die mit Sauerstoffmangel verknüpft sind, in einer Veränderung der Reaktion des Blutes zu suchen ist. Pflüger (109) hat angenommen, dass die erregenden Wirkungen des Sauerstoffmangels nicht von einer direkten Wirkung herrühren, sondern von der Erzeugung anomaler Stoffwechselprodukte, und Geppert und Zuntz (47), Lehmann (87) und andere haben wertvolle Beweise geliefert, dass unter Bedingungen ausserordentlicher Muskelarbeit, die mit Sauerstoffmangel in den Geweben verknüpft ist, Milchsäure

und andere organische Säuren grossenteils für die Wirkungen verantwortlich sind. Araki (2) hat gefunden, dass bei Sauerstoffmangel, der entweder von atmosphärischem Sauerstoffmangel oder von Vergiftung mit Kohlenoxyd oder Amylnitrit herrührte, die Menge von Milchsäure im Blut erhöht, die Alkalinität des Blutes vermindert und eine grosse Menge von Milchsäure im Harn ausgeschieden wurde. Fletcher und Hopkins (41) haben gezeigt, dass Milchsäure in grossen Mengen in isolierten Froschmuskeln gebildet wird, wenn man sie in einer sauerstofffreien Atmosphäre sich kontrahieren lässt. Schliesslich ist von Walter (126) gezeigt worden, dass die intravenöse Injektion von Säuren Hyperpnoe verursacht, die von verminderter Alkalinität des Blutes und Reduktion seines CO_2 -Prozentsatzes begleitet ist, und von Hougardy (77) und von Mosso (100), dass die intravenöse Injektion von verdünntem Natriumhydrat Apnoe erzeugt.

Den Schluss, zu welchem Boycott und Haldane kamen, war daher, dass der atmosphärische Sauerstoffmangel in kurzen Versuchen zu der Erzeugung von Produkten unvollständiger Oxydation in den Geweben führt, von denen Milchsäure als ein Beispiel angesehen werden kann, obgleich sehr wahrscheinlich andere Körper ebenso beteiligt sind, und dass diese Körper der Kohlensäure mithelfen, das Atemzentrum zu reizen. Der Einfachheit halber wird in diesem Essay der Ausdruck „Milchsäure“ in dem Sinne gebraucht, dass er alle jene Produkte unvollständigen Stoffwechsels umfasst, wenn nicht Milchsäure als solche speziell erwähnt wird. Diese Theorie erklärt gut die oben beschriebenen Phänomene, denn wenn Milchsäure anfängt gebildet zu werden, dann ist weniger CO_2 erforderlich, um das Atemzentrum zu reizen, und es entsteht daher eine Hyperpnoe, welche eine Verminderung des CO_2 -Druckes bewirken wird. Das allmähliche Auftreten und Verschwinden der Hyperpnoe wird durch die langsame Bildung und Ausscheidung von Milchsäure erklärt. Obgleich diese Erklärung für die kurzen Versuche gelten kann, sind, wie wir später sehen werden, noch andere Faktoren in Betracht zu ziehen, wenn die Einwirkung eines tiefen barometrischen Druckes von längerer Dauer ist, so wie es während eines längeren Aufenthaltes auf einer grossen Höhe oder sogar in dem oben beschriebenen Versuch von Ward der Fall ist.

Die Veränderungen in der Atmung, welche von Boycott und Haldane von dem Verhalten des alveolaren CO_2 -Druckes hergeleitet werden, entsprechen sehr wohl den von Loewy (94) tatsächlich beobachteten. Dieser fand, dass keine Hyperpnoe auftrat, bis der eingeatmete Sauerstoffprozentsatz bis unter 16% gefallen war, und dass sie erst gerade sichtbar wurde, wenn er 15% erreicht hatte. Eine Herabsetzung des barometrischen Druckes auf ungefähr 440 mm verursachte eine deutliche Hyperpnoe. Loewy schrieb die Ursache dieser Hyperpnoe einer direkten Wirkung einiger anomaler Stoffwechselprodukte zu, welche von mangelhafter Oxydation in den Geweben stammten, aber er übersah offenbar ganz die Rolle der CO_2 . Da dieselbe

Erklärung für einige der Phänomene, welche sich während angestrengter Muskelarbeit zeigen werden, beigebracht worden ist, kann eine weitere Diskussion derselben wohl verschoben werden, bis dieser Gegenstand erörtert werden wird.

Die Hyperpnoe, welcher die Verminderung des alveolaren CO_2 -Druckes in diesen in der pneumatischen Kammer angestellten Versuchen zugeschrieben wird, ist so gering, dass sie für die Versuchsperson ganz unmerklich ist. Vermutlich infolge der sehr veränderlichen Tiefe unserer Atmung unter natürlichen Bedingungen ist eine sehr beträchtliche Veränderung in der Tiefe oder Häufigkeit der Atemzüge notwendig, ehe unsere Aufmerksamkeit darauf gelenkt wird. Um eine Hyperpnoe, welche von Sauerstoffmangel herrührt, deutlich zu machen, muss die Person einer Luft ausgesetzt werden, welche im Anfang einen niedrigen Prozentsatz von Sauerstoff enthält, oder einer Luft, in welcher der Prozentsatz Sauerstoff mit grosser Geschwindigkeit fällt.

Die letzte Methode ist von Haldane und Poulton (51) angewandt worden. Die Versuchsperson atmete die Luft in einen kleinen Sack aus, wobei ein Gefäss mit Natronkalk zwischen seinen Mund und den Sack eingeschaltet wurde, um die Anhäufung von CO_2 zu verhindern. In diesen Versuchen wurde die Hyperpnoe sofort offenkundig, sobald der Prozentsatz an Sauerstoff in der eingeatmeten Luft auf 11–12% sank, und sie wurde ausserordentlich heftig, wenn er auf ungefähr 6% fiel. Die Hyperpnoe war von einer zunehmenden Geistesverwirrung, Herzklopfen und Zuckungen der Extremitäten begleitet. Diese Symptome, sowie die Heftigkeit der Hyperpnoe brachten den Versuch zu Ende. Die Hyperpnoe ist unter diesen Bedingungen so heftig wie diejenige, welche durch einen grossen Prozentsatz CO_2 in der eingeatmeten Luft herbeigeführt wird, doch fehlt bei letzterem Falle das Gefühl des Anormalen vollständig, man beobachtet nur Ermüdung der Atemmuskeln, Rotwerden des Gesichts und vielleicht etwas Kopfschmerzen. Die Resultate eines typischen Versuches sind auf Tabelle 7 angegeben.

Tabelle 7.

Im Anfang ein mit 25 l Luft von 0,00% CO_2 und 10,84% O_2 gefüllter Sack.

	Eingeatmete Luft	Alveolarluft	Respiratorischer Quotient
Nach 7 Minuten	$\left\{ \begin{array}{l} \text{O}_2\% \quad 5,71 \\ \text{CO}_2\% \quad 0,00 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 4,17 \\ 3,37 \end{array} \right.$	2,35

Cyanose, grosse Hyperpnoe, Zuckungen im Munde, aber am Ende kein übermässiges Unwohlsein. Nachdem 13 Minuten lang normale Luft geatmet wurde, enthielt die Alveolarluft 5,35% CO_2 und 12,80% O_2 : R. Q. 0,60.

Mit einem alveolaren Sauerstoffprozentsatz von ungefähr 4% erschienen heftige Symptome von Sauerstoffmangel mit übermässiger Hyperpnoe. Der kleine Unterschied zwischen dem Sauerstoffprozentsatz in der eingeatmeten Luft und dem in der Alveolarluft, nämlich 1,5%, zeigte wie gross die Hyperpnoe war, da dieser Unterschied unter normalen Bedingungen ungefähr 7%

ist. Die Hyperpnoe musste von der raschen Entwicklung von Milchsäure, und die heftige Reizung des Atemzentrums von diesem Produkt + CO_2 herühren. Die Wirkung dieses kombinierten Reizes wird sehr gut durch den sehr hohen respiratorischen Quotienten gezeigt, welcher zeigt, um wieviel schneller die CO_2 aus dem Körper ausgeschieden wird, als Sauerstoff absorbiert wird. Der alveolare CO_2 -Druck war am Schlusse des Versuchs viel niedriger als normal, und hatte tatsächlich 13 Minuten später noch nicht seinen normalen Wert erreicht. Zu dieser Zeit wird man bemerken, dass der respiratorische Quotient abnorm niedrig war, d. h. dass die CO_2 -Bildung viel geringer war als die Sauerstoffaufnahme — ein Zeichen, dass die CO_2 zu dieser Zeit zurückgehalten wurde, um die während der Hyperpnoe verlorene auszugleichen.

Wenn der kleine Sack durch einen grossen ersetzt wurde, oder andere Mittel angewandt wurden, um zu bewirken, dass der Sauerstoffprozentsatz in der eingeatmeten Luft ein gut Teil langsamer fiel, waren die Resultate etwas anders. Die Hyperpnoe war für die Versuchsperson nicht bemerkbar; es wurden deutliche Symptome von Sauerstoffmangel mit einem weit höheren Prozentsatz von Sauerstoff in der eingeatmeten Luft beobachtet; weder der Prozentsatz des Sauerstoffs noch der der CO_2 in der Alveolarluft sank so tief wie in den kurzen Versuchen; der respiratorische Quotient war am Ende des Versuches normal oder etwas erhöht. Tabelle 8 gibt die Resultate von einem dieser Versuche an derselben Person wie vorher.

Tabelle 8.

		Eingeatmete Luft	Alveolarluft	Respiratorischer Quotient
Nach	4 Minuten	{ O_2 10,90 % CO_2 0,00 %		
„	17 1/2 „	{ O_2 10,60 % CO_2 0,00 %		
„	29 1/2 „	{ O_2 % 9,73 CO_2 % 0,00	4,80 % 3,93 %	0,78

Am Ende Cyanose, Zucken der Hände, Lippen und des Körpers. Keine Hyperpnoe beobachtet.

Dass tatsächlich eine Hyperpnoe bestand, wird durch die Tatsache gezeigt, dass der Unterschied zwischen dem Sauerstoff der eingeatmeten Luft und dem der Alveolarluft ziemlich gering ist, ebenso wie durch die Verminderung der alveolaren CO_2 , welche unter normalen Umständen 5,6% betragen hätte. Auf den ersten Blick erscheint es überraschend, dass im zweiten Versuch stärkere Symptome von Sauerstoffmangel beobachtet wurden als im ersten, obgleich der Prozentsatz an alveolärem Sauerstoff in Wirklichkeit höher war, aber die Erklärung ist wahrscheinlich in einer Beschleunigung des Kreislaufs infolge der Hyperpnoe im ersten Versuche zu finden, die gewissermassen der Verminderung des O_2 -Prozentsatzes in der

Alveolarluft entgegenwirken würde. Abgesehen hiervon ist der einzige Unterschied der der Zeit: die Wirkung des Sauerstoffmangels ist in beiden Fällen dieselbe.

Im ersten Versuche liessen die Tatsachen vermuten, dass die Hyperpnoe hauptsächlich von der grossen Menge vorgebildeter CO_2 herrührte, für deren Entfernung keine Zeit gewesen war, als die rasch entwickelte Milchsäure ihren Anteil zu dem Reiz des Atemzentrums hinzufügte, welches schon auf den normalen Druck der CO_2 reagierte. Im zweiten Versuch wurde die Milchsäure allmählich gebildet, und wenn der Reiz für das Atemzentrum langsam gesteigert wird, entweicht allmählich der Überschuss an vorgebildeter CO_2 bei der begleitenden leichten Hyperpnoe. Die ziemlich rasche Erholung des normalen alveolaren CO_2 -Druckes am Schlusse des ersten Versuches, besonders während der allerersten Minuten, lässt vermuten, dass wenigstens ein Teil der übermässigen Reizung des Atemzentrums eher von der in dem Zentrum selbst, als im ganzen Körper entwickelten Milchsäure herrührt, da solche Milchsäure nachher durch das Durchströmen des relativ mehr alkalischen Blutes durch das Zentrum, an Menge reduziert wird. Diese Versuche dienen gut dazu, zu zeigen, wie gross der Nutzen sein kann, welcher von der durch Sauerstoffmangel herbeigeführten Hyperpnoe stammt, denn der zweite Versuch wurde abgeschlossen, als die eingeatmete Luft 9,7% Sauerstoff enthielt, der erste, als sie 5,7% enthielt, obgleich der alveolare Sauerstoffprozentatz in beiden Fällen nicht sehr verschieden war.

Bei der Erklärung dieser Resultate sehen Haldane und seine Mitarbeiter die Erregbarkeit des Atemzentrums als konstant an: der Grund, warum der Schwellenwert der Kohlensäure vermindert wird, rührt nicht von einer Steigerung in der Erregbarkeit des Zentrums her, sondern von der Entwicklung eines zweiten Reizes innerhalb des Körpers, welcher die Kohlensäure verstärkt, da infolgedessen weniger Kohlensäure erforderlich ist, um einen gegebenen Grad der Tätigkeit des Zentrums zu erzeugen. Dass die Erklärung richtig ist, wird durch die Tatsache gezeigt, dass vorangehende Entfernung der CO_2 aus dem Blute die Wirkung eines rasch erzeugten Sauerstoffmangels auf das Zentrum verhindert.

CO_2 kann durch forciertes Atmen leicht aus dem Blute entfernt werden. Wenn das forzierte Atmen 2 Minuten angehalten wird, folgt gewöhnlich eine andauernde Apnoe und kann sogar länger als 2 Minuten dauern. Am Ende dieser Periode, wenn zuerst der Reiz, wieder mit Atmen anzufangen, merklich wird, kann tatsächlich weniger als 4% Sauerstoff in der Alveolarluft vorhanden sein. Eine Zeitlang, vor dem Schlusse der Apnoe, kann das Individuum cyanotisch gewesen sein, ohne den geringsten Wunsch zu fühlen, zu atmen, und wenn der Wunsch zurückkehrt, entsteht keine heftige Hyperpnoe. Dies zeigt an sich, wie verhältnismässig schwach der Reiz infolge von Sauerstoffmangel sein muss, und betont den vorherrschenden Einfluss, welcher durch Kohlensäure,

sogar unter den Bedingungen tiefen Sauerstoffmangels, ausgeübt wird. Wenn man weitere Stützen hierfür braucht, so sind sie in der Arbeit von Winterstein (129) zu finden, welcher nicht nur Apnoe bei jungen Kaninchen erhielt, indem er sauerstoffhaltige Ringerlösung durch das Gehirn strömen liess, sondern ebenso leicht, wenn er Ringerlösung, die vollständig frei sowohl von Sauerstoff wie von CO_2 war, durchströmen liess, wobei die Apnoe offenbar unverändert blieb, solange die Perfusion andauerte: und wiederum in manchen Versuchen von Henderson (63), wo andauernde und heftige künstliche Ventilation zu einer Apnoe von solcher Länge führte, dass das Tier infolge von Asphyxie starb, ohne eine Atembewegung zu machen.

Die Wirkungen der forcierten Atmung und der nachfolgenden Apnoe auf den CO_2 -Gehalt des Körpers werden durch das Verhalten des respiratorischen Quotienten deutlich gezeigt. So kann am Schlusse des forcierten Atmens der respiratorische Quotient 2,0 sein, und der respiratorische Quotient kann während der ganzen Periode der Apnoe gleich 0,16 sein, mit allmählicher Wiederherstellung des normalen Quotienten, bald nachdem die normale Atmung wieder angefangen hat, während die Absorption von Sauerstoff mit derselben Geschwindigkeit die ganze Zeit fortgedauert hat, da sie tatsächlich während der forcierten Atmung infolge von Muskelanstrengung erhöht worden ist.

Beim Ende einer Apnoe von zwei Minuten wird man finden, dass die alveolare CO_2 in der Regel deutlich unter ihrem normalen Niveau steht, dass also der Mangel an Sauerstoff in der Tat eine Wirkung auf das Atemzentrum hat. Haldane und Poulton fanden daher, wie man erwarten muss, dass Füllen der Lungen mit Sauerstoff am Ende des künstlichen Atmens die Apnoe beträchlich verlängert, da dies den Reiz infolge von Sauerstoffmangel verhindert. Vernon (124) gelang es nach 6 Minuten forcierten Atmens, indem er seine Lungen zum Schlusse dieser Zeit mit Sauerstoff füllte, seinen Atem 8 Minuten 13 Sekunden anzuhalten. Der Verf. hat nach forciertem Atmen von Luft während 2 Minuten mit 6 Atemzügen von Sauerstoff zum Schlusse eine wahre Apnoe (Atem nicht angehalten) von 4 Minuten 21 Sekunden erfahren; ohne den Sauerstoff betrug die Dauer der Apnoe nur ungefähr 2 Minuten. Wenn Sauerstoffmangel auf diese Weise ganz vermieden wird, wird man finden, dass der Alveolar- CO_2 -Druck in dem Augenblick abnorm hoch ist, wo der erste Atemreiz gefühlt wird, der Verf. hat z. B. unter diesen Bedingungen 48 mm CO_2 -Druck in seiner Alveolarluft anstatt seines normalen von 40 gemessen.

Diese merkwürdige Tatsache ist von Douglas und Haldane (25) untersucht worden. Sie fanden, dass, wenn eine variable Menge von Sauerstoffatemzügen am Ende der forcierten Atmung gemacht werden, so dass der Sauerstoffprocentsatz in der Alveolarluft am Schlusse der Apnoe bei den verschiedenen Versuchen verschieden war, der Alveolar- CO_2 -Druck immer am

Ende der Apnoe 48 mm betrug, solange wie der Alveolar- O_2 -Druck 120 mm überschritt; unterhalb dieses Wertes war der alveolare CO_2 -Druck am Schlusse der Apnoe um so niedriger, je niedriger der O_2 -Druck war. Es war daher ganz klar, dass unter dieser besonderen experimentellen Bedingung (nämlich mit dem bewegungslosen Thorax) Sauerstoffmangel sich zu zeigen begann, wenn der Druck des Sauerstoffs in der Alveolarluft unter 120 mm fiel, wenn indessen die Atmung ungehindert ist, wie in den früheren Versuchen, würde dies nicht der Fall sein, bis der alveolare Sauerstoffdruck auf ungefähr 60 mm fiel, wenn die Versuche nicht sehr lange fortgesetzt werden.

Die wahrscheinlichste Erklärung des letzten Punktes scheint die zu sein, dass während der Apnoe die Geschwindigkeit des Kreislaufes vermindert wird, entweder weil der Thorax bewegungslos ist, oder weil der Venendruck infolge von übermässiger CO_2 -Ausscheidung aus dem Körper vermindert ist (s. unten S. 427); dabei zeigt sich Sauerstoffmangel mit einem abnorm hohen, alveolaren Sauerstoffdruck, infolge des Verschwindens von etwas arteriellem Sauerstoff auf seinem langsamen Weg von den Lungen nach dem Zentrum, wobei diese Wirkung sehr wahrscheinlich durch eine Verminderung in der Leichtigkeit der Sauerstoffabgabe aus dem Oxyhämoglobin verstärkt wird, infolge des verminderten CO_2 -Druckes im Blute (s. unten S. 412). Die abnorme Höhe des alveolaren CO_2 -Druckes scheint auf die Tatsache hinzuweisen, dass der CO_2 -Druck im Zentrum durch das forcierte Atmen sehr herabgesetzt worden ist, und dass, infolge des geringen Stoffwechsels im Zentrum, seine nachfolgende Hebung im Zentrum hinter derjenigen in der Alveolarluft und im arteriellen Blut zurückbleibt. Ein weiterer Faktor würde zweifellos die Verzögerung sein, welche verstreichen muss, ehe bei irgend einem gegebenen Alveolar- CO_2 -Druck gesättigtes Blut das Zentrum erreichen kann, und dies würde durch Verminderung der allgemeinen Geschwindigkeit des Kreislaufs verstärkt werden. Nach dieser Hypothese können die Veränderungen des CO_2 -Druckes in der Alveolarluft und im Atemzentrum während und nach einer Periode von 2 Minuten forcierten Atmens mit Hilfe von Sauerstoff durch das Diagramm auf Figur 2 dargestellt werden.

Dies wird erklären, warum Poulton am Ende einer durch forciertes Atmen herbeigeführten, langen Apnoe einen alveolaren CO_2 -Druck fand, der tatsächlich ungefähr 2,5 mm über seinem normalen war, und Haldane einen unter seinem normalen mit nur 3 mm, obgleich sogar der Sauerstoffprozentatz in der Alveolarluft ausserordentlich niedrig war. Ohne die oben angenommene Kreislaufwirkung würde der alveolare CO_2 Druck sehr viel niedriger gewesen sein. So aber sollten wir, um uns einen wahren Begriff von dem Umfang des Reizes durch Sauerstoffmangel zu bilden, diese Zahlen mit jenen vergleichen, welche man unter ähnlichen Versuchsbedingungen erhält, wenn Sauerstoffmangel durch die Einatmung von Sauerstoff am Ende des forcierten

Atmens ganz ausgeschlossen wird. Diese wären ungefähr 7 mm höher als die normalen, wenn wir nach Douglas und Haldanes Versuchen urteilen. In diesen Versuchen erhalten wir wieder den Beweis für die einzelnen Unterschiede in der Reaktion auf Sauerstoffmangel, indem Haldane dafür sehr viel empfindlicher war als Poulton.

Es wird klar sein, dass selbst bei kurzen, durch forciertes Atmen von normaler Luft herbeigeführten Apnoen, der Reiz zum Wiederbeginn der Atmung in der Regel nicht nur durch die Wiederanhäufung von CO_2 gegeben wird, obgleich der alveolare CO_2 -Druck natürlich höher ist als am Ende von langen Apnoen, sondern dass er in gewissem Umfange von Sauerstoffmangel herührt, da 2 Minuten forcierten Atmens den Alveolarsauerstoffdruck nur un-

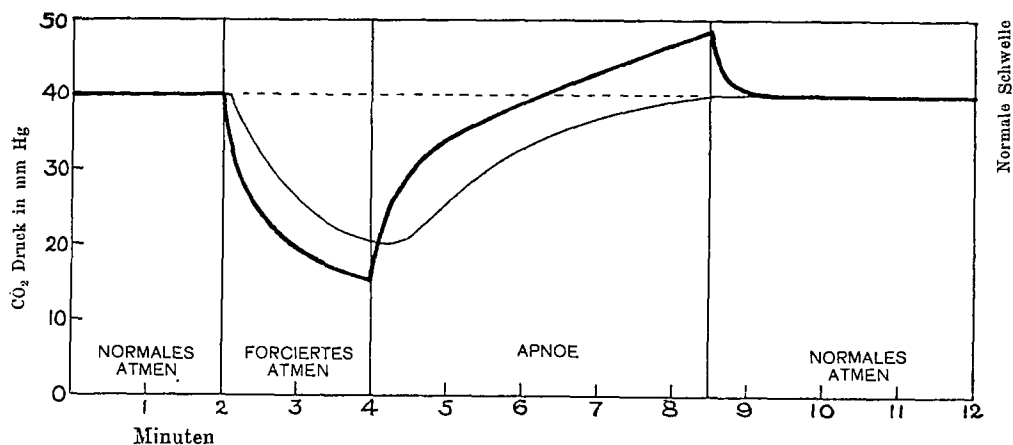


Fig. 2.

Hypothetische Veränderungen im CO_2 -Druck in der Alveolarluft und im Atemzentrum während einer Periode forcierten Atmens und der nachfolgenden Apnoe, wobei die Lungen am Ende des forcierten Atmens mit Sauerstoff gefüllt sind.

Dicke Linie = CO_2 -Druck in der Alveolarluft.

Dünne Linie = CO_2 -Druck im Atemzentrum.

gefähr vom Normalen 100 mm auf 140 mm hebt, und während der daraus entstehenden Apnoe kann derselbe mit einer Geschwindigkeit von fast 1 mm pro Sekunde fallen.

Wenn wir uns nun zu den Wirkungen längeren Sauerstoffmangels in der geatmeten Luft zuwenden, finden wir, dass alle Forscher, welche die Frage studiert haben (99, 36, 135, 34, 56, 35, 32) darin übereinstimmen, dass die Ventilation der Lunge während des Aufenthaltes auf einer grossen Höhe über das Verhältnis des Stoffwechsels hinaus, sogar in der Ruhe, erhöht wird. Verknüpft hiermit finden wir, dass der alveolare CO_2 -Druck beträchtlich niedriger als der normale in der Meereshöhe ist. In bezug auf letzteren Punkt können wir bemerken, dass die Bestimmungen mit Hilfe der Haldane-Priestleyschen Methode ausserordentlich übereinstimmende und regelmässige Resultate geben (vergleiche die Resultate von Ogier Ward [127], Douglas

[24], Douglas, Haldane, Henderson und Schneider [32], und Miss Fitz Gerald [39]), während die mit Hilfe der indirekten Methode von Durig, Zuntz und ihren Mitarbeitern erhaltenen individuell sehr variabel sind, obgleich sie bezüglich des hauptsächlich in Frage stehenden Punktes übereinstimmen. Tabelle 9 gibt ein Beispiel von einigen Resultaten, welche von den verschiedenen Forschern erhalten wurden.

Tabelle 9.

Subjekt	Beobachtungspunkt	Barometrischer Druck in mm Hg	Volumen der geatmeten Luft pro Min. in Liter	Alveolar-CO ₂ - Druck in mm Hg
Zuntz (36)	Berlin	753	4,94 (1)	35,4
	Monte Rosa	440	7,61 (1)	21,4
Durig (34)	Wien	749	6,19 (1)	33,0
	Monte Rosa	436	9,92 (1)	20,2
Hasselbalch (56)	Kopenhagen	754	7,06 (2)	39,5
	Brandenburger Haus	513	8,78 (2)	30,3
Ward (127)	London	769	—	37,7
	Monte Rosa	444	—	28,5
Douglas (32)	Oxford	750	10,40 (3)	39,6
	Pike's Peak	459	14,89 (3)	27,1 (4)

Der Alveolar-CO₂-Druck scheint mit regelmässiger Geschwindigkeit abzunehmen, wenn die Höhe zunimmt. Tabelle 10 zeigt die mittleren Resultate aus einer Reihe von Miss Fitz Gerald (39) gemachten Bestimmungen mit Hilfe der Haldane-Priestleyschen Methode bei Menschen, welche auf verschiedenen Höhen wohnten.

Tabelle 10.

Höhe in Metern	Barometer in mm Hg	Alveolar CO ₂ Druck in mm Hg
Nahe dem Meeresniveau	748	39,2
1554	625	36,0
1829	615	33,9
2131	590	33,1
2371	573	30,7
2704	550	30,1
2896	533	29,9
3075	519	29,5
3139	515	30,2
3270	508	30,1
3444	502	28,0
3810	480	26,5
4300	458	27,0

¹⁾ Vollständige Ruhe, liegend. Geatmetes Volumen beobachtet.

²⁾ Still sitzend } Volumen der geatmeten Luft bei 37° mit Feuchtigkeit gesättigt,
³⁾ Still stehend } gemessen.

⁴⁾ Erhaltener Wert während der letzten 14 Tage eines fünfwöchentlichen Aufenthaltes.
Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiologie. XIV. Jahrgang.

Die Tatsache, dass ein längerer Aufenthalt auf einer grossen Höhe ausserdem zu einer Abnahme der Alkalinität des Blutes führt, wie von Galeotti (46), Aggazzotti (1), Zuntz und seinen Mitarbeitern und Barcroft (3) gezeigt worden ist, scheint im ersten Augenblick auf dieselbe Erklärung hinzuweisen, die schon in bezug auf die Phänomene, welche bei kurzdauerndem Sauerstoffmangel beobachtet werden, ausgesprochen worden ist. Dass die Veränderung in der Reaktion des Blutes die Ursache für die abnorme Hyperpnoe ist, kann kaum bezweifelt werden, und es ist bis vor ganz kurzer Zeit angenommen worden, dass Milchsäure dafür ganz oder teilweise verantwortlich ist. Eine Reihe von Tatsachen machen diese Ansicht jedoch unwahr-

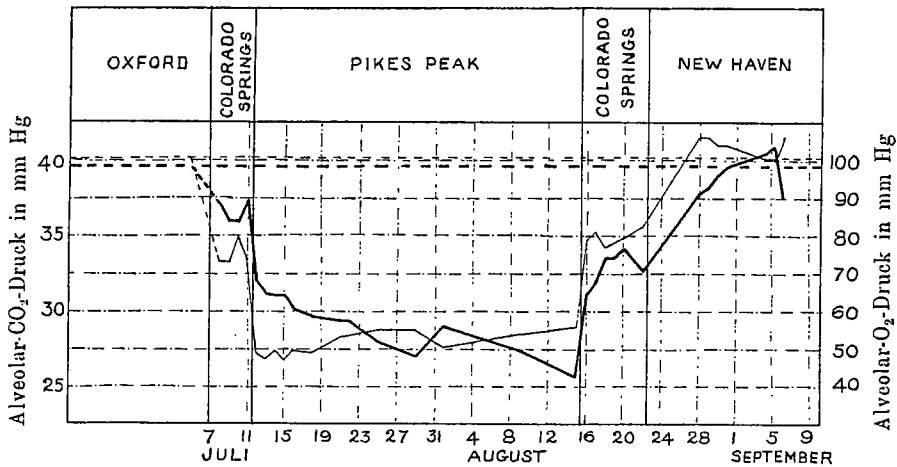


Fig. 3.

Dicke Linie = Alveolar- CO_2 -Druck, dünne Linie = Alveolar- O_2 -Druck. Die punktierten Linien stellen die normalen Werte des Alveolargasdruckes in Oxford dar.

Oxford:	Höhe	61 m	Barometer	760 mm
Colorado Springs:	"	1830 "	"	617 "
Pike's Peak:	"	4300 "	"	459 "
New Haven:	Meeresniveau	"	"	765 "

scheinlich. Ein sorgfältiges Studium (32) des Verhaltens der Alveolariuft während eines fünfwöchentlichen Aufenthaltes auf Pikes Peak unter einem barometrischen Druck von 459 mm bei einer Höhe von 4300 m zeigte, dass der alveolare CO_2 -Druck unmittelbar nach dem Erreichen des Gipfels einige Millimeter gefallen war, und dass ein weiterer Fall von einigen Millimetern während der nächsten sieben Tage oder mehr stattgefunden hatte. Danach blieb der alveolare CO_2 -Druck konstant oder, wie bei zwei von vier Personen, zeigte er eine Tendenz zu einem weiteren Fall während des übrigen Aufenthaltes. Bei der Rückkehr auf eine geringere Höhe von 1830 m, und dann auf das Meeresniveau, zeigte der alveolare CO_2 -Druck die umgekehrten Veränderungen, aber er erreichte seinen normalen Wert nicht eher, als bis wenig-

stens 14 Tage nach Verlassen des Pikes Peak vorüber waren. Figur 3 zeigt graphisch das Verhalten sowohl des Alveolar-CO₂-Druckes wie des Sauerstoffdruckes auf eine Person in diesen Versuchen.

Es möge hier die Aufmerksamkeit wieder auf die Wohltat gelenkt werden, welche durch die Erniedrigung des Alveolar-CO₂-Druckes d. h. des Schwellenwertes der Erregung durch die CO₂ der Versuchsperson erwiesen wurde. Wenn wir die Zahlen der letzten vierzehn Tage auf dem Gipfel betrachten, betrug der alveolare CO₂-Druck ungefähr 27,1 mm, der Alveolar-O₂-Druck ungefähr 53,6 mm. Unter normalen Umständen sind diese Werte bei derselben Person auf der Meereshöhe ungefähr 39,6 mm und 100,4 mm. Wenn man der Sättigung der Luft mit Wasserdampf bei 37° (= 47 mm Hg) Rechnung trägt, dann war der wirksame O₂-Druck der eingeatmeten Luft auf dem Gipfel

$$(459 - 47) \times \frac{20 \cdot 93}{100} = 86,3 \text{ mm}$$

und der O₂-Druck betrug daher in der Alveolarluft $86,3 - 53,6 = 32,7$ mm unter dem der eingeatmeten Luft. Wenn der Schwellenwert der Erregung durch CO₂ in der grossen Höhe derselbe wie auf dem Meeresniveau geblieben wäre, dann würde der O₂-Druck in der Alveolarluft

$$32,7 \times \frac{39,6}{27,1} = 47,8 \text{ mm}$$

unter dem eingeatmeten O₂-Druck betragen haben, d. h. er würde nur 38,5 mm anstatt der tatsächlich beobachteten Zahl 53,6 mm gewesen sein.

Die ausserordentliche Langsamkeit, mit welcher der Alveolar-CO₂-Druck bei andauerndem Sauerstoffmangel auf seinen niedrigsten Punkt sinkt und wieder steigt, wenn die normale Atmosphäre wieder hergestellt wird, macht es äusserst unwahrscheinlich, dass Milchsäure der Hauptfaktor ist. Wäre das der Fall, dann müssten wir erwarten, dass das Sinken des alveolaren CO₂-Druckes rascher stattfinden würde, und die Steigerung würde sicherlich in einer weit kürzeren Zeit erfolgen, da es Beweise dafür gibt, dass die Ausscheidung von Milchsäure eine Sache von 1 oder 2 Stunden und nicht von Tagen ist. Auch die ursprünglich von Boycott und Haldane gemachte Annahme, dass die Ausscheidung von Milchsäure den gleichzeitigen Verlust von einer bestimmten Menge von Natrium und Kalium bedingt, welche dem Körper durch die Nahrung wiedergegeben werden muss, ehe der normale alveolare CO₂-Druck wieder gewonnen werden kann, scheinen unwahrscheinlich angesichts der sehr langen Verzögerung in dem Zurückgehen der Veränderungen der Alveolarluft, obgleich sie teilweise dafür verantwortlich sein könnte.

Wenn wiederum Milchsäure für die Wirkungen verantwortlich wäre, müssten wir erwarten, dass jede Steigerung im Verbrauch von Sauerstoff im Körper zu deren Zunahme führen würde, aber, wie später gezeigt werden

wird, liefert eine Untersuchung der Atmung auf grossen Höhen unter Bedingungen mässiger Muskularbeit überhaupt keinen Beweis hierfür.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Milchsäure nicht der Faktor ist, wird zur Sicherheit durch einige kürzlichen Beobachtungen von Barcroft, Ryffel und anderen auf dem Monte Rosa. Wie oben bemerkt, hat Barcroft die Tatsache der verminderten Alkalinität des Blutes in grossen Höhen bestätigt, aber direkte Analysen des Blutes und des Harnes zeigten keine Steigerung im Milchsäuregehalt über den normalen Wert hinaus, wenn sich die Person in Ruhe befand. Wenn die Milchsäure selbst nicht vermehrt wird, ist es, nach den während der Muskularbeit erhaltenen Resultaten zu urteilen, unwahrscheinlich, dass andere anomale Produkte mangelhafter Oxydation, welche eine ähnliche Wirkung haben, in genügendem Umfange gebildet werden, um für das Phänomen in Betracht zu kommen.

Die einleuchtendste Erklärung der Tatsachen scheint die zu sein, dass wir es hier mit einem allmählichen Anpassungsvorgang zu tun haben. Die Alkalinität des Blutes und des Körpers muss als ein Ganzes unter normalen Bedingungen durch die Niere reguliert werden, obgleich wir in diesem Zusammenhang auch der Funktion der Leber in bezug auf Ammoniak Rechnung tragen müssen. Eine von Sauerstoffmangel herrührende Reaktion der Niere, die zu einer im Vergleich zur Säureausscheidung unverhältnismässigen Ausscheidung von Basen führen würde, würde die Tatsachen leicht erklären, und würde durch die nachfolgende Verminderung des Schwellenwertes der Erregung durch CO_2 ein entschiedener Vorteil für den Organismus in der oben gezeigten Weise sein.

Hasselbach und Lindhard haben dieses allmähliche Fallen des alveolaren CO_2 -Druckes während eines längeren Aufenthaltes in grosser Höhe auch beobachtet. Sie sind jedoch geneigt, einen Teil der Wirkung einer Veränderung in der Erregbarkeit des Atemzentrums zuzuschreiben, welche durch die Wirkung des intensiven Lichtes erzeugt wurde, und welches in ihrem Falle genügte, um einen gewissen Grad von Erythem auf der exponierten Hautfläche zu erzeugen. Ihre Versuchsdaten sind jedoch so, wie sie vorliegen, nicht genügend, denn sie schützten Gesicht, Nacken und Hände, während der ersten Woche ihres Aufenthaltes auf einem Berggipfel vor dem Lichte und exponierten sie dem Licht während der zweiten Woche, und es ist unter diesen Umständen keineswegs unwahrscheinlich, dass sie es nur mit einer allmählichen Anpassung zu tun hatten, die dieselbe gewesen sein würde, wenn die Perioden der Exponierung und des Schutzes umgekehrt gewesen wären. Zuntz, Durig und von Schrötter (35) haben diese Resultate einer eingehenden Kritik unterworfen. Die zahlreichen Versuche dieser Forscher und ihrer Mitarbeiter, welche diesen Punkt behandeln, geben tatsächlich keinen Beweis von irgend einer Wirkung des Lichts auf die Atmung, wenn es nicht intensiv genug ist um ein deutliches Erythem oder wirkliche Dermatitis zu

erzeugen, und sie betonen, wie sorgfältig man versuchen muss, zwischen einer wahren Veränderung in der Erregbarkeit des Zentrums und einer scheinbaren Veränderung zu unterscheiden, worunter man eine Verminderung des Schwellenwertes des normalen Reizes, welcher durch die Entwicklung weiterer Reize zustande gebracht wird, versteht. Von letzteren mögen Impulse, welche die Haut infolge von einer entzündlichen Wirkung des Lichtes verlassen, ein gutes Beispiel sein.

Die Tatsachen, welche oben diskutiert worden sind, dienen dazu, einige Beispiele zu erklären, in welchen das Verhalten des Atemzentrums scheinbar von dem Haldane-Priestleyschen Gesetze abweicht. Hill und Flack (70) haben gefunden, dass, wenn die Lungen mit Sauerstoff anstatt mit der normalen Atmosphäre angefüllt sind, die Wirkung die ist, ein viel längeres Anhalten des Atems zu ermöglichen und den alveolaren CO_2 -Prozentsatz dementsprechend zu erhöhen. Im ersten Augenblick ist dieses Resultat abnorm, da, wie oben festgestellt wurde, der alveolare O_2 -Druck in kurzen Versuchen ohne irgend eine Veränderung in der Atmung beträchtlich von der Norm variiert werden kann. Wenn der Periode des Atemanhaltens eine variable Anzahl von Atemzügen mit Sauerstoff vorangehen, so dass der alveolare O_2 -Druck stark bei den verschiedenen Versuchen variierte, ist gefunden worden (26), dass, je höher der alveolare O_2 -Druck, um so höher der alveolare CO_2 -Druck in dem Augenblick ist, wo der Atem nicht mehr angehalten werden kann, bis der Alveolar- O_2 -Druck 120 mm erreicht; jede weitere Steigerung ist ohne Einfluss sowohl auf die Länge der Zeit, während welcher die Atmung angehalten werden kann, wie auf die Höhe des Alveolar- CO_2 -Druckes, dem widerstanden werden kann.

Wir haben es hier mit einem Zustand zu tun, der analog zu dem oben beschriebenen (S. 29) bei der andauernden Apnoe, ist, d. h. dass die Verlangsamung des Kreislaufes, infolge des Aufhörens der Atembewegungen, Symptome von Sauerstoffmangel verursacht, wenn der Alveolar- CO_2 -Druck beträchtlich über seinem normalen Wert ist. Dementsprechend finden wir, dass, wenn die Versuchsperson, anstatt den Atem anzuhalten, aus einem sehr kleinen Sack aus- und einatmet, einem höheren Alveolar- CO_2 -Druck und niederen O_2 -Druck widerstanden werden kann, da der Kreislauf nicht gehemmt wird. Selbst in diesem Falle übt der Sauerstoff eine wohltuende Wirkung aus [Hill und Flack, Pembrey and Cook (186)], denn mit einem nur sehr beschränkten Volumen von Atemluft fällt der Alveolar- O_2 -Druck bald bis zu einem abnorm niedrigen Wert, trotz der Hyperpnoe. Wenn das abgeschlossene Volumen geatmeter Luft bedeutend vergrößert wird, um die unverhältnismässige Geschwindigkeit, mit welcher der Sauerstoffdruck in der eingeatmeten Luft während des Versuches fällt, zu vermeiden, macht es scheinbar für die Hyperpnoe oder für die Fähigkeit, der angesammelten CO_2 zu widerstehen, keinen Unterschied, ob die geatmete Atmosphäre zu Beginn

aus reiner Luft oder aus Mischungen, die reicher an Sauerstoff sind, besteht, so lange der eingeatmete Sauerstoffprozentsatz am Schlusse des Versuches nicht unter ungefähr 13% fällt.

Bei allen oben beschriebenen Versuchen ist der Sauerstoffmangel, welchem die Versuchsperson ausgesetzt wurde, ziemlich gross gewesen. Die Schwierigkeit, irgend eine Wirkung auf die Atmung in gewöhnlichen Laboratoriumsversuchen zu zeigen, wo die Atmung nicht beeinträchtigt ist, ausser wenn der Sauerstoffmangel sehr gross ist, vereint mit der geringen Wirkung, welche durch andauernden Aufenthalt in mässigen Höhen auf den Alveolar- CO_2 -Druck erreicht wird, lässt vermuten, dass die kleinen Veränderungen in dem Alveolar- O_2 -Druck unter normalen Umständen auf Meereshöhe nicht viel Einfluss auf die Regulation der Atmung haben können.

In letzter Zeit ist Lindhard (88) zu dem Schluss geführt worden, dass, obgleich die CO_2 der geeignete Reiz für das Atemzentrum ist, die Erregbarkeit des Zentrums für diesen Reiz durch die vorhandene Sauerstoffspannung beherrscht wird. Seine Methode, welche auf eine von Loewy vorgeschlagene (91) basiert ist, besteht in der Bestimmung der Steigerung des Alveolar- CO_2 -Druckes, welche nötig ist, um die Alveolarventilation um einen gegebenen Betrag zu vermehren, wenn O_2 zu der eingeatmeten Luft zugesetzt wird. Er findet, dass bei hohen Prozentsätzen von Sauerstoff eine viel grössere Steigerung in der Alveolar- CO_2 -Spannung erforderlich ist, um eine gegebene Zunahme in der Ventilation zu erzeugen, da die Erregbarkeit des Zentrums unter diesen Umständen offenbar vermindert ist. Er findet auch eine offenbare Zunahme in der Erregbarkeit des Atemzentrums, wenn die eingeatmete Luft etwas weniger Sauerstoff als normal enthält.

Die bisher veröffentlichten Versuche sind jedoch nicht einwandfrei. Wir haben gesehen, dass Haldane und Priestley bei sich selbst gefunden haben, dass eine Zunahme von 0,2% in der Alveolar- CO_2 genügte, um eine Erhöhung der Alveolarventilation um 100% über den normalen Wert zu verursachen. Lindhard findet bei drei Versuchspersonen, welche er untersuchte, dass eine Steigerung in dem Alveolar- CO_2 -Druck um das vier- oder fünffache dieses Werts notwendig ist, um dieselbe Wirkung zu erzeugen. Dieses Resultat ist jedoch durch die späteren Beobachtungen, welche an zwei von denselben Versuchspersonen von demselben Forscher mit Hasselbalch (56) angestellt wurden, nicht vollständig bestätigt wurden, eine Tatsache, welche auf die Methode, die Zusammensetzung der Alveolarluft zu bestimmen, wie sie in Lindhards Originalversuchen benutzt wurde, Verdacht wirft. Die deutliche Wirkung des Sauerstoffes, welche Lindhard in Versuchen von ganz kurzer Dauer fand, scheint auch den zahlreichen Versuchen zu widersprechen, welche gezeigt haben, wie schwierig es ist, irgend eine Wirkung auf die Atmung durch eine mässige Verminderung des Sauerstoffgehaltes der Alveolarluft zu erzeugen, wenn nicht der Versuch von langer Dauer ist. Wenn die

Erregbarkeit des Atemzentrums im Lindhardschen Sinne variiert, ist es auch schwer zu verstehen, warum das Haldane-Priestleysche Gesetz gilt, wenn der Sauerstoffdruck in der geatmeten Luft erhöht ist, wie auf Tabelle 2 gezeigt wird, obgleich festgestellt werden muss, dass Lindhard diese Resultate annimmt. Wenn die Erregbarkeit des Atemzentrums vermindert worden wäre, wäre es unter diesen Umständen vernunftgemäss anzunehmen, dass der Schwellenwert erhöht würde. Es ist jedoch gut möglich, dass sich Lindhards Versuchspersonen in ihrem Typus der Reaktion von dem Haldanes und Priestleys unterscheiden, aber Tabelle 11 zeigt, wenigstens bei einigen Personen, dass die Erregbarkeit des Zentrums, wie sie durch die Reaktion auf Zunahme der CO_2 in der geatmeten Luft beurteilt wird, für alle praktischen Zwecke konstant ist, selbst bei einer sehr grossen Steigerung über den normalen Sauerstoffprozeentsatz in der eingeatmeten Luft. Die Versuchspersonen waren in diesem Falle Haldane und der Verfasser (30).

Tabelle 11.

Versuchsperson	Eingeatmete Luft		Alveolarluft CO_2 %	Relative Alveolar- ventilation	Zunahme der Alveolar- CO_2 %, welche erforder- lich ist, um die Alveolar- ventilation um 100 % über den Ruhewert zu heben
	O_2 %	CO_2 %			
Douglas	20,93	0,03	5,78	100	—
	20,08	2,21	5,94	154	0,30
	19,39	4,51	6,48	292	0,35
	18,24	6,82	7,68	669	0,32
Douglas	20,93	0,03	5,57	100	—
	56,41	0,55	5,39	114	—
	54,64	2,15	5,71	156	0,25
	53,25	3,97	6,11	259	0,34
	52,15	5,70	6,89	466	0,36
Haldane	20,93	0,03	5,72	100	—
	61,62	0,47	5,69	109	—
	59,66	2,52	5,71	178	—
	57,91	4,70	6,38	355	0,26
	56,62	6,05	7,07	558	0,24

Man wird bemerken, dass Haldane dieselbe Reaktion gab, wie er sie in den ursprünglichen Versuchen mit Priestley hatte (vergleiche Tabelle 4), denn eine Steigerung von etwas mehr als 0,2 % in seiner Alveolar- CO_2 genügt, um seine Atmung um 100 % zu vermehren; Douglas bedarf einer grösseren Steigerung, ungefähr 0,33 % in seiner Alveolar- CO_2 , um dieselbe Wirkung zu erzeugen — ein weiteres Beispiel für jene individuellen Varia-

tionen, welche in der Physiologie der Atmung so geläufig sind. Wir könnten gegenüber Lindhards Ansicht den Einwand erheben, dass die Veränderung in der Erregbarkeit des Zentrums bei Steigerung des Sauerstoffgehalts der geatmeten Luft über die Norm den Tatsachen der Evolution entgegengesetzt ist, und zwar aus dem Grunde, weil es schwer ist anzunehmen, dass sich der Körper nicht auf irgend eine Weise akkommodiert haben würde, um davon nicht abhängig zu sein, woran tatsächlich ein beständiger Bedarf ist (Sauerstoffmangel). Dieses Argument ist jedoch in gewissem Grade falsch, denn tatsächlich ist der Körper nur im Gleichgewicht mit seiner Umgebung und daher ist Adäquatheit des Sauerstoffes in der Atmosphäre nur ein relativer Begriff.

Eine allgemeine Betrachtung aller Tatsachen scheint auf den Schluss hinzuweisen, dass jede Steigerung im Alveolar- O_2 -Druck über die Norm wahrscheinlich nicht zu irgend einer unmittelbaren Veränderung im normalen Schwellenwert der CO_2 führt, obgleich es auch gut möglich ist, dass eine solche Veränderung in der Richtung einer Steigerung im Schwellenwert langsam durch einen Adaptationsvorgang zustande gebracht werden könnte, wovon offenbar das Umgekehrte während des Aufenthaltes in grosser Höhe stattfindet¹⁾.

Hasselbalch und Lindhard nehmen auch an, dass die Erregbarkeit des Atemzentrums in grosser Höhe stark gesteigert wird, aber es geht aus ihren Versuchen keineswegs klar hervor, dass die Wirkung der blossen Entfernung eines Teiles des Reizes infolge von Sauerstoffmangel durch den Überschuss des in der geatmeten Luft gegebenen Sauerstoffes eliminiert wurde. Es ist sicherlich ebenso leicht, Veränderung der Erregbarkeit anzunehmen, als es schwer ist, sie zu beweisen: ehe wir Veränderung der Erregbarkeit als eine Tatsache annehmen, müssen wir sicher sein, dass wir es nicht mit einem doppelten Reiz zu tun haben. Es ist vollkommen wahr, dass ein genügender Sauerstoffmangel zum Auftreten solcher Symptome, wie Verlust der Geisteskraft, Schwäche und dann Lähmung der Glieder und Fehlen der Sinne führen, die schliesslich in ein tödliches Ende übergehen. Dies wird gut in dem von Paul Bert zitierten Bericht von Tissandier, Sivel und Crocè Spinellis wohlbekannten Ballonaufstieg gezeigt, wo die beiden letzteren, soviel man sagen kann, in einer Höhe von 8600 m mit einem Barometerstand von 263 mm umkamen. Hierher gehört auch das heimtückische Auftreten jener ernstlichen Symptome des Sauerstoffmangels, welche so oft zu verhängnisvollen Unglücksfällen für Bergleute und für Rettungsmannschaften nach einer Grubenexplosion geführt haben, wenn das Blut allmählich mit

¹⁾ Es möge darauf hingewiesen werden, dass der Aufenthalt in grosser Höhe zu einer Steigerung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins im Blute führt, und dass es einige Beweise dafür gibt, dass Aufenthalt in komprimierter Luft tendiert, eine umgekehrte Veränderung zu erzeugen, nämlich die Entwicklung der Anämie.

dem während der Explosion entwickelten Kohlenoxyd gesättigt wird. Wie oben gezeigt worden ist, werden, wenn der Sauerstoffmangel langsam genug beginnt, keine warnenden Symptome, wie die Hyperpnoe, beobachtet: tatsächlich ist das Auftreten von Muskelschwäche und Erschlaffung das erste Anzeichen dafür, dass etwas nicht in Ordnung ist, und es ist dann zu spät, umzukehren. Sauerstoffmangel kann daher zu Symptomen führen, welche man als ein allmähliches Versagen der Erregbarkeit des Nervensystems erklären kann, aber um diese Symptome zu erhalten, muss der Sauerstoffmangel gross sein. Auf Pike's Peak in einer Höhe von 4300 m konnten der Verf. und seine Mitarbeiter nach den ersten 48 Stunden subjektiv keinerlei Anomalien, ausser übermässiger Hyperpnoe bei Anstrengung entdecken, obgleich vorher einige von der Gesellschaft ziemlich stark an Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerzen gelitten hatten.

In diesem Abschnitt hat der Verf. soweit die Art und Weise beschrieben, in welcher die Mehrzahl der Menschen auf Sauerstoffmangel zu reagieren scheinen. Bei mehreren Gelegenheiten ist jedoch auf Unterschiede in der Reaktion aufmerksam gemacht worden, welche sich bei verschiedenen Individuen darboten. Leider sind die meisten der letzten Arbeiten über die Atmung an einer beschränkten Anzahl von Individuen ausgeführt worden, und wir kennen den Umfang der Variationen noch nicht, welche wir erwarten dürfen. Ohne Zweifel sind einige Menschen viel empfindlicher gegen den Einfluss von Sauerstoffmangel als andere. Ziemlich oft begegnet man Personen, welche, wenn sie einem rasch zunehmenden Sauerstoffmangel ausgesetzt werden, nicht die heftige auf S. 262 beschriebene Hyperpnoe zeigen. Obgleich ihre Atmung tatsächlich allmählich tiefer wird, ist es noch nicht genug, um für sie bemerkbar zu werden, und sie werden rasch zyanotisch und ohne mehr als ein leichtes Gefühl von Störung zu erfahren, verlieren sie das Bewusstsein.

Solche Unterschiede in der Art und Weise der Reaktion sind schwer zu erklären, weil wir gegenwärtig sehr wenige tatsächliche Unterlagen besitzen, um darauf eine Meinung zu gründen. Sie können teilweise durch eine von Haldane und Poulton gemachte Annahme erklärt werden, dass die Blutversorgung für das Atemzentrum oder andere Körperteile bei denjenigen weniger vollkommen ist, welche leicht auf Sauerstoffmangel reagieren, als bei solchen, welche es nicht tun. Die Milchsäure wird dann leichter in dem Teil gebildet, dessen Kreislauf relativ mangelhaft ist, durch ihre Wirkung auf das Atemzentrum wird die rasche Entwicklung einer Hyperpnoe herbeigeführt und es wurden so die höheren Zentren vor dem unmittelbaren Einsetzen des Sauerstoffmangels geschützt.

Der merkwürdigste, bisher berichtete Fall, ist vielleicht der von Boothby (17). Er fand es bei sich selbst unmöglich, Apnoe nach forciertem Atmen zu erhalten. In dem Augenblick, wo er mit seinem willkürlichen

Atmen aufhört, geht es in eine natürliche Hyperpnoe über, welche allmählich abnimmt bis die Atmung subnormal wird und sich dann langsam wieder vertieft, bis sie ihren normalen Charakter wieder erreicht. Sein Alveolar- CO_2 -Druck ist unter ruhenden Bedingungen ganz normal und seine Reaktion auf Zunahme des CO_2 in der eingeatmeten Luft scheint auch normal zu sein, und folgt so dem Haldane-Priestleyschen Gesetz.

Die Erklärung, welche er als für diese Phänomene geltend annimmt, ist folgende: Die Verminderung der CO_2 im arteriellen Blut als Folge des forcierten Atmens verursacht, dass die Geschwindigkeit des Blutkreislaufs durch das Atemzentrum verlangsamt wird, und das Zentrum ist daher genügend durch Sauerstoffmangel beeinflusst, um in übermässiger Tätigkeit fortzufahren, wenn die willkürliche forcierte Atmung angehalten wird. Ausser an die Veränderung in der Geschwindigkeit des Kreislaufs, haben wir an einen weiteren Faktor zu denken, nämlich dass Entfernung des CO_2 aus dem Blute, wenn sie nicht durch das Vorhandensein einer anderen Säure kompensiert wird, zu einer solchen Veränderung in der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins führt, dass Sauerstoff nur bei einem beträchtlich niedrigeren Druck frei wird als unter normalen Bedingungen.

Als Resultat der Beobachtungen über die Wirkung der Veränderung der Reaktion des Blutes auf die Wirkung des Atemzentrums, ist in letzter Zeit allmählich die Meinung entstanden, dass der wahre Faktor, für den das Atemzentrum empfindlich ist, nicht CO_2 oder Milchsäure usw. als solche ist, sondern die gesamte Acidität des Blutes, d. h. seine Wasserstoffionenkonzentration. Diese Erklärung würde sehr gut zu den Tatsachen passen, da sie der CO_2 noch die vorherrschende Stelle als Regulator der Wirkung des Zentrums einräumen würde, und sie würde in befriedigender Weise erklären, warum CO_2 , Milchsäure oder andere Säuren alle dieselbe Art der Wirkung auf das Atemzentrum haben. Es gibt jedoch bis jetzt nur einen sehr schwachen direkten Beweis für diesen Punkt, aber Hasselbalch und Lundsgaard (57) haben gefunden, dass die durch CO_2 -haltige Luft herbeigeführte Hyperpnoe bei Tieren parallel mit einer Steigerung in der Wasserstoffionenkonzentration im Blute verläuft. Sie haben ferner gezeigt (57 a), dass es möglich ist die Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration im Blut zu bestimmen, wenn es verschiedenen CO_2 -Drucken innerhalb physiologischer Grenzen ausgesetzt wird, wobei eine Steigerung von 1 mm im CO_2 Druck eine Steigerung in der Wasserstoffionenkonzentration von $0,0065 \times 10^{-7}$ verursacht. (S. auch Anhang). Die Gleichgewichtsbedingungen zwischen Basen und Säuren im Organismus sind von L. J. Henderson in diesen Ergebnissen (VIII, p. 254, 1909) besprochen worden und die Methoden, mit deren Hilfe die Wasserstoffionenkonzentration bestimmt werden kann und die Bedeutung dieses Wertes für biologische Prozesse ist von Sørensen behandelt worden (XII, p. 393, 1912).

Periodisches Atmen.

Es ist seit langer Zeit bekannt, dass das Atmen periodisch werden kann, anstatt seinen normalen regelmässigen Rhythmus zu zeigen. Dieser Atemtypus kommt bei Cheyne-Stokesscher Atmung unter pathologischen Bedingungen und bei Tieren im Winterschlaf vor, und es ist bei vielen vollkommen normalen Personen während der Ruhe und besonders während des Schlafes auf jeder Höhe über 3000 m ein natürliches Phänomen, das mit zunehmender Höhe deutlicher wird. Er wird durch das Vorkommen von abwechselnden Perioden der Apnoe und der Hyperpnoe charakterisiert. In der hyperpnoischen Periode können die einzelnen Atemzüge von einem Minimum zu einem Maximum steigen und dann wieder allmählich abnehmen bis Apnoe entsteht, oder sie können alle ungefähr denselben Umfang haben, oder sie können jede zwischen diesen Typen liegende Eigenschaft haben: der Typus der Atmung in der hyperpnoischen Periode scheint jedoch für jedes gegebene Individuum konstant zu sein.

Früher hat die Mehrzahl der Erklärungen, welche für dieses Phänomen gegeben wurden, eine Veränderung in der Erregbarkeit des Atemzentrums als den bestimmenden Faktor postuliert, und erst in letzter Zeit ist den Veränderungen der chemischen Erregung des Zentrums Aufmerksamkeit geschenkt worden.

Die Beobachtungen von Pembrey und seiner Mitarbeiter über Fälle von Cheyne-Stokesscher Atmung pathologischen Ursprungs (104, 105, 110, 121) haben diesen Zustand mehr aufgeklärt. Er fand, dass nicht nur die Einatmung von CO_2 -haltiger Luft periodische Atmung auf den regelmässigen Typus zurückführt, sondern dass die Einatmung von hohen Prozentsätzen von Sauerstoff ebenso wirkt. Dass CO_2 imstande sein sollte, die Periodizität zu zerstören, könnte man nach ihrer bekannten Eigenschaft als Reiz für das Atemzentrum erwarten. Die sehr viel wichtigere Beobachtung über die Wirkung von Sauerstoff weist sofort auf die Richtung hin, in welcher eine Erklärung zu suchen ist. Analysen der Alveolarluft zeigten, dass der Kohlendioxidprozentatz am Ende einer Atemperiode am niedrigsten und der Sauerstoffprozentatz am höchsten war, und am Ende der Apnoe die Kohlensäure am höchsten und der Sauerstoff am niedrigsten war. Pembrey selbst legte grosses Gewicht auf die Rolle, welche der Verminderung der nervösen Erregbarkeit zukommt, welche er als die letzte Ursache des Phänomens ansah, und er schloss, dass sich die CO_2 im Blute anhäufe und der Sauerstoff abnehme, bis die gehemmten Nervenzellen gereizt wurden. Die folgenden Atemzüge schwemmten die CO_2 aus dem Körper, so dass der Reiz für das Atemzentrum rasch entfernt würde und Apnoe entstünde, bis die chemischen Reizkörper noch einmal einen genügenden Wert erreichten, um das gehemmte Zentrum in Tätigkeit zu versetzen.

Knoll (81) hat gezeigt, dass am Schlusse einer Apnoe, welche bei Tieren durch forcierte Ventilation der Lungen herbeigeführt wird, die Atmung bei ihrem Wiederbeginn eine vorübergehende Periodizität zu zeigen neigt, und Mosso hat das Einsetzen der Periodizität des Atmens beim Menschen bei einem barometrischen Druck von 503 mm beobachtet, wenn er wenige tiefe Atemzüge gemacht hat. Haldane und Poulton bemerkten auch, dass, wenn man die Versuchsperson durch Sauerstoffmangel hyperpnoisch gemacht hatte, Apnoe folgte, nachdem wenige Atemzüge von normaler Luft gemacht worden waren, wobei auf diese Apnoe tiefe Atmung und dann eine sekundäre Apnoe folgte. Douglas und Haldane (29) fanden bei weiterer Untersuchung des Gegenstandes an sich selbst vorübergehende periodische Atmung am Ende einer langen Apnoe, welche durch vorangehendes forciertes Atmen von Luft bei normalem barometrischem Druck verursacht war. Wenn das forcierte Atmen zwei Minuten angehalten wurde, war die Dauer der primären Apnoe ungefähr gleich lang, und hierauf konnten etwa zehn deutliche Perioden zunehmender und abnehmender Atmung, die von ebenso vielen Perioden vollständiger Apnoe oder deutlich subnormaler Atmung getrennt waren, folgen. Die Atemperioden wurden allmählich länger und die apnoischen kürzer, bis der normale, regelmässige Atemtypus wieder erreicht war: es zeigte sich kein plötzlicher Übergang von dem einen zu dem anderen Typus. Dies gab die Möglichkeit, periodisches Atmen bei einer vollbewussten Versuchsperson zu erforschen, an sich ein Punkt von nicht geringer Bedeutung, da die vernünftige Mitwirkung der Versuchsperson nötig ist, um geeignete Proben der Alveolarluft mit Hilfe der Haldane-Priestleyschen Methode zu sichern, und es konnte weiter der Übergang vom regelmässigen zum periodischen Atemtypus verfolgt werden. Figur 4 zeigt graphisch die Resultate der Alveolarluftanalysen, welche während dieser Versuche am Verfasser gemacht wurden.

Man sieht, dass während der primären Apnoe der Alveolarsauerstoffdruck mit ständiger Geschwindigkeit fällt, während der CO_2 -Druck zuerst rasch und dann langsamer zunimmt. Das Atmen beginnt, wenn der Alveolarsauerstoffdruck bis zu einem sehr niedrigen Punkt gesunken ist, während der CO_2 -Druck noch einige Millimeter unter seinem normalen Schwellenwert liegt. Die Wirkung der ersten Atemperiode ist die, den Alveolar- O_2 -Druck stark zu erhöhen und den CO_2 -Druck nur leicht zu vermindern, der Alveolarsauerstoffdruck fällt dann rasch während der nachfolgenden apnoischen Periode und der CO_2 -Druck nimmt leicht zu. Diese Reihenfolge dauert mit allmählich abnehmenden Schwankungen fort bis die Atmung wieder regelmässig wird. Man wird bemerken, dass die Schwankungen im Alveolar- O_2 -Druck viel grösser sind, als im CO_2 -Druck. Dies muss davon herrühren, dass jede Abnahme im Alveolar- CO_2 -Druck sofort von einer Zunahme in der CO_2 -Ausscheidung aus dem Körper begleitet ist, aber eine Steigerung des

Alveolar-O₂-Druckes verursacht praktisch keine Zunahme in der Sauerstoffaufnahme. Die rasche anfängliche Steigerung des Alveolar-CO₂-Druckes

Drucke in mm Hg

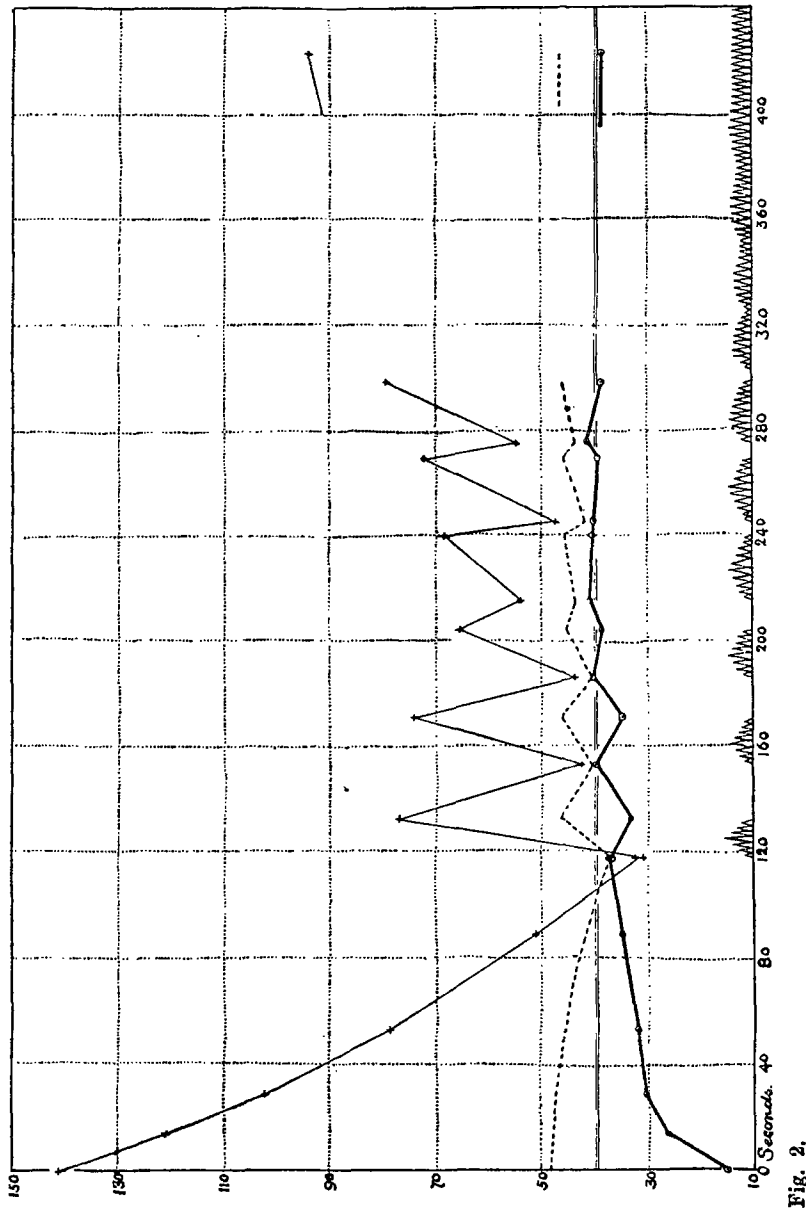


Fig. 2.

27—2

Fig. 4.

Veränderungen in den Alveolargasdrucken nach forciertem Atmen während 2 Minuten. Dünne Linie = O₂-Druck; dicke Linie CO₂-Druck. Doppelte Linie = normaler Alveolar-CO₂-Druck. Die wirkliche Atmung ist im unteren Teil der Figur angegeben.

während der primären Apnoe zeigt bloss, dass die Dauer des forcierten Atmens nicht genügte, um den CO_2 -Druck im Körper im ganzen bis auf den durch die Alveolarluftanalyse bezeichneten Punkt herabzusetzen, und dass folglich CO_2 das venöse Blut zu Beginn der Apnoe in beträchtlicher Menge verliess, bis die Spannung der CO_2 in der Alveolarluft sich der im venösen Blute näherte.

Es ist schon gezeigt worden (S. 366), dass die Erregung des Atemzentrums am Ende der Apnoe von einem doppelten Reiz herrührt, indem der Schwellenwert der CO_2 durch die gleichzeitige Wirkung der durch das Sinken des Sauerstoffdruckes während der Apnoe erzeugten Milchsäure auf das Zentrum vermindert wird. Es ist auch gezeigt worden, dass am Ende der Apnoe der Schwellenwert der CO_2 , wie er nach der Alveolarluft beurteilt wird, abnorm hoch ist; dieser Wert, so wie er tatsächlich in der früher angegebenen Weise gefunden wurde, ist für jeden der beobachteten Sauerstoffdrucke in dem Diagramm angegeben und wird durch die punktierte Linie dargestellt. Man sieht, dass im Anfang der ersten drei Atemperioden, welche auf die primäre Apnoe folgen, der beobachtete Alveolar- CO_2 -Druck mit dem erwarteten Wert übereinstimmt, obwohl, wenn das periodische Atmen in den regelmässigen Typus übergeht, die beobachteten Alveolar- CO_2 -Drucke von der punktierten Linie abweichen und wieder ihre normalen Werte erreichen. Dies liess sich erwarten, da die abnorme Höhe des Alveolar- CO_2 -Druckes eng mit dem apnoischen Zustand verknüpft ist.

Man kann daher folgende Hypothese aufstellen, um die Periodizität der Atmung unter diesen Bedingungen zu erklären: Während der primären Apnoe fällt der Alveolar- O_2 -Druck und der CO_2 -Druck steigt, bis ein Punkt erreicht wird, wo der CO_2 -Druck, der noch weit unter seinem normalen Schwellenwert liegt, infolge der Verstärkung, welche er durch die infolge des rasch sich entwickelnden Sauerstoffmangels gebildete Milchsäure erfährt, hoch genug wird, um das Zentrum zu reizen. Es folgt Hyperpnoe, der Sauerstoffmangel wird rasch gehoben und die Milchsäure oxydiert oder neutralisiert, während der Alveolar- CO_2 -Druck bis auf einen kleinen Wert herabgesetzt wird. Die Folge ist, dass der Reiz für das Atemzentrum verschwindet, Apnoe entsteht und andauert, bis die Vereinigung des fallenden O_2 -Druckes und des steigenden CO_2 -Druckes genügt, um einen adäquaten Reiz für das Zentrum zu bilden, wobei wieder dieselbe Reihe von Vorgängen stattfindet.

Wird am Ende des forcierten Atmens Sauerstoff geatmet, so wird, wie schon erwähnt, die Apnoe stark verlängert, und wenn der Alveolar- O_2 -Druck am Schlusse der Apnoe nicht unter 120 mm fällt, beginnt die Atmung wieder ganz regelmässig zu werden, ohne das geringste Zeichen von Periodizität zu zeigen. Die Wirkung von Sauerstoffmangel ist in diesem Falle ganz vermieden worden und der Wiederbeginn der Atmung rührt nur davon her,

dass der CO_2 -Druck im Atemzentrum seinen normalen Schwellenwert erreicht hat, obgleich der Alveolar- CO_2 -Druck in dem Augenblick beträchtlich über seinem normalen Wert ist. Wenn der Alveolar- O_2 -Druck am Schlusse der primären Apnoe unter den Wert von 120 mm fällt, dann beginnt die Periodizität der Atmung sich am Wiederbeginn der Atmung zu zeigen, wobei die Periodizität deutlicher wird und längere Zeit andauert, je niedriger der Alveolar- O_2 -Druck am Ende der primären Apnoe ist. Dass die fundamentale Ursache der Periodizität des Atmens im Sauerstoffmangel zu finden ist, ist daher klar.

Die Schnelligkeit, mit welcher die Wirkungen des Sauerstoffmangels während der periodischen Atmung verschwinden können, zwingt uns, zu der oben aufgestellten Hypothese, als den Hauptsitz der Wirkung des Sauerstoffmangels das Atemzentrum selbst zu betrachten, und im ersten Augenblick scheint es eine weit hergeholte Annahme zu sein, dass Milchsäure dazu im Atemzentrum auftauchen und verschwinden solle. Die Annahme würde vereinfacht, wenn wir den blossen Sauerstoffmangel als einen Reiz ansehen würden, aber alles bisher erhaltene Beweismaterial deutet darauf hin, dass Sauerstoffmangel indirekt und nicht direkt wirkt. Die Resultate von Fletcher und Hopkins (41) haben gezeigt, dass Milchsäure als solche, wenn sie im Muskel entwickelt wird, bei reichlicher Sauerstoffversorgung, leicht in der lebendigen Zelle zerstört werden kann, wie für das Gehirn zu gelten scheint, obgleich, wenn Milchsäure im Blutstrom frei ist, ihre Zerstörung oder Ausscheidung beträchtlich lange Zeit erfordert. Man könnte annehmen, dass der Sauerstoffmangel wirkt, nicht indem er einen weiteren Reiz für das Atemzentrum entstehen lässt, sondern nur, indem er die Erregbarkeit des Zentrums für CO_2 verändert, wie es in der Tat Lindhard und Hasselbalch getan haben. Die auf Tabelle 11 gezeigten Resultate ermutigen jedoch nicht zu dieser Vorstellung.

In dem speziellen, zur Diskussion gestellten Experiment werden die Atemzüge während der Atemperioden offenbar tendieren zuzunehmen und abzunehmen: denn in dem Augenblick, wo das Atemzentrum zuerst gereizt wird, muss der CO_2 -Druck in der Alveolarluft höher gestiegen und der Alveolar- O_2 -Druck tiefer gefallen sein, als sie im Zentrum sind, und es wird einige Zeit vergehen, ehe das bei diesen Gasdrucken gesättigte Blut das Atemzentrum erreicht. Unterdessen sind die Atemzüge von einem Minimum bis zu einem Maximum gestiegen und der Alveolarsauerstoffdruck ist allmählich bis zu einem hohen Werte gesteigert worden, während der Alveolar- CO_2 -Druck vermindert worden ist.

Die Atemzüge werden daher wieder allmählich abnehmen, bis die Gase im Blute, wenn sie das Atemzentrum erreichen, keinen adäquaten Reiz für das Atemzentrum aufbringen können. Es wird dann Apnoe entstehen, aber da das Blut eine gewisse Zeit braucht, um aus den Lungen nach dem Gehirn

zu fließen, ist der Alveolar-O₂-Druck zu der Zeit viel zu hoch gestiegen und der Alveolar-CO₂-Druck zu tief gesunken, um einen adäquaten Reiz zu liefern, und der Reiz tritt nicht wieder auf, bis die Ventilation der Lungen eine Zeitlang unterbrochen worden ist. Diese Wirkung wird noch gesteigert durch die Verzögerung, welche eintritt, bis das Atemzentrum gesättigt oder ungesättigt für die besonderen Gasdrücke wird, welche in jedem Augenblick in dem durchfließenden Blute vorherrschen, eine Verzögerung, welche, wie später gezeigt wird, hauptsächlich die CO₂ beeinflusst. Es ist schwer zu sagen, ein wie grosses Gewicht auf jeden von diesen beiden Faktoren gelegt werden muss, aber soweit man es beurteilen kann, ist der erste Faktor der wesentliche beim periodischen Atmen von längerer oder praktisch konstanter Dauer, wie sofort besprochen werden wird, wenn die apnoischen Perioden verhältnismässig kurz sind, während die Geschwindigkeit der Sättigung oder Entsättigung des Zentrums für irgend einen besonderen Gasdruck von grosser Bedeutung ist, wenn irgend eine heftige Störung des Gasdruckes im Atemzentrum zustande gekommen ist, wie es der Fall ist bei forcierter Atmung und nachfolgender Apnoe sowie wenigstens im Beginn des darauf folgenden periodischen Atmens.

Die Tatsache, dass manche Personen keine gesteigerte oder verminderte Atmung in den Atemperioden zeigen, rührt vielleicht von Unterschieden in der Geschwindigkeit und in der Tiefe des Atmens her, denn langgezogene Atemzüge würden sehr wahrscheinlich nur in kleinem Umfange Veränderungen der Amplitude zeigen, während sie ganz deutlich würden, wenn die Atmung rascher und flacher wäre.

Der vorübergehende Charakter des periodischen Atmens, welches auf eine Apnoe folgt, die durch forcierte Lungenventilation bei normalem barometrischem Druck erzielt wurde, rührt offenbar davon her, dass, bei dem hohen Partial-Sauerstoffdruck, welcher in der eingeatmeten Luft vorherrscht, der Alveolar-O₂-Druck in einer Atemperiode so stark gesteigert wird, dass die nachfolgende Apnoe lange genug dauert, um den Alveolar-CO₂-Druck bis zu einem Punkt zu steigern, von welchem er nicht in der nächsten Atemperiode um ebensoviel herabsinken kann. Das mittlere Niveau des Alveolar-CO₂-Druckes steigt allmählich im Laufe des periodischen Atmens, und wenn das geschieht, ist immer weniger Sauerstoffmangel erforderlich, um das Zustandekommen des geeigneten Reizes zu erreichen, bis schliesslich der Sauerstoffmangel überhaupt aufhört eine Rolle zu spielen und das Atemzentrum wieder beginnt, in seiner normalen Weise auf den CO₂-Druck allein zu reagieren, wenn die Atmung wieder regelmässig wird.

Wenn dies der Fall ist, sollten wir erwarten, dass ein ungewöhnlicher Sauerstoffmangel in der eingeatmeten Luft verursachte, dass die Dauer des periodischen Atmens dabei stark verlängert würde, denn der Sauerstoffmangel würde während einer Atemperiode nicht lange genug gehoben werden,

um eine so rasche Steigerung des mittleren Alveolar- CO_2 -Druckes zuzulassen, und bei genügendem Sauerstoffmangel in der eingeatmeten Luft müsste das periodische Atmen konstant werden. Man fand dies bestätigt (24). So zeigt der Verfasser acht oder zehn verschiedene Perioden in seiner natürlichen Atmung nach einer Minute forcierten Atmens bei normalem barometrischem Druck. Wiederholung desselben Versuches in einer Höhe von 2160 m, bei einem barometrischen Drucke von ungefähr 600 mm, zeigte, dass im Durchschnitt 25 verschiedene Perioden sichtbar wurden, ehe die Atmung wieder regelmässig wurde; in einer Höhe von 3260 m, bei einem barometrischen Druck von 520 mm, wurden 40 Perioden beobachtet, und selbst dann zeigte sich noch kein Anzeichen dafür, dass das periodische Atmen nachliess. Dieselbe Wirkung kann bei normalen barometrischen Drucken erzielt werden, beim Atmen von Luft, welche einen niedrigen Prozentsatz von Sauerstoff am Schlusse der primären Apnoe enthält. Es ergab sich, dass die Alveolarluftveränderungen analog waren den in den Versuchen beobachteten, schon genau besprochenen, aber die in 3260 m Höhe gemachten Versuche zeigten, dass nach ungefähr der fünfzehnten Periode ein Gleichgewichtszustand erreicht wurde, bei dem die Dauer der Perioden und die Zusammensetzung der Alveolarluft am Anfang einer Atemperiode konstant wurden: es konnte auch gezeigt werden, dass der Alveolar- CO_2 -Druck an diesem Punkte niedriger war, als er gewesen wäre, wenn der Sauerstoffmangel beseitigt worden wäre. In jeder Hinsicht war die periodische Atmung dann konstant, wenn sie einmal auf dieser Höhe angelangt war, solange der Stoffwechsel derselbe blieb.

Offenbar ist der Sauerstoffmangel in einer grossen Höhe immer geeignet, ein ständiger Faktor bei der Regulation des Rhythmus der Atmung zu werden, und es bedarf nur der kleinsten Störung, um einen Sauerstoffmangel herbeizuführen, der genügt, um periodisches Atmen entstehen zu lassen. So genügen unter einem barometrischen Druck von 470 mm Hg wenige tiefe Atemzüge oder sogar Anhalten des Atems während einiger Sekunden, um regelmässiges Atmen in periodisches zu verwandeln. Es ist in diesem Zusammenhang auch interessant, dass natürliches periodisches Atmen während des Schlafes in Mossos Versuchen auf dem Gipfel des Monte Rosa oft durch eine einzige tiefe Einatmung, auf welche einige subnormale Atemzüge folgten, entstand. Die Disposition einzelner Personen zu natürlichem periodischem Atmen auf grossen Höhen scheint von ihrer individuellen Empfindlichkeit Sauerstoffmangel gegenüber abzuhängen; je empfindlicher man ist, um so leichter tritt periodisches Atmen auf, und solches periodisches Atmen wird ebenso leicht durch Einführung von Sauerstoff beseitigt, wie das pathologische Cheyne-Stokessche Atmen (32).

Eine andere Methode, durch die bei Menschen, die empfindlich gegen die Wirkung von Sauerstoffmangel sind, periodisches Atmen her-

beigeführt werden kann, ist das Atmen durch eine lange Röhre, sagen wir von 2 cm Durchmesser und 240 cm Länge, wobei ein kleines Gefäss von Natronkalk zwischen den Mund der Versuchsperson und die Röhre gebracht wird (29). Da das Luftvolumen, das in der Röhre und in dem Natronkalkgefäss enthalten ist, ungefähr einen Liter beträgt, ist es klar, dass die Person einfach ihre eigene ausgeatmete Luft wieder einatmet, nachdem sie von der CO_2 frei gemacht worden ist, ausser wenn ihre Atemzüge beträchtlich tiefer als in der Norm sind. Die Folge ist, dass der Sauerstoffdruck in der eingeatmeten Luft mit grosser Geschwindigkeit fällt und bald einen Punkt erreicht, wo er das Atemzentrum erregen wird. Die auf diese Weise verursachte Hyperpnoe hebt rasch den Sauerstoffmangel und setzt den Alveolar- CO_2 -Druck unter seinen normalen Schwellenwert herab, wie leicht durch Alveolarluftanalysen gezeigt wird, so dass Apnoe erfolgt, und dieser Vorgang wiederholt sich immer wieder. Der Sauerstoffmangel ist in diesem Versuch sehr gross und die Versuchsperson wird bald zyanotisch. Die Zyanose nimmt mit der Dauer des Versuches zu, da die früheren hyperpnoischen Perioden eine beträchtliche Menge vorgebildeter CO_2 aus dem Körper ausgewaschen haben, und daher wird der O_2 -Druck in den späteren Perioden bis zu einem tieferen Punkt fallen müssen, damit der verminderte CO_2 -Druck für einen Reiz ausreicht. Wenn das Natronkalkgefäss weggelassen und die Röhre allein benützt wird, entsteht eine Hyperpnoe, aber diese Hyperpnoe kann einen deutlichen periodischen Charakter zeigen. Aber dies ist nicht so leicht zu erklären wie der vorhergehende Versuch, denn Alveolarluftbestimmungen zeigen, dass bei keinem Punkt während der periodischen Hyperpnoe der Alveolarsauerstoffdruck bis zu einem Punkte fällt, den wir als ausreichend erklären könnten, irgend eine unmittelbare Atemwirkung hervorzurufen. Diese beiden Fälle rühren jedoch direkt von Sauerstoffmangel her, denn wenn die Röhre mit einem Sack verbunden wird, welcher einen höheren Prozentsatz von Sauerstoff, anstatt der normalen Atmosphäre enthält, wird die Periodizität der Atmung in jedem Falle gleichmässig leicht beseitigt. Tatsächlich zeigte es sich bei den Versuchen mit der langen Röhre allein, dass dies der Fall ist, wenn der Minimum-Alveolar- O_2 -Druck nicht unter 130 mm fiel.

Da wir sehen, dass der Versuch mit der langen Röhre allein uns nicht zu der Annahme berechtigt, dass der Sauerstoffdruck in der Alveolarluft tief genug sinkt, um von sich aus das periodische Atmen entstehen zu lassen, muss der wirksame Sauerstoffmangel irgendwie im Körper entstehen, und es scheint naheliegend, die Erklärung in Veränderungen der Kreislaufgeschwindigkeit zu suchen. Wenn wir nach dem, was wir über die Wirkung der Atembewegungen auf den Kreislauf wissen, schliessen, ist es durchaus wahrscheinlich, dass mit dem Auftreten der Hyperpnoe der Kreislauf, infolge der Aspiration des Blutes nach dem Thorax beträchtlich beschleunigt wird. Zu gleicher Zeit führt die grössere Lungenventilation zu

einer gewissen Depression des Alveolar- CO_2 -Drucks, welcher seinerseits tendieren würde, die Hyperpnoe zu verringern und dies führt wiederum zu einer verminderten Ansaugung des Blutes nach dem Thorax, was wegen der vorangehenden übermässigen Aspiration um so deutlicher wird. Die nachfolgende Verlangsamung des Blutstroms führt zu einem Sauerstoffmangelreiz, welcher sich im Centrum zeigt zugleich mit einem abnorm hohen O_2 -Druck in den Alveolen, infolge des Verschwindens einer abnorm grossen Sauerstoffmenge aus dem Blute auf seinem Wege aus den Lungen nach dem Centrum, dies bewirkt, dass das Centrum in erhöhte Tätigkeit versetzt wird, nicht allein durch den zunehmenden CO_2 -Druck, sondern ausserdem durch Sauerstoffmangel, und der ganze Vorgang wiederholt sich dann wieder. Man muss daran denken, dass in diesen Versuchen das grosse Volumen der Röhre alles ausser den grossen Atemzügen, soweit die Ventilation der Alveolen in Betracht kommt, unwirksam macht, und die Zusammensetzung der Alveolarluft unterliegt daher sehr starken Veränderungen: diese Veränderungen führen zu Schwankungen in der Tiefe und Häufigkeit der Atmungen, welche durch den von den Kreislaufveränderungen verursachten Sauerstoffmangel in eine regelmässige Periodizität verwandelt werden. Es ist klar, dass Veränderungen ähnlicher Art in der Kreislaufgeschwindigkeit auch irgend eine Wirkung während der periodischen Atmung ausüben, welche mit grossem Sauerstoffmangel in der Alveolarluft verbunden ist.

Das periodische Atmen der winterschlafenden Tiere ist demjenigen vergleichbar, welches beim Menschen durch Atmen durch ein langes Rohr verursacht wird, denn infolge des geringen Stoffwechsels während des Winterschlafes wird der schädliche Raum in den oberen Luftwegen dann wie eine lange Röhre bei normalem Stoffwechsel funktionieren. Cheyne-Stokesches Atmen pathologischen Ursprungs kann primär nicht von Sauerstoffmangel in der Alveolarluft herrühren, da Pembrey gezeigt hat, dass der Alveolar- O_2 -Druck zu keiner Zeit niedriger ist, als wir ihn oft unter normalen Bedingungen finden. Hier muss wiederum der Sauerstoffmangel im Körper selbst entstehen, entweder wegen irgend eines Hindernisses für den Durchgang von Sauerstoff durch die Zellen der Lungenalveolen, oder wegen einer Verlangsamung des Kreislaufs, so wie sie leicht bei zerebraler Haemorrhagie oder ausgedehntem Atherom, sowie bei Herzfehlern vorkommen kann. Ein Sauerstoffmangel, welcher auf einem dieser Wege entsteht, könnte leicht durch die Einatmung von Sauerstoff kompensiert werden, wie Pembrey dies festgestellt hat.

Die Periodizität des Atmens kann daher als von sehr raschem Entstehen und Verschwinden der erregenden Wirkungen des Sauerstoffmangels auf das Centrum herrührend angesehen werden, wobei die Geschwindigkeit von der Leichtigkeit abhängt, mit welcher beträchtliche Veränderungen des Sauerstoffdruckes in der Alveolarluft und im Blute zustande kommen können;

und von der Unmöglichkeit, Sauerstoff im Körper in wesentlichem Umfang aufzuspeichern. Unter gewöhnlichen Umständen ist die Atmung jedoch ganz regelmässig, indem das Atemzentrum keine Zeichen von Schwankung in seiner Tätigkeit zeigt. Es ist leicht genug, experimentell grosse Veränderungen des Alveolar-CO₂-Druckes zu erzeugen, aber diese sind gewöhnlich nicht von dem Einsetzen der periodischen Atmung begleitet, wie wir erwarten könnten. Eine leichte und kurzdauernde Periodizität der Atmung kann manchmal durch plötzliche und heftige Veränderungen des Alveolar-CO₂-Druckes herbeigeführt werden; z. B. wenn eine Sauerstoffatmosphäre durch eine lange Röhre geatmet wird (ohne Vorsichtsmassregeln, um die Anhäufung von CO₂ zu verhindern), können einige Schwankungen in der Tiefe der Atmung fast sofort bemerkt werden, wenn sich die Hyperpnoe entwickelt, aber nach ausserordentlich kurzer Zeit verschwinden diese und die Atemzüge werden von gleichmässiger Tiefe.

Es ist daher klar, dass die Art der Reizentwicklung oder der Reizwirkung auf das Atemzentrum, wenn die Veränderung des CO₂-Druckes allein in Betracht kommt, verschieden von der ist, die man beobachtet, wenn der Sauerstoffmangel in grossem Umfange in die Regulation der Atmung einzugreifen beginnt. Es mögen noch zwei andere Beispiele zur Erläuterung hierfür angeführt werden. Wenn der Atem kurze Zeit ohne vorherige Vorbereitung angehalten wird, findet man bei Aufzeichnung der nachfolgenden Atembewegungen, dass eine heftige kompensatorische Hyperpnoe direkt einsetzt, wenn die Atmung wieder anfängt, und dass sie allmählich und regelmässig abnimmt, bis die Atemzüge ihre normale Amplitude wieder haben: es zeigt sich bei diesem Versuch keinerlei Schwankung in der Hyperpnoe. Tabelle 12 zeigt die Resultate einiger Alveolarluftanalysen in zwei derartigen Versuchen. (26.)

Tabelle 12.

		Druck in mm Hg in der Alveolarluft		
		CO ₂	O ₂	
Am Ende der Periode den Atem 30" anzuhalten		49,2	62,6	
Bei der fünften	Ausatmung	26,0	—	
		30,0	—	
		31,4	112	
		32,6	—	
		31,5	—	
		32,0	—	
"	achten	"	32,6	—
"	neunten	"	31,5	—
"	zwölften	"	32,0	—
"	zwanzigsten	"	33,8	—
"	dreissigsten	"	37,0	—
"	vierzigsten	"	38,8	—
Am Ende des Atemanhaltens während 130" nach Sauerstoffatmung:		61,9	274	
bei der sechsten	Ausatmung	24,8	—	
"	zwanzigsten	33,3	—	
"	vierzigsten	31,2	—	
Normaler Durchschnitt		39,75	105	

Der zweite Versuch wurde gemacht, nachdem die Lungen mit Sauerstoff gefüllt waren, um die Periode zu verlängern, während der der Atem angehalten werden konnte, da vorher gezeigt wurde, dass ohne diese Vorsicht Sauerstoffmangel das Atemzentrum zu reizen im Stande ist. Trotzdem ist es deutlich, dass die Tätigkeit des Atemzentrums hauptsächlich, sogar im ersten Versuch, durch die CO_2 bestimmt wird, denn die Hyperpnoe steigert den Alveolarsauerstoffdruck fast sofort über die Norm. Man sieht, dass der Alveolar- CO_2 -Druck in jedem Versuch nur zu Anfang der Hyperpnoe einen sehr hohen Wert hat, und beim fünften Atemzug ist er weit unter seinen normalen Schwellenwert gefallen. Man hätte erwarten sollen, wenn man sich einer ähnlichen Argumentation, wie oben beim Sauerstoffmangel geschah, bediente, dass dies zum Auftreten der Apnoe führen würde, auf welche periodisches Atmen, das mit Schwankungen in der Zusammensetzung der Alveolarluft verknüpft ist, folgt. Dies kommt jedoch nicht wirklich vor, denn die Hyperpnoe verschwindet allmählich und hiermit kehrt der Alveolar- CO_2 -Druck allmählich zu seinem normalen Wert zurück.

Wenn man dann wieder anfängt Luft zu atmen, welche 5 oder 7% CO_2 enthält, entwickelt sich die Hyperpnoe ganz allmählich nach einer sehr kurzen Verzögerung, und dann zeigen sich keine oder nur wenige Schwankungen in der Tätigkeit des Atemzentrums: auch nicht, wenn die Hyperpnoe beim Wiederbeginn des Atmens normaler Luft wieder verschwindet. Wenn jedoch vermittelt Sauerstoffmangels deutliche Hyperpnoe erzeugt wird, kommt es bald nach dem Wiederbeginn der Atmung von normaler Luft zur Apnoe und hierauf zu vorübergehendem periodischem Atmen.

Es besteht ein grosser Unterschied im Verhalten von Sauerstoff und CO_2 innerhalb des Körpers. Es scheint unmöglich, Sauerstoff in wesentlichem Umfange in den Zellen oder Gewebsflüssigkeiten aufzuspeichern (33), während sehr grosse Mengen von CO_2 in Verbindung mit Alkalien aufgespeichert werden können. Es erscheint plausibel, anzunehmen, dass die Bildung eines solchen Vorrats Zeit erfordert und dass sein Verschwinden auch ein verhältnismässig langsamer Prozess ist. Das würde bedeuten, dass die Sättigung oder Entsättigung des Atemzentrums für den im hindurchfliessenden Blute bestehenden CO_2 -Druck verzögert werden kann, und das würde das Zentrum hindern, rasch oder vollständig auf jede Veränderung des CO_2 -Druckes in der Alveolarluft oder im arteriellen Blut zu reagieren. Der Verlauf der Vorgänge während und nach einer Periode des Atemanhaltens kann dann diagrammatisch, wie auf Figur 5 dargestellt werden.

Das Schwungrad einer Dampfmaschine verhindert infolge seiner Trägheit die Maschine, unregelmässig zu gehen, wenn die Wirkung des empfindlichen Regulators abwechselnd übermässig oder mangelhaft ist, und wir können die CO_2 -Kapazität des Atemzentrums mit dem Schwungrad vergleichen. Ebenso

können wir die Wirkung des Atemzentrums, wenn Sauerstoffmangel seine Rolle bei der Regulation des Atemrhythmus zu spielen beginnt, mit dem Verhalten derselben Maschine vergleichen, wenn das Schwungrad entfernt ist, denn dann wird die Maschine infolge der verminderten Trägheit der sich bewegenden Teile rasch auf jede Veränderung in der Wirkung des Regulators reagieren; die mittlere Geschwindigkeit wird durchschnittlich dieselbe wie vorher sein, aber sie wird dadurch erreicht, dass die wirkliche Geschwindigkeit abwechselnd viel grösser oder viel kleiner als die mittlere ist. Die Schwungradwirkung der CO_2 -Kapazität des Zentrums wird durch die Langsamkeit verstärkt, mit welcher Veränderungen im Alveolar- CO_2 -Druck unter gewöhnlichen Umständen, infolge des grossen mittleren Volumens,

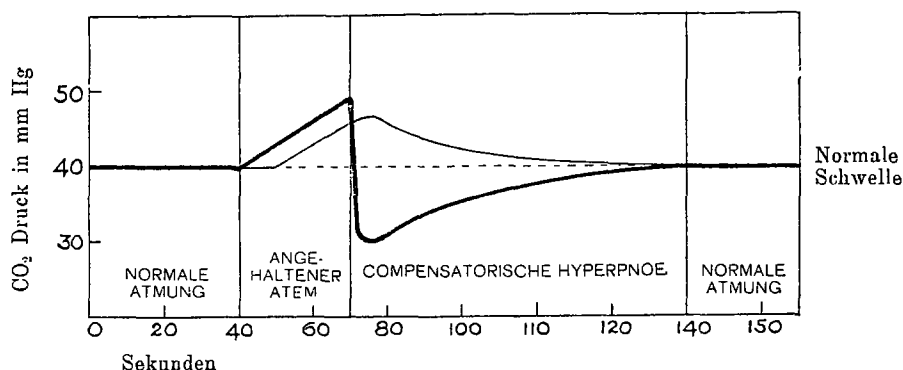


Fig. 5.

Hypothetische Veränderungen in dem CO_2 Druck in der Alveolarluft und im Atemzentrum während einer Periode des Atemanhaltens und nachfolgender Hyperpnoe.

Dicke Linie = CO_2 -Druck in der Alveolarluft.

Dünne Linie = CO_2 -Druck im Atemzentrum.

(4 Liter), der Alveolarluft zustande kommen können. Subjektiv wird der Unterschied zwischen dem von Sauerstoffmangel + CO_2 gegebenen Reiz und dem allein von CO_2 gegebenen leicht bestimmt. Wenn eine lange Apnoe durch forciertes Atmen normaler Luft während einer Minute oder länger erzielt wird, entwickelt sich der Wunsch, wieder zu atmen, ganz plötzlich, und wenn er kommt, ist er unwiderstehlich. Wenn derselbe Versuch ausserdem mit einigen Atemzügen von Sauerstoff, am Ende des forcierten Atmens wiederholt wird, so dass die Wirkung des Sauerstoffmangels ganz beseitigt wird, wird nicht nur die Apnoe verlängert, sondern der Wunsch, wieder anzufangen zu atmen, entwickelt sich ausserordentlich allmählich und es kommt eine Zeit, in welcher man kaum unterscheiden kann, ob der Reiz wieder erschienen ist oder nicht, woraus sich ergibt, dass manchmal die ersten zwei oder drei Atemzüge wirklich hyperpnoisch sind, weil der Atem unabsichtlich am Ende der Apnoe angehalten worden ist.

Die Regulation der Lungenventilation während der Muskelarbeit.

Die von Haldane und Priestley über die Wirkungen von ganz mässiger Muskelarbeit gemachten Versuche zeigten, dass die Hyperpnoe mit einer leichten aber deutlichen Steigerung im Alveolar-CO₂-Druck verknüpft ist, wie durch die mittleren auf Tabelle 13 angegebenen Zahlen gezeigt wird.

Tabelle 13.

Person	Arbeit in kgm pro Minute	Berechneter respiratorischer Gaswechsel, Normal = 1	Mittlerer CO ₂ % in der Alveolarluft
Haldane	460	4,9	5,75
"	Ruhe	1	5,62
Priestley	324	3,8	6,72
"	Ruhe	1	6,28

Auf Tabelle 14 ist eine andere Versuchsreihe über diesen Punkt zusammengestellt. Die angegebenen Zahlen sind der Durchschnitt einer beträchtlichen Anzahl von Bestimmungen (32). Alle Versuche wurden an derselben Versuchsperson gemacht und die Arbeit bestand im Gehen auf der Ebene mit verschiedener Geschwindigkeit zwischen 3—8 km pro Stunde, wobei die Alveolarluftproben während der Arbeit gesammelt wurden.

Tabelle 14.

	O ₂ -Verbrauch ccm pro Min.	CO ₂ -Produktion ccm pro Min.	Respiratorischer Quotient	CO ₂ % in der Alveolarluft	Totale Alveolarventilation in Litern pro Min. ¹⁾
Bei Ruhe, Stillstehend, vor Arbeit	328	264	0,804	5,70	5,80
3 km pro Stunde im Laborat. gehend	668	561	0,840	6,04	11,6
3 km pro Stunde auf rauhem Graswege gehend	780	662	0,849	6,04	13,6
5 km pro Stunde gehend (Laborat.)	907	737	0,812	6,14	15,2
5 km pro Stunde gehend (Gras)	1065	922	0,866	6,10	18,8
6 km pro Stunde gehend (Laborat.)	1182	1057	0,894	6,23	21,1
6 km pro Stunde gehend (Gras)	1595	1398	0,876	6,36	27,6
7 km pro Stunde gehend (Laborat.)	1493	1251	0,838	6,44	24,7
7 km pro Stunde gehend (Gras)	2005	1788	0,891	6,20	35,6
8 km pro Stunde gehend (Laborat.)	2125	2000	0,941	6,28	39,3
8 km pro Stunde gehend (Gras)	2543	2386	0,938	6,10	48,2
Ein Gewicht von ungefähr 70 kg eine Neigung von 11 % bei einer Geschwindigkeit von 4 1/2 km pro Stunde hinaufstossend	2905	3455	1,19	—	—

¹⁾ Vergleiche Tabelle 5.

Wenn wir im Augenblick nur die Resultate jener Versuche in Betracht ziehen, in welchen der Sauerstoffverbrauch nicht ungefähr 1500 ccm pro Minute überschritt, so sehen wir, dass der Alveolar- CO_2 -Druck beständig steigt, wenn die Arbeit an Intensität zunimmt. Nach dem Haldane-Priestleyschen Gesetz muss jede Steigerung im Alveolar- CO_2 -Druck zu einer vermehrten Tätigkeit des Atemzentrums und zum Auftreten der Hyperpnoe führen, und wir können daher logischerweise erwarten, dass die Hyperpnoe der Muskularbeit von einer durch die im Körper erzeugte Vergrößerung der CO_2 verursachten Steigerung des Alveolar- CO_2 -Druckes herührt. Wenn wir jedoch obige Tabellen betrachten, sind wir sofort durch den kleinen Umfang, in welchem der Alveolar- CO_2 -Druck zunimmt, betroffen. Auf Tabelle 14 findet man z. B. den höchsten Alveolar- CO_2 -Druck, wenn die CO_2 -Bildung bis zu etwas weniger als bis zum 5 fachen ihres Ruhewerts erhöht ist. Der Prozentsatz der CO_2 in der Alveolarluft ist bei diesem Punkte von 5,70 auf 6,44, d. h. um 0,74% gestiegen, während die Alveolarventilation um mehr als das 4 fache des Ruhewerts gesteigert ist. Der Verfasser war in diesen Versuchen die Versuchsperson und die Durchsicht von Tabelle 11 zeigt, dass, wenn er durch Atmen von Luft, welche CO_2 enthält, hyperpnoisch gemacht worden ist, eine Steigerung von 0,3% in der Alveolar CO_2 nötig ist¹⁾, um die Alveolarventilation um 100% über den Ruhewert zu steigern. Wenn wir diese Zahlen auf die Versuche über Muskularbeit anwenden, müssten wir erwarten, dass eine Steigerung von 0,74% in der Alveolarluft dazu führte, dass die Alveolarventilation um das $3\frac{1}{2}$ fache des Ruhewerts anstatt um mehr als das 4 fache gesteigert wird. Ehe die Ursache dieser Diskrepanz erörtert werden kann, ist es nötig, sorgfältig zu betrachten, was während angestrenzter Arbeit geschieht.

Der Ausgangspunkt der modernen Untersuchungen über die Atmung während angestrenzter Muskularbeit ist in der Arbeit von Geppert und Zuntz (47) zu finden. Diese Forscher tetanisierten die Hinterbeine eines Tieres, nachdem sie das Rückenmark durchtrennt hatten, und fanden, dass nach einer kurzen Verzögerung eine Hyperpnoe einsetzte. Das Einsetzen der Hyperpnoe war unverändert, wenn alle nervösen Verbindungen durchtrennt waren, aber sie wurde verhindert, wenn die Blutgefäße, welche nach den Gliedern führen, während des Tetanus abgeklemmt wurden. Wenn nach Aufhören des Tetanus die Klemme entfernt wurde, begann eine Hyperpnoe nach ungefähr zwanzig Sekunden, wodurch klar gezeigt wird, dass, welches auch immer der Reiz für das Atemzentrum war, er durch den Blutstrom und nicht durch die Nerven zugeführt wurde. Während der Hyperpnoe wurde gefunden, dass der Prozentgehalt der CO_2 in der ausgeatmeten Luft fiel, während der Prozentsatz der O_2 stieg, und hiermit fiel der CO_2 -Prozentsatz

¹⁾ Dabei muss daran erinnert werden, dass dieser Wert aus den auf S. 350 angegebenen Gründen zu hoch ist.

im arteriellen Blute, während der O_2 -Prozentsatz ungefähr derselbe wie vorher blieb oder sogar leicht erhöht wurde. Eine ähnliche Verminderung der CO_2 in der ausgeatmeten Luft und eine Steigerung des $O_2\%$ wurde auch bei einem Hunde gefunden, welcher starke Muskelarbeit verrichtete, wie das Ziehen eines Wagens, nämlich O_2 16,49% und CO_2 3,83% während der Ruhe, O_2 16,94% und CO_2 3,15% während der Arbeit.

Diese Veränderungen in der Zusammensetzung der ausgeatmeten Luft und der Blutgase führten diese Forscher zu dem Schluss, dass die Hyperpnoe weder von Sauerstoffmangel als solchem oder von Überschuss der CO_2 verursacht wird, sondern von der Bildung irgend welcher anomaler Stoffwechselprodukte, wie Milchsäure, in den aktiven Geweben herrührte, welche ins Blut übergehen und direkt das Atemzentrum reizen. Loewy (90), welcher nicht den Beweis erhalten konnte, dass diese anomalen Substanzen von der Niere ausgeschieden wurden, kam zu dem Schluss, dass sie leicht oxydiert werden müssen, obgleich das schwer mit der langen Verzögerung vereinbar ist, welche nach Aufhören des Tetanus noch erforderlich ist, bis das Atmen seinen normalen Umfang wieder aufnimmt, und der noch längeren Verzögerung, bis die Blutgase wieder ihre normale Konzentration gewinnen. So finden wir in Versuch XIV von Geppert und Zuntz folgende Zahlen:

12,42	nachmittags, Blutprobe in der Ruhe	. CO_2 %	46,5
12,49	„ nach vier Minuten Tetanus	CO_2 %	19,3
1,15	„ Blutprobe in der Ruhe	. CO_2 %	16,0.

Geppert und Zuntz schreiben diese Verzögerung in der Wiederherstellung des $CO_2\%$ im Blute der verminderten Alkalinität zu, welche sie nachzuweisen imstande waren, worin sie von Lehmann (87) unterstützt wurden.

Sowohl Katzenstein (80) wie Loewy (92) fanden, dass der respiratorische Quotient während strenger Muskelarbeit erhöht wurde und nach Schluss der Arbeit sich noch mehr erhöhte, dass er nachher aber unter die Norm sank und dann wieder bis zu seinem ursprünglichen Wert, vor Beginn der Arbeit stieg. Loewy erklärte dies als von der Erzeugung anormaler Stoffwechselprodukte in den Muskeln herrührend, welche durch Erregung des Atemzentrums zu einer Hyperpnoe führten. Eine solche Hyperpnoe würde zu einer zur Sauerstoffaufnahme unverhältnismässigen CO_2 -Abgabe führen, und würde dazu dienen, eine Steigerung im respiratorischen Quotienten zu verursachen. Die deutlichste Wirkung würde jedoch gleich nach dem Aufhören der Arbeit gezeigt werden, wenn die Geschwindigkeit des Stoffwechsels rasch abnimmt, so dass der respiratorische Quotient über 1,0 steigen kann. Wenn dann die anomalen Substanzen allmählich verschwunden sind, würde eine bestimmte CO_2 -Menge zurückgehalten werden, um den vorangegangenen übermässigen Verlust zu ersetzen, und das würde den respiratorischen Quotienten veranlassen, bald nachdem die Arbeit aufgehört hat, auf eine niedrige Zahl zu sinken.

Offenbar vernachlässigten diese Forscher ganz die Möglichkeit, dass die CO_2 einen Teil des Reizes für das Atemzentrum während der Muskularbeit bildet, selbst wenn sie unter ihren normalen Wert sinkt, und sie sahen die Ursache der Hyperpnoe in einem ganz neuen Faktor. Die Schwierigkeit, eine solche Theorie anzunehmen, wird aus dem klar, was in den vorangehenden Abschnitten gesagt worden ist. Es gibt jedoch einen weiteren Grund, welcher dieser Ansicht widerspricht. Wenn verschiedene Organe des Körpers durch chemische Mittel wirksam mit einander verbunden sein sollen, ist es wesentlich, dass die Substanz, welche als Korrelator (Hormon) wirkt, bei der Erzeugung ihrer Wirkung selbst entfernt werden müsste. Wenn das nicht der Fall ist, wird die richtige Korrelation der Tätigkeiten der Organe unmöglich sein, denn diese hängt davon ab, dass das eine Organ zu allen Zeiten bereit ist, rasch und genau auf Veränderungen in der Tätigkeit des anderen zu reagieren, und Anhäufung des chemischen Korrelators infolge seiner langsamen Ausscheidung kann nur zu nutzloser und möglicherweise perniziöser Hyperaktivität führen. Dies ist im Falle der Wirkung von Sekretin und von Adrenalin von Dixon und Hamill (22) betont worden, aber es muss auch gelten, wenn die Tätigkeit des Atemzentrums durch chemische Mittel mit dem Körperstoffwechsel während der Muskularbeit in Korrelation treten soll. Die lange Nachwirkung der Muskularbeit, welche so klar in den erwähnten Beobachtungen zu sehen ist, zeigt, dass die angenommenen anomalen Stoffwechselsubstanzen kaum die wahren korrelationierenden Agentien zwischen den aktiven Muskeln und dem Atemzentrum sein können.

Spätere Forscher haben die Alveolarluftveränderungen untersucht, um eine Erklärung dieses Problems zu finden. Tabelle 15 zeigt einige von Haldane und Douglas (26) unmittelbar nach einer kurzen und heftigen Anstrengung erhaltene Resultate. Es wurden nacheinander drei Versuche an derselben Versuchsperson gemacht, wobei die vorangehende Anstrengung, welche im Auf- und Ablaufen von Treppen bestand, in jedem Falle dieselbe war.

Tabelle 15.

Zeit nach Schluss der Anstrengung	Alveolar- CO_2 -Druck in mm Hg
10"	49,2
3'0"	35,4
6'30"	35,3
12'30"	35,8
10"	38,9
3'0"	33,7
6'30"	34,4
10"	36,9
3'0"	34,4
8'30"	32,4
18'30"	33,7
24'0"	36,2
Normale Alveolarluft	39,0

Man sieht, dass die unmittelbare Wirkung der Anstrengung die war, den Alveolar- CO_2 -Druck zu heben, dass aber bei sukzessiven Versuchen die Steigerung geringer war und dass auf die Steigerung eine Verminderung folgte, welche ihr Maximum ungefähr 10 Minuten nach der Anstrengung erreichte, und die nach jeder nachfolgenden Anstrengung grösser wurde. Nach der Verminderung stieg der Alveolar- CO_2 -Druck wieder allmählich, aber erreichte seinen Normalwert erst ungefähr nach Verlauf einer Stunde. Diese Reihenfolge der Veränderungen in der Alveolarluft ist später von Hough (78) bestätigt worden.

Die Verminderung des Alveolar- CO_2 -Druckes nach der Arbeit lässt sofort vermuten, dass wir es hier mit einem Phänomen zu tun haben, das demjenigen ähnelt, welches sich bei Sauerstoffmangel in der Atemluft zeigt. Wenn wir eine ähnliche Erklärung annehmen, dürfen wir vermuten, dass die Muskeltätigkeit, infolge ihres übermässigen Charakters eine grössere Menge von Sauerstoff erfordert als das Blut liefert, und daher wird Milchsäure gebildet. Diese gelangt in den Blutstrom und hilft der CO_2 das Atemzentrum zu reizen, so dass der Schwellenwert der CO_2 vermindert wird. Der Reiz für das Atemzentrum ist daher am Anfang der Arbeit grösser, als wir nach der Steigerung des Alveolar- CO_2 -Druckes allein schliessen könnten, und die übermässige Hyperpnoe würde zu einem tatsächlichen Auswaschen der CO_2 aus dem Körper führen bis der Überschuss der präformierten CO_2 im Körper beim Beginn der Arbeit ausgeschieden worden ist. Der respiratorische Quotient müsste daher zuerst stark erhöht sein und dann, wenn die Arbeit fortgesetzt wird, wieder auf seinen normalen Wert zurücksinken, welcher für den wahren Stoffwechsel zu der Zeit bezeichnend ist. Diese Ansicht wird durch Loewys und Katzensteins Beobachtungen gestützt und wird durch jene von Hill und Flack (69) und von Pembrey und Cook (21, 107) bestätigt. Der Punkt, bis zu welchem der Alveolar- CO_2 -Druck nach dem Aufhören der Arbeit sinkt, ist ein Zeichen für das wahre Sinken des CO_2 -Schwellenwertes. Die langsame Steigerung des Alveolar- CO_2 -Druckes zeigt danach, dass die Milchsäure eine beträchtliche Zeit lang im Blute bleibt, nachdem die unmittelbaren Wirkungen der Anstrengung vorüber sind, und nur langsam ausgeschieden wird: *pari passu* hiermit sammelt sich die CO_2 im Körper an, um den Verlust während der Hyperpnoe zu kompensieren.

In den auf Tabelle 15 gezeigten Versuchen, muss sicherlich das meiste von dem Überschuss der präformierten CO_2 während des ersten Versuches ausgeschieden worden sein, während nicht Zeit genug verstrich, um die gebildete Milchsäure auszuschcheiden, ehe der nächste Versuch begann. Da der Schwellenwert der CO_2 zu Anfang des zweiten Versuches noch niedrig war, war die Steigerung des Alveolar- CO_2 -Druckes, welche direkt beobachtet wurde, wenn die Arbeit aufhörte, viel geringer als im

ersten Versuche, und im dritten Versuche war er tatsächlich ungefähr 2 mm unter der Norm. Gleichzeitig kann man bemerken, dass die nachfolgenden Veränderungen im Alveolar-CO₂-Druck in den beiden letzten Versuchen nicht weit voneinander verschieden sind, und es sieht daher so aus, als ob fast ein Gleichgewichtszustand erreicht worden sei, in welchem die Bildung von Milchsäure durch ihre Ausscheidung ausgeglichen worden sei. Vorausgesetzt, dass die Arbeit nicht über das Mass der Kräfte der Versuchsperson hinausgeht, scheint die Herstellung eines solchen Gleichgewichts möglich zu sein, und zwar auch, während man einem konstanten Sauerstoffmangel in der geatmeten Luft ausgesetzt ist, mit der Ausnahme, dass wir in diesem Falle wahrscheinlich Modifikationen begegnen, welche von einer langsamen adaptiven Veränderung herrühren.

Als Stütze hierzu mögen zwei weitere Versuche angeführt werden (26), deren Zahlen auf Tabelle 16 angegeben werden. Diese Versuche wurden an derselben Person gemacht, welche sich zu der Zeit für langes Distanzlaufen trainierte. Im ersten Versuch war die Arbeit (Laufen) von kurzer Dauer, im zweiten von viel längerer Dauer, obgleich der Schritt fast derselbe war und leicht beibehalten werden konnte.

Tabelle 16.

	Alveolar-CO ₂ -Druck in mm Hg
Gerade vor dem Rennen	46,9
Gerade nach dem Rennen von 400 m 1'36"	58,0
5' später	41,0
15' "	39,0
26' "	42,9
Gerade vor dem Rennen	44,4
Gerade nach dem Rennen von 12,9 km in 57'	51,0
10' danach	40,0
22' "	39,6
60' "	44,2

Man sieht, dass im zweiten Versuch die Alveolar-CO₂-Druckveränderungen nach der Arbeit tatsächlich dieselben wie jene, im ersten Versuch gefundenen, waren, und wir müssen schliessen, dass sich das Gleichgewicht zwischen der Bildung und der Ausscheidung von Milchsäure zu Beginn der Arbeit herstellte. Dementsprechend finden wir, dass der respiratorische Quotient am Ende der Arbeit im ersten Versuche den hohen Wert von 1,10 hatte, was zeigt, dass die Entfernung des Überschusses präformierter CO₂ noch nicht vollständig war, während sie am Schlusse der Arbeit im zweiten Versuche die vollkommen normale Zahl 0,87 zeigte.

Dass die Erzeugung und langsame Ausscheidung von Milchsäure, welche die Alveolarluftveränderungen vermuten lässt, eine Tatsache ist, wird durch die Arbeit von Ryffel (112) gezeigt. Dieser Forscher hat die Menge der

wirklichen Milchsäure im Blut und im Harn und ihre Veränderungen unter Bedingungen angestrenzter Arbeit bestimmt. Folgende Tabelle zeigt eines von seinen Resultaten.

Tabelle 17.

	Milchsäure in mgms pro 100 ccm Blut
Vor der Arbeit	12,5
Unmittelbar nach Laufen in raschem Schritt während 2'45"	70,8
45' später	15,9

Der Überschuss der erzeugten Milchsäure, als ein Resultat angestrenzter Muskelarbeit dieser Art, verschwand aus dem Harn in ungefähr 30' nach Schluss der Arbeit, aber diejenige im Blute war nach 45' noch nicht ganz verschwunden. Die Milchsäureausscheidung im Harn schien zu einer Ausscheidung von Mineralbasen zu gleicher Zeit zu führen. Eine entsprechende Veränderung in der Alkalinität des Blutes ist auch qualitativ von Boycott und Chisolm (18) nachgewiesen worden. Veränderungen in der Lungenventilation, welche dem entsprechen, was auf Grund der Hypothese über die Alveolarluftveränderungen geäußert wurde, sind auch beobachtet worden.

Es ist ersichtlich, dass die von den späteren Forschern beobachteten Tatsachen vollkommen mit den von den früheren ausgesprochenen übereinstimmen. Die gegebene Erklärung ist jedoch in den beiden Fällen verschieden. Während die früheren Forscher die anomalen Produkte der mangelhaften Oxydation als den wesentlichen Faktor betrachten, beziehen die späteren die Regulation der Lungenventilation in Zuständen angestrenzter Arbeit auf die CO_2 und betrachten die Milchsäure als einen Hilfsfaktor, welcher die CO_2 nur darin unterstützt, um das Atemzentrum zu reizen.

Verminderung des Schwellenwertes des CO_2 -Druckes hat auf diese Weise eine starke Wirkung auf die Atmung, denn es ist eine grössere Lungenventilation nötig, um den Alveolar- CO_2 -Druck auf dem niedrigeren Schwellenwert zu erhalten (bei irgend einer gegebenen Abgabe der CO_2 aus dem Körper). Daraus folgt, dass im Anfang einer angestrenzten Muskelarbeit (gerade wie bei einer Verminderung des atmosphärischen Sauerstoffdruckes) eine beträchtliche Menge präformierter CO_2 entfernt werden muss, und während dies geschieht, wird die Atmung viel mehr erhöht, als es sonst der Fall sein würde. Dies stimmt mit der täglichen Erfahrung überein, denn es ist wohl bekannt, dass beim Beginn starker Muskelarbeit die Atmungs- und Herzbeschwerden sehr gross sind, und dass nachdem die Arbeit eine Zeitlang fortgesetzt wurde, sowohl die Atmung wie die Herztätigkeit sich bei Werten beruhigen, welche ziemlich konstant bleiben, solange die Arbeit unverändert bleibt. Es kann keineswegs behauptet werden, dass die Entfernung

des Überschusses von vorgebildeter CO_2 allein für diese Wirkung verantwortlich ist, obgleich sie eine grosse Rolle spielen muss, denn subjektive Empfindungen, sowie tatsächliche Beobachtungen (21) weisen darauf hin, dass andere Faktoren wie Steigerung der Körpertemperatur, das Auftreten von Schweiss usw. in Betracht zu ziehen sind.

Gerade so wie die mit einem sich rasch entwickelnden Sauerstoffmangel verknüpfte heftige Hyperpnoe durch vorherige Entfernung der CO_2 aus dem Körper vermieden werden kann, so kann die übermässige Hyperpnoe zu Beginn der Muskelarbeit vermieden werden. Bei forciertem Atmen während ein oder zwei Minuten unmittelbar vor irgend einer heftigen Muskelanstrengung wie Rennen von 100—200 m wird man finden, dass es die Atembeschwerden am Schlusse in der überraschendsten Weise hebt (27). Die Menge der geatmeten Luft direkt nach der Anstrengung wird vermindert und die Menge der abgegebenen CO_2 wird auch vermindert, so dass der respiratorische Quotient weit niedriger ist, als er es sonst sein würde. Die Puls geschwindigkeit ist auch reduziert und kehrt schneller wieder zur Norm zurück.

Wenn wir sehen, dass einige Wirkungen starker Muskelarbeit von mangelhafter Sauerstoffversorgung der Muskeln herrühren, könnte man daran denken, dass Atmen von Sauerstoff wohltuend sein würde. Es ist oft der Fall, dass während einer kurzen und heftigen Anstrengung (z. B. Rennen kurzer Strecken mit grosser Geschwindigkeit) der Atem angehalten wird, bis die Arbeit vollendet ist. Es ist bereits gezeigt worden (S. 373), dass, wenn der Atem angehalten wird, Symptome von Sauerstoffmangel sehr rasch entstehen und sogar ganz deutlich werden, wenn die Verminderung in dem Alveolar- O_2 -Druck keineswegs übermässig ist. Füllung der Lungen mit Sauerstoff, ehe der Atem angehalten wird, verhütet diese Wirkung, und wenn man folglich ebenso vor einer heftigen Anstrengung verfährt, müssen die Atembeschwerden am Schlusse der Arbeit vermindert werden, da die Möglichkeit grossen Sauerstoffmangels, in Folge von der Verminderung des Sauerstoffes in der Alveolarluft vermieden wird. Dies ist zweifellos die Erklärung in vielen von den Fällen, bei welchen Hill und Flack (71, 73) und Hill und Mackenzie (75) bei kurzen Distanzläufen und wenn starke Muskelarbeit mit angehaltenem Atem geleistet wurde, nach der Einatmung von Sauerstoff gerade vor der Arbeit wohltuende Wirkungen beobachteten. Abgesehen hiervon ist es keineswegs klar, dass die blossе vorherige Einatmung von Sauerstoff irgend eine besondere Wirkung hat, wenn sie nicht mit forcierter Atmung verknüpft ist, wobei die wohltuende Wirkung der Entfernung der CO_2 aus dem Körper natürlich gerade so erfolgen wird, wie nach forciertem Atmen von Luft (27, 125), und sicherlich widerspricht der wiederholte Beweis einer Unmöglichkeit, Sauerstoff im Körper durch Einatmung von Sauerstoff aufzuspeichern, entschieden dieser Vorstellung.

Wenn die Muskularbeit in einer Sauerstoffatmosphäre ausgeführt werden könnte, so wäre es wohl möglich, dass die Bildung von Produkten unvollkommener Oxydation in den Muskeln wenigstens in geringem Umfange vermindert werden würde, da die arterielle Sauerstoffspannung, die ganze Zeit abnorm hoch gehalten, und da die in der Masseneinheit des Blutes mitgeführte Menge von Sauerstoff etwas erhöht würde. Es wurde von Feldmann und Hill (57) gefunden, dass dies während kurzer Perioden von Muskelanstrengung der Fall sei, und sie beobachteten, dass Einatmung von Sauerstoff während der Muskularbeit in beträchtlichem Umfange die Ausscheidung von Milchsäure im Harn verhindert, welche vorkommt, wenn die normale Atmosphäre geatmet wird. Dasselbe könnte auch in jenen Fällen eintreten, in welchen der Atem angehalten wird, nachdem die Lungen mit Sauerstoff gefüllt sind, obgleich durch die Kreislaufshemmung infolge des Fehlens der Atembewegungen jeder aus dieser Ursache entstehenden Wirkung entgegengearbeitet würde.

Wenn wir anerkennen, dass die Milchsäure eine Rolle bei der Regulation der Atmung während starker Muskularbeit spielt, können wir wohl fragen, ob sie es in geringem Umfange auch bei Muskularbeit ganz mässigen Charakters tut. Zunächst wird durch die scheinbar inadäquate Steigerung des Alveolar- CO_2 -Druckes unter diesen Umständen und die allgemeine Tendenz des respiratorischen Quotienten zu steigen, wie auf Tabelle 14 gezeigt wird, die Ansicht gestützt. In diesen Versuchen veranlasste jedoch Verlängerung der Arbeit bis zu 20 Minuten, den respiratorischen Quotienten nicht wieder bis auf den vor der Arbeit erhaltenen Ruhewert zu sinken. Wenn überdies die Arbeit aufhörte, zeigte der Alveolar- CO_2 -Druck nicht deutlich die als charakteristisch für Milchsäurewirkung beschriebenen Veränderungen, bis der Schritt 7 km pro Stunde oder einen Sauerstoffverbrauch von ungefähr 1500—1700 ccm pro Minute übertraf. Selbst bei einem Sauerstoffverbrauch von etwas über 2000 ccm pro Minute, wenn die Steigerung des Alveolar- CO_2 -Druckes während der Arbeit geringer war als bei einem gemässigten Schritt, war die Verminderung des Alveolar- CO_2 -Druckes nach der Arbeit nur gering. Tatsächlich schienen die Veränderungen im respiratorischen Quotienten bei gemässigtem Schritt fast ganz von einem richtigen Wechsel im Stoffwechsel herzurühren, d. h. von der Ausnützung eines grösseren Teiles der Kohlenhydrate als während der Ruhe. Soweit, wie die Frage untersucht ist, haben wir keinen Beweis für die Bildung von Milchsäure während mässiger Muskularbeit, obgleich kein Zweifel darüber bei dem letzten, auf Tabelle 14 gezeigten Falle bestehen kann, wo die Arbeit bei weitem anstrengender war und der respiratorische Quotient über 1,0 stieg.

Es ist jedoch noch eine weitere Tatsache in diesem Zusammenhang in Betracht zu ziehen. Es ist schon erwähnt worden, dass Steigerung der Körpertemperatur die Tätigkeit des Atemzentrums erhöhen kann, wobei

die Wirkung wahrscheinlich von der Temperatursteigerung des durch das Gehirn fliessenden arteriellen Blutes herrührt. Wie wohl bekannt, wird die Körpertemperatur durch Muskelarbeit erhöht, manchmal in der bemerkenswertesten Weise (69). Es ist daher klar, dass durch die Steigerung der Körpertemperatur leicht eine Wirkung auf die Atmung und daher auf den Alveolar- CO_2 -Druck zustande kommen kann, welcher demjenigen ähnelt wie er durch die Entwicklung von Milchsäure verursacht wird. So lange noch genaue Kenntnis dieses Punktes fehlt, ist es unmöglich, irgend eine bestimmte Behauptung über den Grad, bis zu welchem der Muskelstoffwechsel erhöht werden kann, ehe die Bildung von Milchsäure anfängt, aufzustellen. Es ist möglich, dass Temperaturwechsel etwas mit dem ziemlich niedrigen Wert des Alveolar- CO_2 -Druckes während gemässiger Arbeit zu tun hat, aber andererseits scheint es, soweit wie die tatsächliche Beobachtung reicht, keinen gültigen Grund dagegen zu geben, wenn wir Haldane und Priestleys ursprünglichen Schluss annehmen, dass Überschuss von CO_2 der einzige Reiz ist, welcher zu der erhöhten Tätigkeit des Atemzentrums unter diesen Bedingungen führt.

Es ist bis jetzt keine grosse Anzahl von Versuchen über die Wirkung der Muskelarbeit auf die Atmung gemacht worden, wenn die Versuchsperson plötzlich einem grossen Sauerstoffmangel in der geatmeten Luft ausgesetzt wurde, aber Loewys Versuche (94) scheinen zu zeigen, dass Milchsäure ihre Gegenwart bei einer kleineren Menge von Muskelarbeit fühlbar macht, als es unter normalen Umständen der Fall sein würde.

Viel Arbeit ist jedoch den Wirkungen der Muskelarbeit während eines längeren Aufenthaltes in grosser Höhe gewidmet worden. Wie bereits in einem früheren Abschnitt gezeigt wurde, ist der Schwellenwert der CO_2 unter diesen Umständen wegen der Abnahme in der Alkalinität des Blutes stark vermindert. Wenn wir annehmen, dass der Schwellenwert des CO_2 -Druckes unter diesen Umständen von 40 auf 27 mm herabgesetzt wird (wie auf Fig. 2), dann muss die Alveolarventilation im umgekehrten Verhältnis erhöht worden sein, d. h. die Ventilation um 50% grösser als unter normalen Umständen sein. Eine solche Steigerung in der Ventilation würde während der Ruhe subjektiv unmerklich sein; aber sie würde während der Muskelarbeit sehr deutlich sein, weil die Hyperpnoe bei einem guten Teil weniger Arbeit als unter normalen Umständen übermässig sein würde. Die Hyperpnoe während Muskelarbeit in grosser Höhe ist immer übermässig, und sie ist in der Tat das sichtbarste subjektive Anzeichen für den niedrigen barometrischen Druck.

Neuere Beobachtungen (32) an derselben Versuchsperson wie auf Tabelle 14, haben gezeigt, dass, nachdem sich die Person an einen barometrischen Druck von 458 mm Hg akklimatisiert hat, der Grad der Hyperpnoe während des Spazierengehens dem Grad der Depression des Schwellenwertes der CO_2

entsprach, nach Analysen der Alveolarluft bei Ruhe berechnet, solange wie der Schritt nicht ungefähr 7 km pro Stunde oder einen Sauerstoffverbrauch von ungefähr 1700 ccm übertraf. Wenn man dies mit der Tatsache zusammenfasst, dass der Alveolar-CO₂-Druck sofort zu seinem normalen Wert für diese Höhe, zurückkehrte nachdem die Arbeit aufgehört hatte, und keine Zeichen von Schwankung zeigte, und dass der respiratorische Quotient, ob nach der Alveolarluft oder nach dem gesamten Gaswechsel berechnet, keine Veränderungen zeigte, welche charakteristisch für Milchsäureentwicklung sind, so ist es ziemlich sicher, dass bei der Regulation der Atmung unter diesen Bedingungen nur wenig mehr beteiligt war als CO₂. Es bleibt jedoch eine merkwürdige und unerklärliche Tatsache, dass der Alveolar-CO₂-Druck während der Arbeit entweder gar nicht, oder wenn, nur in geringstem Umfange gesteigert wurde. Diese Resultate zeigen, bis zu welch überraschendem Grade sich der Organismus einer anomalen Umgebung anpassen kann, denn nach der Akklimatisation schien der Stoffwechsel während mässiger Arbeit ebensogut vor sich zu gehen wie in Meereshöhe, und der atmosphärische Sauerstoffmangel schien kompensiert zu sein.

Bei weiterer Beschleunigung des Schrittes, bis der Sauerstoffverbrauch auf ungefähr 2000 ccm pro Minute stieg, wurde die Hyperpnoe zu gross, um sie nur auf Rechnung der Verminderung des Schwellenwertes der CO₂ bei Ruhe zu setzen; gleichzeitig stieg der respiratorische Quotient während der Arbeit bis über 1,0 und fiel, wenn die Arbeit aufhörte, ein gutes Stück unter seinen normalen Wert, worauf er allmählich wieder stieg. Es waren daher alle Zeichen der Bildung von Milchsäure und die daraus folgende weitere Verminderung des Schwellenwertes der CO₂ vorhanden.

Wenn die Bildung der Milchsäure einmal anfang, zeigte sich, dass eine geringere Steigerung des allgemeinen Stoffwechsels in grosser Höhe als auf einer niedrigen erforderlich ist, um eine wirklich heftige Wirkung zu erzeugen. So verursachte ein Sauerstoffverbrauch von 2000 ccm pro Minute in grosser Höhe eine Steigerung des respiratorischen Quotienten während der Arbeit über 1,0, ein Wert, welcher unter normalem atmosphärischem Druck selbst dann nicht erreicht wurde, wenn der Sauerstoffverbrauch auf 2500 ccm pro Minute stieg.

Es ist daher nicht überraschend, dass Versuche jenes Typus, wie sie auf Tabelle 15 gezeigt wurden, in grosser Höhe stark übertriebene Veränderungen in der Alveolarluft entstehen lassen. Im Augenblick des Aufhörens einer wirklich heftigen Muskelanstrengung, wie des sehr raschen Gehens bei steiler Neigung während einer Minute fand man, dass in der Regel der Alveolar-CO₂-Druck niedriger, und häufig sehr viel niedriger war, als der normale Ruhealveolar-CO₂-Druck für die Höhe, anstatt viel höher zu sein, wie es unter dem normalen barometrischen Druck der Fall ist. Der Alveolar-CO₂-Druck fiel einige Minuten nach dem Aufhören

weiter und stieg dann langsam wieder, bis er nach 45—60 Minuten seinen normalen Wert wieder gewonnen hatte. Das Verhalten des respiratorischen Quotienten entsprach den Veränderungen in dem Alveolar- CO_2 -Druck, denn es konnte ein höherer Wert als 1,3 direkt nach dem Aufhören, mit einem nachfolgenden Fallen unter die Norm und einer folgenden Steigerung beobachtet werden.

Man sieht, dass die Reihenfolge der Erscheinungen nach dem Aufhören der Arbeit denselben Charakter, sowohl auf grosser Höhe wie auf dem Meeresniveau, hat, wobei sich der einzige Unterschied in der Veränderung des Alveolar- CO_2 -Druckes unmittelbar nach dem Aufhören zeigt. Es ist wahrscheinlich, dass die Erklärung hierfür in der Tatsache zu finden ist, dass infolge des niedrigen Alveolarsauerstoffdruckes in grosser Höhe der Sauerstoff nicht rasch genug durch das Lungenepithel dringen kann, um das Blut vollständig zu sättigen, wenn die Kreislaufgeschwindigkeit als Reaktion auf die Steigerung des Stoffwechsels stark erhöht wird. Das Atemzentrum würde daher, abgesehen von der CO_2 , nicht nur von der in den Muskeln erzeugten Milchsäure beeinflusst, sondern auch von dem wirklichen Sauerstoffmangel im arteriellen Blut. Die Erniedrigung des Schwellenwertes der CO_2 durch die gleichzeitige Wirkung dieser beiden Faktoren würde dann so gross sein, dass die Hyperpnoe gross genug würde, um nicht nur eine Steigerung des Alveolar- CO_2 -Drucks zu verhindern, sondern sogar seine Abnahme zu veranlassen, und dies trotz der stark vermehrten CO_2 -Abgabe. Da der respiratorische Quotient so stark erhöht war, folgt, dass der Alveolarsauerstoffdruck zu dieser Zeit stark vermehrt war, wobei tatsächliche Beobachtungen eine durchschnittliche Steigerung von 15 mm geben; der Wert hierfür wird, wenn der ruhende Alveolarsauerstoffdruck nur ungefähr 52 mm Hg anstatt des normalen 100 mm ist, leicht zu bestimmen sein.

Wenn eine etwas weniger heftige Form der Arbeit ausgeführt wurde, so dass sie eine beträchtliche Zeit lang aufrecht erhalten werden konnte, wurde der Überschuss der präformierten CO_2 , welche dem Grad der Herabsetzung des Schwellenwertes der CO_2 entsprach, während der Arbeit entfernt, und der respiratorische Quotient war am Schlusse der Arbeit normal, obgleich er danach natürlich rasch unter die Norm sank. Dem normalen Wert des respiratorischen Quotienten unter diesen Umständen entsprechend, war der Alveolarsauerstoffdruck ungefähr 10 mm niedriger als am Ende der Versuche von kurzer Dauer. Bei den längeren Versuchen war Zyanose des Gesichts und der Lippen während der Arbeit deutlich sichtbar, indem die normale Farbe sehr rasch nach dem Aufhören zurückkehrte, und dies beweist die oben angenommene Vermutung, dass während strenger Muskelarbeit in grosser Höhe das Blut in den Lungen ungenügend mit Sauerstoff versorgt wird. Das frühere Auftreten von Symptomen der Entwicklung von Milchsäure in grossen Höhen während der Muskelarbeit

scheint von dem Versagen der Fähigkeit herzurühren, Sauerstoff in das Blut mit einer genügenden Geschwindigkeit einzuführen, während auf dem Meeresniveau der bestimmende Faktor die Fähigkeit des Kreislaufes ist, den Sauerstoff in das aktive Gewebe zu transportieren.

Der Austausch der Gase zwischen der Alveolarluft und dem Blute.

Zwischen der Luft in den Lungenalveolen und dem Blut in den Lungen liegen die Zellen, welche die Wände der Alveolen begrenzen und das Kapillarendothel. Diese beiden Gebilde sind dünn und scheinen geeignet, den Durchtritt von Gasen durch einfache Diffusion zu fördern, aber es erhebt sich sofort die Frage, ob dieser physikalische Prozess für eine hinreichend rasche Beförderung der Gase aufkommen kann, um die Bedürfnisse des Körpers unter allen Bedingungen der Ruhe und der Tätigkeit zu befriedigen.

Bei der Untersuchung dieser Frage sind zwei Hauptrichtungen der Forschung verfolgt worden. Die erstere ist die, gleichzeitig den Druck der Gase in der Alveolarluft und im Blute zu bestimmen, um festzustellen, ob die Gase in Übereinstimmung mit dem Druckunterschiede wandern, ein Verlauf, welcher natürlich so lange befolgt werden muss, solange die Diffusion allein in Betracht kommt. Die zweite ist die, zu versuchen, die wirkliche Diffusionsgeschwindigkeit der beteiligten Gase durch die Wände der Alveolen für gegebene Unterschiede der Gasdrucke auf beiden Seiten der Membran zu bestimmen und festzustellen, ob das Resultat mit der wirklichen Menge des Gaswechsels des Organismus zu vereinbaren ist.

Es besteht natürlich keine Schwierigkeit in der Bestimmung der O_2 und der CO_2 in der Alveolarluft, aber es ist nicht so leicht, eine genaue Vorstellung von dem Druck dieser Gase im arteriellen Blute zu gewinnen. In der Regel sind Untersuchungen über diesen Punkt mit dem Aerotonometer gemacht worden. Mehrere Formen dieses Instruments sind benutzt worden, aber das Prinzip, welches demselben unterliegt, ist bei jedem dasselbe; das Blut wird aus einem Blutgefäss abgeleitet, so dass es mit einem beschränkten Volumen von Luft, welche in dem Aerotonometer enthalten ist, in Berührung kommt, und nachdem das Diffusionsgleichgewicht hergestellt ist, eine Analyse der Luft in dem Apparat ermöglicht, den Druck der Gase im Blute festzustellen. Nachdem das Blut den Apparat verlassen hat, kann es dem Tier wieder zurückgegeben werden. Die späteren Instrumente sind modifiziert worden, so dass ein rascherer Blutstrom möglich ist, die vollendetsten, bisher angegebenen Formen sind jedoch diejenigen von Krogh (82), wo in einem von ihnen das Luftvolumen auf die Grösse eines winzigen Bläschens reduziert ist.

Eine gänzlich verschiedene Methode ist von Haldane und Lorrain Smith (54, 55) vorgeschlagen worden, um die Sauerstoffspannung des die Lungen verlassenden arteriellen Blutes zu bestimmen. Sie beruht auf der Tatsache, dass, wenn das Blut mit einer Gasmischung, welche sowohl Sauerstoff wie Kohlenoxyd enthält, geschüttelt wird, sich das Hämoglobin teilweise mit dem Sauerstoff und teilweise mit dem Kohlenoxyd verbindet, wobei die Verhältnisse, in welchen es sich zwischen die beiden Gase verteilt, im Einklang mit dem Massenwirkungsgesetz auf den relativen Partial-Druck der beiden Gase beruhen, wenn man der Tatsache gebührende Rechnung trägt, dass das Kohlenoxyd eine viel mächtigere Affinität für Hämoglobin hat als der Sauerstoff. Wenn daher ein Tier oder ein Mensch Luft atmet, welche einen sehr kleinen Teil Kohlenoxyd enthält, bis das Blut kein Gas mehr aufnehmen kann, und wir die Verhältnisse bestimmen, in welchen sich das Hämoglobin im Blute zwischen dem Sauerstoff und dem Kohlenoxyd verteilt, und wenn wir auch den Partial-Druck des Kohlenoxyds im Blute in den Lungen bestimmen (dieser wird mit dem Partial-Druck des Kohlenoxyds in der Alveolarluft identisch sein), ist es möglich, die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute, welches die Lungen verlässt, zu berechnen.

Die hauptsächlichsten, von den verschiedenen Forschern erreichten Resultate, welche den Aerotonometer für die Beziehung der Spannung der Gase im Blute zu derjenigen der Gase in der Alveolarluft benutzten, sind kurz folgende.

Wolfberg (130), Strassburg (119) und Nussbaum (102) fanden, dass die Spannung der CO_2 und des O_2 im venösen Blute durchschnittlich dieselbe ist, wie die in der Luft in einem abgeschlossenen Teil der Lunge, und daraus schlossen sie, dass nur die Diffusion bei der Erzeugung des Übergangs der Gase zwischen der Alveolarluft und dem Blute in Betracht kommt. Herter (67) erhielt als höchste Zahl eine arterielle Sauerstoffspannung von 10,44% einer Atmosphäre. Bohr (9), dessen Apparat, der Hämataerometer, eine verbesserte Form hat, welche einen rascheren Blutstrom erlaubte, fand, dass die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute in manchen Fällen die in der Alveolarluft übertraf, während die CO_2 -Spannung im arteriellen Blute manchmal niedriger als die in der Alveolarluft war. Er schloss aus diesen Resultaten, dass sowohl Sauerstoff wie Kohlensäure aktiv durch die Lungen befördert werden können. Frédéricq (43, 44) erhielt das Resultat, dass die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes deutlich geringer war als die der Alveolarluft, und er widersprach ernstlich der Theorie, dass Sekretion von Gasen in den Lungen stattfindet, eine Folgerung, in welcher er von Weissgerber (128) unterstützt wurde. Bohr (10), welcher die Lunge jeder Seite eine verschiedene Atmosphäre atmen liess, fand tatsächlich, dass CO_2 ausgeschieden wurde, wenn die eingeatmete Luft über 8% CO_2 enthielt, obgleich die venöse CO_2 -Spannung weit unter diesem Niveau war, ein Re-

sultat, welches klar eine aktive Exkretion von CO_2 nachzuweisen schien. Schliesslich ist Krogh (83) auf Grund seiner Versuche mit einem sehr verbesserten Aerotonometer zu dem Schlusse gekommen, dass die O_2 -Spannung im arteriellen Blute immer niedriger ist als in der Alveolarluft, während die CO_2 -Spannung im arteriellen Blute immer gleich der in der Alveolarluft ist. Er glaubt, dass die Absorption von Sauerstoff und die Ausscheidung der CO_2 in den Lungen nur durch Diffusion stattfindet, und er hat eine Reihe von Einwänden gegen Bohrs Ansicht erhoben.

Haldane und Lorrain Smith fanden mit Hilfe der Kohlenoxydmethode, dass die arterielle O_2 -Spannung von Menschen und Tieren immer beträchtlich höher als der Alveolar- O_2 -Druck war und das Sinken der Körpertemperatur zu einer Verminderung der arteriellen Sauerstoffspannung führte. Sauerstoffmangel schien den Unterschied zwischen den arteriellen und den Alveolarsauerstoffdrucken zu steigern. Lorrain Smith (117) fand auch, dass Steigerung der Körpertemperatur, allgemeine Infektion und Beschädigung des Lungenepithels eine Verminderung des Unterschieds zwischen dem arteriellen und dem Alveolar O_2 -Druck verursachten.

Unglücklicherweise wurden diese frühen Versuche mit Hilfe der Kohlenoxydmethode in grossem Umfange durch eine Reihe von Irrtümern, auf welche Krogh sehr mit Recht die Aufmerksamkeit lenkte, getrübt. Zu der Zeit, wo die Versuche gemacht wurden, hatte man die Faktoren, welche die Dissoziation des Oxydhämoglobins und des Kohlenoxydhämoglobins beeinflussen, nur wenig untersucht, da die bei diesen Dissoziationen im Blute von verschiedenen Individuen gefundenen Verschiedenheiten und der Einfluss der Temperatur insbesondere unbekannt waren. Wiederholung der Versuche von Douglas und Haldane (28), welche dem Einfluss dieser Faktoren Beachtung schenkten (31), führten zu folgenden Schlüssen. Unter Ruhebedingungen in normaler Luft oder in Luft, welche einen Überschuss an Sauerstoff enthält, sind die arteriellen und Alveolarsauerstoffdrucke gleich, und der Übergang des Sauerstoffs aus der Alveolarluft in das Blut beruht ganz oder fast ganz auf Diffusion. Eine Erhöhung des arteriellen über den Alveolarsauerstoffdruck wird durch eine Verminderung des Sauerstoffprozentsatzes in der geatmeten Luft, durch Kohlenoxydvergiftung und durch Muskelarbeit zustande gebracht, wobei der gemeinsame Faktor in diesen Fällen Sauerstoffmangel in den Geweben ist. Die Erhöhung der arteriellen O_2 -Spannung scheint von der aktiven Sekretion des Sauerstoffs nach innen, wahrscheinlich durch die Lungenepithelien herzurühren, indem die Sekretion durch Stoffwechselprodukte angeregt wird, welche durch das Blut aus den Geweben, welche an Sauerstoffmangel leiden, zu den Lungen gebracht werden. Es scheint Zeit erforderlich zu sein, damit sich der sekretorische Prozess in vollem Umfange entwickeln kann. Auffallendere Resultate wurden während eines längeren Aufenthaltes auf einer Höhe von 4300 m unter einem barometrischen Druck

von 459 mm Hg erhalten (32), wo die arterielle Sauerstoffspannung, nachdem die Akklimation stattgefunden hatte, sogar bei Ruhe ungefähr 88,3 mm Hg war, während der mittlere Alveolarsauerstoffdruck nur 52,5 mm betrug. Zunahme des Sauerstoffprozentsatzes in der geatmeten Luft verminderte diesen Unterschied, aber vernichtete ihn im Verlaufe einer halben Stunde nicht ganz. Muskularbeit, welche den Stoffwechsel verzögerte, verminderte den Unterschied nicht.

Es finden sich daher beträchtliche Unterschiede in den von den verschiedenen Forschern über die Frage der Gasspannung im arteriellen Blut gezogenen Schlüssen. Keine von den beiden benutzten Arten von Methoden ist ganz einwandfrei. Die hauptsächlichste Fehlerquelle bei Aerotonometerbestimmungen, abgesehen von der Frage des operativen Verfahrens und der Benutzung von Anästhetika, ist das mögliche Verschwinden von Sauerstoff im Blute auf seinem Wege aus den Lungen nach dem Apparat, da infolge der Form der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins ein sehr kleines Verschwinden von Sauerstoff eine grosse Verminderung der Spannung des Gases im Blute in sich schliesst. Pflüger (108) lenkte die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, dass Blut, welches rasch einer Arterie entnommen wird, sich in der Farbe verdunkelt, und fand dementsprechend, dass, je rascher das Blut in der Blutpumpe evakuiert wurde, um so grösser die Sauerstoffabgabe war. Dieses rasche Verschwinden des Sauerstoffs ist viel deutlicher bei Blut, welches einem Tiere im Zustand der Asphyxie entnommen wurde, wie deutlich in Stroganows Versuchen gezeigt wird (120). Der Sauerstoff scheint in irgend einer festen Kombination fixiert zu sein, obgleich dies nicht notwendigerweise besagen muss, dass eine äquivalente Menge von CO_2 gebildet worden ist. Die Verzögerung, welche eintritt, ehe Blut, welches die Lungen verlässt, in das Aerotonometer eintreten kann, wird natürlich einen Oxydationsprozess der Art, wie ihn Pflüger zeigte, begünstigen. Bei der Kohlenoxydmethode wird andererseits die arterielle Sauerstoffspannung in den Lungen wirklich bestimmt, da das der Punkt ist, bei welchem die beiden beteiligten Gase ihre Wirkung auf das Blut ausüben. Die Hauptfehlerquellen bei der letzteren Methode liegen in der Bestimmung der Verteilung des Hämoglobins zwischen den Sauerstoff und das Kohlenoxyd, und in dem Erkennen aller jener Faktoren, welche die Dissoziation von Oxy- und Kohlenoxydhämoglobin beeinflussen können. Wenn ein rascher, obgleich beschränkter Oxydationsprozess im Blute stattfindet, müssen die Aerotonometerbestimmungen der arteriellen Sauerstoffspannung zu niedrige Werte geben, und es ist aus theoretischen Gründen möglich, dass die Kohlenoxydmethode nur minimale Werte geben kann.

Die direkte Bestimmung der Sauerstoffmenge oder der Kohlensäure, welche während des Lebens bei einer gegebenen Differenz des Druckes auf den beiden Seiten der Membran durch die Lungen diffundieren kann, ist

gegenwärtig unmöglich. Auch scheint es nicht möglich zu sein, hinreichend verlässliche Daten über die verschiedenen Zahlen zu erhalten, welche erforderlich sind, um diese Werte aus dem mittleren Oberflächenareal der Alveolen oder Lungenkapillaren, der Dicke der dazwischen liegenden Membran, dem in der feuchten Membran in Betracht kommenden Löslichkeitskoeffizienten usw. zu berechnen. Bohr (11) hat jedoch eine äusserst sinnreiche Methode benutzt, um diese Werte aus einer direkten Bestimmung der Übergangsgeschwindigkeit eines trägen Gases, Kohlenoxyds, aus der Alveolarluft in das Blut abzuleiten. Zu diesem Zwecke hat er die älteren Versuche von Gréhant und von Haldane und Lorrain Smith, sowie eigene Versuche benutzt, und er kam zu dem Schlusse, dass bei einem Mann von 70 kg ungefähr 13 ccm Kohlenoxyd durch die Lungen- und Kapillarepithelien pro Minute, bei einem Unterschied von 1 mm des Partiar-Druckes auf den beiden Seiten der Membran während der Ruhe diffundieren können und ungefähr 28 ccm während einer heftigen, durch Muskelarbeit herbeigeführten Hyperpnoe, (13). Diese Werte sind jedoch, infolge der verschiedenen Fehler in der Berechnungsmethode, etwas zu niedrig, und Krogh hat in einer anderen Versuchsreihe, welche sich auf denselben Punkt bezog, Zahlen von ungefähr 20 ccm pro Minute während der Ruhe und ungefähr 31 ccm während forcierter Hyperpnoe gefunden, wobei die Versuchsperson ungefähr 60 kg wog. Aus diesen Zahlen ist es möglich, die Geschwindigkeit zu berechnen, mit welcher Sauerstoff und Kohlensäure durch die Membran unter ähnlichen Bedingungen diffundieren wird, da dieselbe direkt proportional dem Absorptionskoeffizienten und umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus der Dichtigkeit der beteiligten Gase variiert. Wenn wir Kroghs Zahlen als Grundlage nehmen, dann sind die Diffusionskonstanten oder Diffusionsgeschwindigkeiten für einen Unterschied von 1 mm partiellen Druck auf den beiden Seiten der Membran für Sauerstoff ungefähr 25 ccm pro Minute während der Ruhe und 38 ccm während der Hyperpnoe, für Kohlensäure ungefähr 491 ccm pro Minute während der Ruhe und 762 ccm während der Hyperpnoe.

Die Gültigkeit irgend einer Hypothese muss, ehe sie zur Erklärung der Tatsache, mit welcher sie zu tun hat, verwendet wird, geprüft werden. Um daher zu bestimmen, ob die Diffusion durch die Lungen für die Bedürfnisse des Körpers in bezug auf seinen Gaswechsel in Betracht kommt, ist es nötig, festzustellen, ob das Produkt der Diffusionskonstanten und der mittlere Unterschied des Partiar-Druckes, wie man ihn auf beiden Seiten der Membran in den Lungen annehmen kann, genügt, um eine hinreichend schnelle Übermittlung von Sauerstoff und Kohlensäure zu gestatten, damit die Bedürfnisse des Körpers unter allen möglichen Bedingungen befriedigt werden.

Die mittlere wirksame Differenz des Partiar-Druckes ist ein etwas schwierig bestimmbarer Wert, da der Partiar-Druck der Blutgase während

des Durchganges des Blutes durch die Lungen dauernd variiert; dies ist besonders der Fall in bezug auf den Sauerstoff, da der Sättigungsgrad des Hämoglobins mit Sauerstoff im arteriellen und venösen Blut sehr verschieden sein kann, und die Gesetze, welche die Beziehung zwischen dem Partial-Druck des Sauerstoffs und dem Sättigungsgrad des Hämoglobins beherrschen, verwickelt sind. Bohr (11) hat jedoch gezeigt, wie diese Werte festgestellt werden können und hat den mittleren Unterschied des Partial-Druckes auf den beiden Seiten der Membran für die verschiedenen Sättigungsgrade des Hämoglobins mit Sauerstoff im arteriellen und venösen Blut, sowie für verschiedene Partial-Drucke des Sauerstoffs in der Alveolarluft berechnet.

Es wird klar sein, dass der mittlere Unterschied des Partial-Druckes, welcher nach der Diffusionshypothese erforderlich ist, um den Gaswechsel unter normalen Ruhebedingungen zu erklären, so klein ist, denn selbst beim Sauerstoff würde ein Unterschied von nur 12 mm Hg eine Sauerstoffaufnahme von 300 ccm pro Minute bei einer Diffusionskonstante von 25 ccm gestatten, dass nichts weiter als der einfache physikalische Vorgang erforderlich ist, um die Tatsachen zu erklären. Bei der Ausscheidung von selbst sehr grossen Mengen von CO_2 , würde der notwendige mittlere Unterschied des mittleren Druckes sehr klein sein, denn während der Hyperpnoe müsste ein Unterschied des Partial-Druckes von 5 mm die Diffusion von fast 4000 ccm der CO_2 aus dem Blute in die Alveolarluft erklären. Manche von Bohrs Versuchen über die CO_2 -Spannung im Blute scheinen ungeachtet der Kritik, welche sich gegen dieselben gewendet hat, jedoch so schwer zu erklären, dass wir noch immer Vorsicht walten lassen müssen, ehe wir die Lehre, dass der Übergang der CO_2 unter allen Umständen von der Diffusion allein zustande gebracht wird, annehmen. Bohr hat selbst in seinen späteren Arbeiten den Umfang, bis zu welchem die Diffusion die Tatsachen des respiratorischen Gaswechsels erklären kann, erkannt, und er nahm an, dass der Zweck der sekretorischen Tätigkeit der Lungen der ist, solche Spannungsdifferenzen zu erzeugen, wie sie für den Gaswechsel durch Diffusion geeignet sind, sowie um die Gasspannung im Blute, welches die Lungen entsprechend den Bedürfnissen des Organismus verlässt, zu regulieren.

Wenn wir wieder auf die Frage des Durchganges von Sauerstoff zurückkommen, müssen wir daran denken, dass wir es nicht nur mit Ruhezuständen oder mit solchen, welche nur mässige Arbeit in sich schliessen, zu tun haben, sondern auch mit Zuständen, wo der Stoffwechsel und die Sauerstoffaufnahme maximal sind; ausserdem müssen wir uns erinnern, dass das aktive Leben mit einer sehr grossen Verminderung in dem O_2 -Druck in der Alveolarluft vereinbar ist. Es wird genügen, wenn wir die Diffusionshypothese an zwei Beispielen dieser Art untersuchen.

Bohr hat berechnet, dass es möglich ist, auf beiden Seiten der Membran in den Lungen einen mittleren Unterschied des Partial-Druckes von

68 mm Hg zu erhalten. Wenn wir daher diese Zahl mit Kroghs grösserer Diffusionskonstante von 38 ccm multiplizieren, kommen wir zu dem Schluss, dass während der Hyperpnoe durch Muskelarbeit 2580 ccm Sauerstoff durch Diffusion in das Blut eintreten können. Man sieht, dass diese Zahl erheblich niedriger ist als die höchste auf Tabelle 14 verzeichnete, und es gibt augenblicklich keinen Beweis, dass eine noch höhere Zahl als diese bei derselben Versuchsperson nicht erhalten werden konnte. Wir dürfen jedoch nicht zuviel Gewicht auf diesen Punkt legen, da die ausserordentliche Hyperpnoe gut zu einer Erhöhung der Diffusionskonstante geführt haben kann. Der Hauptpunkt ist folgender: Bohr ist, um einen so grossen Unterschied des Partiar-Druckes zu erhalten, gezwungen gewesen anzunehmen, dass das venöse Blut nur bis zu 10% seines normalen Wertes mit Sauerstoff gesättigt zum Herzen zurückkehrt (eine Zahl, die fast sicher zu niedrig ist), und dass das arterielle Blut, welches die Lungen verlässt, nur bis zu einem Druck von 77 mm Hg, d. h. 23 mm unter dem normalen Wert, gesättigt ist.

Wir befinden uns daher in einer etwas schwierigen Lage; denn es könnte scheinen, dass die Diffusionsgeschwindigkeit im besten Falle gerade instande wäre, die maximale notwendige Aufnahme von Sauerstoff zu decken, ohne irgend eine Möglichkeit der Reserve zu lassen, während die ursprünglichen Sauerstoffspannungen im Blute, welche die Gewebe erreichen, abnorm niedrig sein würden, gerade zu der Zeit, wo eine hohe Sauerstoffspannung vermutlich erforderlich sein wird. Aus Mangel an anderen Beweisen müssen wir annehmen, dass die Diffusion der hauptsächlich in Betracht kommende Faktor ist, welcher den Durchtritt von Sauerstoff aus dem Blut nach den wirklichen Gewebszellen veranlasst, und die Diffusionsgeschwindigkeit wird offenbar von dem mittleren O_2 -Druck, welcher in den Kapillaren vorherrscht, bestimmt: deshalb sollten wir, abgesehen von tatsächlichen experimentellen Bestimmungen, zweifeln, ob die O_2 -Spannung des venösen Blutes, welches die Gewebe verlässt, so niedrig ist, wie Bohr angenommen hat, obgleich jede Steigerung der venösen O_2 -Spannung eine Verminderung des mittleren Unterschiedes des Partiar-Druckes, welcher für die Diffusion in den Lungen gilt, in sich schliesst. Wir wissen auch, dass rasche Oxydationsprozesse, wahrscheinlich im Blut, in den Lungen vorkommen (vergleiche Pflügers und Stolnikows Versuche, sowie die unten erwähnten von Bohr und Henriques), welche Prozesse sich steigern, wenn Sauerstoffmangel in den Geweben vorkommt; um dieselben rasch genug zu vervollständigen, muss, wie man sinngemäss annehmen kann, ein hoher Sauerstoffdruck erreicht werden und eine längere Zeitlang in den Lungen fort dauern.

Es ist wohl bekannt, dass eine Reihe von Bergsteigern Höhen über 6000 m erstiegen haben und in jener Höhe eine beträchtliche Zeit zugebracht haben. Der höchste berichtete Aufstieg ist der des Herzogs der Abruzzen, welcher die Höhe von 7500 m in dem Kara Korum Gebirge erreichte, wo

der barometrische Druck 312 mm betrug. Soweit man nach den vorliegenden Zahlen urteilen kann, würde der Alveolarsauerstoffdruck bei diesem barometrischen Druck wahrscheinlich ungefähr 30 mm Hg sein. Das Bergsteigen ist unter allen Umständen eine ziemlich schwere Arbeit, und wir dürfen kaum annehmen, dass der mit der Muskelaustrengung verknüpfte Sauerstoffverbrauch unter 1000 ccm pro Minute fiel. Um diese sehr mässigen Sauerstoffmengen zu erhalten, würde auf Grund der Diffusionstheorie ein mittlerer Unterschied zwischen den Partiar-Drucken des Sauerstoffes in der Alveolarluft und im Blut von $\frac{1000}{38}$ oder 26,3 mm erforderlich sein. Wenn wir nach den allerletzten Untersuchungen über die Dissoziation des Oxyhämoglobins im Blute urteilen, dann könnte dieser Zustand nur erreicht werden, wenn das venöse Blut ganz frei von Sauerstoff, und das arterielle Blut nur bis zu 7% seines Maximums gesättigt wäre. Keine von diesen Bedingungen scheint mit dem Leben vereinbar zu sein.

Selbst wenn die Diffusionsgeschwindigkeit ungeheuer gesteigert würde, würde die Sättigung des Hämoglobins im Blute nicht 50% seines vollen Wertes mit einem Alveolarsauerstoffdruck von 30 mm (siehe die Kurve in Fig. 6) überschreiten und das Blut ausserordentlich dunkel in der Farbe sein. Es ist nirgends berichtet, dass irgend eine der Versuchspersonen starke Zyanose zeigte, und tatsächlich ist eine solche geringe Sättigung des arteriellen Blutes nur unter gewöhnlichen Bedingungen zu finden, wo der Tod infolge von Asphyxie drohend ist.

Es ist kein Bedürfnis vorhanden, Beispiele dieser Art zu häufen. Es ist genug gesagt worden, um zu zeigen, dass, wenn wir den positiven Beweis beiseite lassen, welcher durch viele Versuche über die Spannung der Gase geliefert worden ist, die gegenwärtig gültigen Zahlen über den Gegenstand der Diffusion durch die Lungen uns zu dem Schluss berechtigen, dass dieser Vorgang an sich nicht genügt, um alle Phänomene zu erklären, welche mit dem Gaswechsel zwischen dem Blut und der Alveolarluft verknüpft sind. Es ist nichts wahrscheinlicher, als dass weitere Forschung eine gewisse Zunahme in den Diffusionskonstanten zeigen wird, und ferner darf die Möglichkeit, dass die Diffusionskonstanten auf einer grossen Höhe auch materiell verändert werden können, nicht ausser Acht gelassen werden. Ob Veränderungen dieses Charakters genügen werden, um den Durchtritt von Gasen aus rein physikalischen Gründen zu erklären, muss zweifelhaft bleiben, bis die Sache durch genaue Versuche aufgeklärt worden ist, aber es muss hier bemerkt werden, dass die Diffusionskonstanten um so grösser erscheinen, je kleiner das Tier ist, indem sie tatsächlich grob proportional dem relativen Stoffwechsel oder dem Oberflächenareal der verschiedenen Arten sind (11, 12, 28). Einstweilen erlaubt uns die Sekretionshypothese gewissermassen die Tatsachen, welche beobachtet wurden, zu erklären, obgleich wir die exakten, an der „Sekretion“ beteiligten

Vorgänge unerklärt lassen müssen. An sich würde scheinbar die Sekretion von Sauerstoff, welche die Retention einer ziemlich hohen arteriellen Sauerstoffspannung in sich schliesst, ein für den Organismus sehr nützlicher Prozess sein, und die Hypothese überschreitet nicht die Grenzen der vernünftigen Wahrscheinlichkeit, wenn wir daran denken, dass die Schwimmblase des Fisches ein Organ ist, welches anerkanntermassen fähig ist, Sauerstoff bei äusserst hohen Drucken abzusondern (113).

Einige Faktoren, welche die Fähigkeit des Blutes, Gase zu enthalten, beeinflussen.

In letzter Zeit ist die Aufmerksamkeit auf diesem Gebiete fast ganz auf ein Studium der verschiedenen Faktoren gerichtet gewesen, welche die Verbindung von Hämoglobin mit Sauerstoff beeinflussen. Es soll hier daher nicht die Frage des Zustandes der CO_2 im Blute erörtert werden, denn unsere Kenntnis dieses Punktes ist noch immer dieselbe wie sie in grösseren Lehrbüchern angegeben ist (z. B. Bohr, Art. „Blutgase“ in Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen, oder Loewy, Art. „die Gase des Körpers“ in Oppenheimers Handbuch der Biochemie). Ein Punkt möge jedoch erwähnt werden. Infolge des grossen Fortschrittes der physikalisch-chemischen Kenntnisse haben derartige Ausdrücke wie Acidität oder Alkalinität eine bestimmte Bedeutung gewonnen, da die wahre Reaktion jeder Flüssigkeit auf der relativen Konzentration der darin enthaltenen H^+ und OH' -Ionen beruht. Das Blut selbst zeigt verschiedene Reaktionen, je nach dem benutzten Indikator, und in manchen Fällen (z. B. mit Lakmus) scheint es eine ganz deutliche Alkalinität zu besitzen. Wenn die relativen Konzentrationen der H^+ und OH' -Ionen jedoch untersucht werden, findet man, dass die wahre Reaktion des normalen Blutes nicht weit von der Neutralität entfernt ist.

Der Hauptfaktor, welcher bestrebt ist die Acidität im Blute zu fördern, ist die im Gewebsstoffwechsel entstehende Kohlensäure. Wenn eine zweite Säure dem Blute ausserhalb des Körpers zugesetzt wird, kann die wahre Reaktion des Blutes fast unverändert bleiben (Vergleiche L. J. Henderson; diese Ergebnisse, VIII. S. 254. 1909) da jede Tendenz zur Zunahme der Acidität leicht durch Abgabe von freier CO_2 kompensiert werden kann, wenn nicht die Menge zugesetzter Säure übermässig gross ist. Diese Tatsache erweckt manchmal Zweifel daran, die verschiedenartige Tätigkeit des Atemzentrums durch Veränderung der H^+ -Ionenkonzentration des Blutes erklären zu können. Man muss jedoch daran denken, dass die Ausscheidung von CO_2 aus dem Blute im lebenden Körper von der Geschwindigkeit ihrer Entfernung durch die Lungen abhängt, welche selbst durch die Tätigkeit des Atemzentrums bestimmt wird. Wenn daher die Ventilation der Lungen nicht imstande ist eine äquivalente Menge von CO_2 zu entfernen, wenn

eine solche Säure, wie Milchsäure plötzlich im Überschuss im Körper erzeugt wird, dann muss das Blut, welches die Lungen verlässt, eine verminderte Alkalinität haben, obgleich eine solche Verminderung der Alkalinität infolge der ausserordentlichen Empfindlichkeit des Atemzentrums für kleine Reizveränderungen nicht sehr gross sein muss. Angesichts dessen, was wir jetzt über die Dissoziation von Oxyhämoglobin wissen, ist eine detaillierte Untersuchung der Einflüsse innerhalb des Körpers dringend nötig, welche die Bedingungen, unter welchen die CO_2 in das Blut des Menschen gebracht wird, beeinflussen.

Wenn wir uns zu den Beziehungen wenden, welche zwischen dem Sauerstoff und dem Blute bestehen, so ist es kaum nötig den Einfluss des Partial-Drucks des Sauerstoffs auf die Menge jenes Gases, welches in einfacher Lösung im Blute enthalten ist, zu besprechen. Die Faktoren, welche die Verbindung von Sauerstoff mit Hämoglobin betreffen, sind natürlich von viel grösserer Bedeutung, da der Druck, mit welchem sich der Sauerstoff aus Oxyhämoglobin dissoziiert, der Faktor ist, welcher den anfänglichen Druck desselben Gases in der Flüssigkeit, aus welcher die Zellen ihre unmittelbare Sauerstoffversorgung erhalten müssen, bestimmt.

Der Wert der früheren Arbeiten von Paul Bert, Hüfner, Zuntz und Loewy usw. über die Dissoziation des Oxyhämoglobins wurde in verschiedenen Graden beeinträchtigt durch die Unkenntnis aller Faktoren, welche den Vorgang beeinflussen. Paul Bert fand, dass Temperatursteigerung den Sauerstoff veranlasste aus dem Hämoglobin bei höherem Druck in das Blut zu dissoziieren. Bohr, Hasselbalch und Krogh (14) waren die ersten, welche erkannten, bis zu welchem Umfang die Dissoziation des Hämoglobins durch die gleichzeitige Gegenwart von CO_2 beeinflusst wurde, wobei die Kurven, welche sie veröffentlichen, zeigen, dass, wenn der vorherrschende Partial-Druck der CO_2 von 5 mm Hg auf ungefähr 40 mm gesteigert wurde, doppelt so viel Sauerstoffdruck erforderlich war um denselben Grad von Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff zu erzeugen. Bohr und seine Mitarbeiter waren auch die ersten, welche die wahre Form der Dissoziationskurve bestimmten, welche die Beziehung zwischen dem Sauerstoffdruck und der Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff im Blut zeigte, und sie erkannten den Unterschied dieser Kurve bei verschiedenen Tieren, sowie ihren Unterschied von der Dissoziationskurve des in Wasser aufgelösten Oxyhämoglobins.

Die letzten Untersuchungen von Barcroft und seinen Mitarbeitern (4, 5, 6, 7) haben viel neues Licht auf diese Frage geworfen. Der Einfluss der CO_2 auf die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins ist bestätigt worden, und unserer Kenntnis der Wirkung der Temperatur auf diese Reaktion ist eine viel grössere Präzision verliehen worden. Die letztere Wirkung ist wegen ihrer Grösse beachtenswert, da ein Unterschied von nur 5° genügt, um den Dissoziationsdruck um 50% zu verändern. Bohrs Beobachtungen über die Unter-

schiede der Dissoziationskurven von Oxyhämoglobin in wässriger Lösung und desselben Körpers in seinem natürlichen Zustand im Blute sind auch bestätigt worden, und es konnte gezeigt werden, dass diese Unterschiede von dem verschiedenen Salzgehalt in den beiden Flüssigkeiten abhängen. Tatsächlich zeigte es sich, dass die Dissoziationskurve einer Oxyhämoglobininlösung in destilliertem Wasser, welche vermitteltst Dialyse möglichst salzfrei gemacht wurde, praktisch sich als eine recht winklige Hyperbel erwies, welche der reversiblen Reaktion $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{Hb O}_2$ (siehe Fig. 6) entsprach. Die Dissoziationskurve von Blut kann daher als eine Kurve angesehen werden, welche sich von einer recht winkligen Hyperbel ableitet, indem die Verdrehung dieser regelmässigen Kurve durch die Gegenwart von Salzen bewirkt wird. Die Salze scheinen nicht nur infolge ihrer Konzentration, sondern auch dank ihrer besonderen Ionen, welche sie entstehen lassen, zu wirken. Selbst die Unterschiede der Dissoziationskurve bei verschiedenen Arten und möglicherweise auch die bei verschiedenen Individuen derselben Art beobachteten Unterschiede, können, wenigstens teilweise, von Unterschieden im Salzgehalt der verschiedenen Blutproben herrühren, denn Barcroft und Camis fanden, dass eine Hämoglobininlösung, welche mit den Salzen von menschlichen roten Blutkörperchen hergestellt wurde, eine Dissoziationskurve hatte, welche von der des menschlichen Blutes nicht zu unterscheiden war, während dieselbe Hämoglobininlösung, welcher die Salze von roten Blutkörperchen vom Hunde zugesetzt wurden, dieselben Dissoziations-Eigenschaften hatte wie das Hundeblood. Man darf jedoch nicht vergessen, dass ein derartiger Faktor, wie ein Unterschied in der Reaktion der verschiedenen Blutarten auch in dieser Verbindung ein mächtiger Faktor sein kann. Es ist überdies gezeigt worden, dass die Wirkung der CO_2 auf die Dissoziation des Oxyhämoglobins keine spezifische ist, sondern eine allen Säuren gemeinsame. Milchsäure z. B., wenn sie dem Blut zugesetzt wird, führt zur Dissoziation des Oxyhämoglobins bei höherem Sauerstoff-Partialdruck. Der Zusatz von freiem Alkali führt zu einer umgekehrten Wirkung. Es wird nicht nur die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins durch Säuren verändert, sondern die Geschwindigkeit der Reduktion des Oxyhämoglobins wird unter einer gegebenen Reihe von Bedingungen durch den Zusatz von Säuren (Mathison [96]) oder eine Temperatursteigerung (Oinuma [103]) erhöht und seine Wiederoxydation wird verzögert.

Man wird daraus sehen, dass wir, wenn wir wünschen irgend eine theoretische Vorstellung in betreff der Atmung auf die Dissoziation des Oxyhämoglobins im Blut zu basieren, beachten müssen, dass wir allen Hilfsfaktoren im Körper, welche diesen Vorgang affizieren können, Rechnung tragen. D. h., dass die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins im Blute des speziellen Individuums, an welchem experimentiert werden soll, unter solchen Bedingungen der Temperatur und des CO_2 -Druckes, wie sie im

Körper vorherrschen, bestimmt werden müssen (wobei die Bestimmungen notwendigerweise in vitro zu machen sind). Das Blut muss als solches benutzt werden, teilweise weil dies der einzige Weg ist sich geeignete Salzkonzentration zu sichern, teils weil Verdünnung die Dissoziationskurve nach

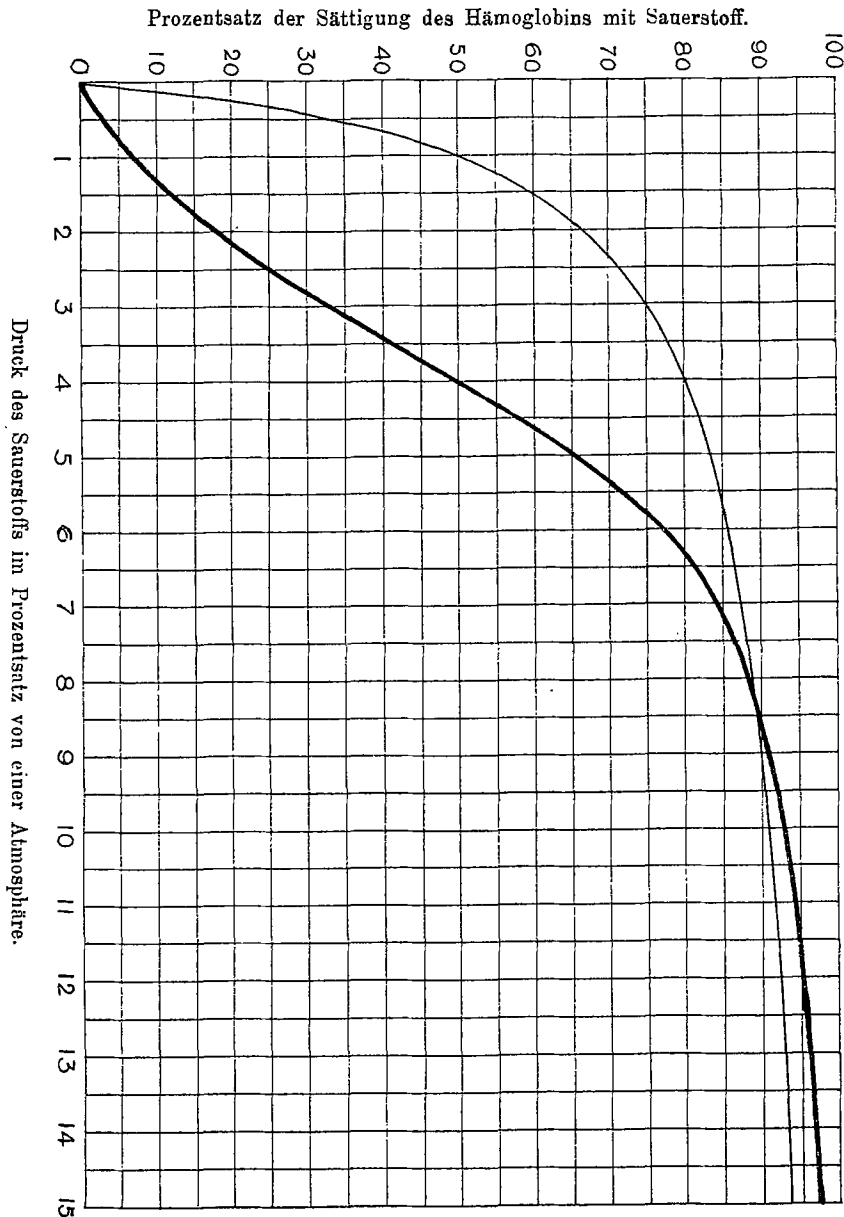


Fig. 6.

Dicke Linie = Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins im Blute der Versuchsperson C. G. D. bei einer Temperatur von 38° und bei dem Vorhandensein von 40 mm CO_2 (viele Beobachtungen von Barcroft, Douglas und Haldane). — Dünne Linie = Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins in reiner Wasserlösung bei 38° (Barcroft und Roberts).

der rechtwinkligen Hyperbel, welche für eine rein wässrige Hämoglobinlösung charakteristisch ist, zu verschiebt. Der CO_2 -Druck sollte derselbe sein wie in der Alveolarluft oder ungefähr 40 mm Hg unter normalen Umständen, um den Sachverhalt im arteriellen Blute darzustellen.

Die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins im Blute des Verfassers, welche als Resultat einer Anzahl von Beobachtungen mit den obigen Vorsichtsmassregeln erhalten wurde und die rechtwinklige Hyperbel, welche die Dissoziation einer reinen Lösung von Oxyhämoglobin darstellt, werden in Figur 6 gezeigt.

Die Abweichung der Blutkurve von der Dissoziationskurve von reinem Oxyhämoglobin wurde von Bohr als von einer sekundären reversiblen Reaktion herrührend erklärt, bei der die Dissoziation des Hämoglobins in seinen eisenhaltigen Teil und Globin gleichzeitig mit der reversiblen Reaktion der Dissoziation des Sauerstoffs für das Hämoglobin stattfindet. Spätere Erklärungen für diese Abweichung, sind auf die Hypothese basiert worden, dass das Hämoglobin infolge der Wirkungen der Salze einer Aggregation unterliegt (68, 31).

Aus dem, was oben berichtet wurde, wird es klar sein, dass die Leichtigkeit, mit welcher Sauerstoff aus Hämoglobin in den Geweben frei gemacht werden kann, von den augenblicklichen in den Geweben vorherrschenden Bedingungen beeinflusst werden muss. So begünstigen Temperatursteigerung und Zunahme in der CO_2 -Abgabe, verbunden mit der Tätigkeit eines Organs, die Freimachung von Sauerstoff aus Oxyhämoglobin. Wir sollten natürlich erwarten, dass diese Wirkung am ausgesprochensten wäre, wenn der Stoffwechsel des Organs stark vermehrt wäre, z. B. in den Muskeln, welche zur Ausführung schwerer Muskulararbeit benutzt würden, um einem Sauerstoffmangel entgegenzuarbeiten, welcher sonst aus solchen Kreislaufsfehlern bei unzureichender Versorgung des Herzens mit Blut, oder mechanischer Verminderung des Blutstroms, bei Verschluss der Blutgefässe in den Muskeln infolge zu anhaltender Kontraktionen, entstehen könnten.

Es muss jedoch hinzugefügt werden, dass eine Begünstigung der Sauerstoffversorgung der Gewebe durch diese Mittel aller Wahrscheinlichkeit nach keineswegs so wichtig ist im Vergleich mit jener, die von einer wirklichen Steigerung der Kreislaufgeschwindigkeit herrührt. Kürzliche Beobachtungen haben gezeigt, bis zu welchem Umfange das Minutenvolumen des Blutstroms gesteigert werden kann (s. unten S. 55), und sie haben die überwältigende Bedeutung dieses Prozesses bei der Steigerung der Transportgeschwindigkeit von Gasen zwischen den Lungen und Geweben betont. Diese Beobachtungen lassen tatsächlich vermuten, dass der Durchgang von Blut durch die Gewebe während der Muskulararbeit so geschwind ist, dass die Erhöhung des CO_2 -Druckes im Blute der Kapillaren nicht genügt, um irgend eine sehr ausgesprochene Wirkung zu verursachen, denn ein Studium von Bohrs und

Barcrofts Kurven zeigt, dass eine sehr beträchtliche Steigerung der CO_2 -Spannung erforderlich ist, um eine irgend erhebliche Abweichung der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins im Blute von der Norm zu verursachen.

Beim Einsetzen schwerer Muskularbeit und bei starkem Sauerstoffmangel, wo Milchsäure rasch gebildet wird und in übermässigen Mengen in das Blut übergeht, kann wahrscheinlich die Veränderung in der Reaktion des Blutes in ausgesprochenem Grad das Freiwerden von Sauerstoff in den Geweben begünstigen.

Es ist schon gezeigt worden, dass es einen Beweis dafür gibt, dass der Körper selbst bei schwerer Arbeit ins Gleichgewicht kommen kann, wenn sie lange genug fortgesetzt wird, so dass die Bildung der Milchsäure und ihre Entfernung ausgeglichen zu sein scheinen. Unter diesen Umständen wird die Bildung von Milchsäure im Körper durch die Entfernung einer übermässigen Menge von CO_2 während der frühen Stadien der Muskularbeit ungefähr kompensiert, und wir sollten daher erwarten, dass jede wohltätige Wirkung, welche die Milchsäure dadurch ausübt, dass sie das Freiwerden von Sauerstoff in den Geweben begünstigt, in sehr grossem Umfange durch die Verminderung der CO_2 -Spannung im Blute neutralisiert würde. Temperatursteigerung würde jedoch wirksamer sein, denn die Dissoziationskurve ist für Temperaturveränderungen höchst empfindlich, und die Temperatur des tätigen Muskels muss höher sein als diejenige anderer Körperteile. Sogar eine allgemeine Temperatursteigerung wäre in dieser Hinsicht vorteilhaft, denn obgleich sie den Dissoziationsdruck sowohl in den Geweben wie in den Lungen erhöhen würde, scheinen die Bedingungen in den Lungen so günstig für den Eintritt von Sauerstoff zu sein, dass die Wage noch immer zu gunsten der Gewebe ausschlägt.

Man könnte denken, dass, abgesehen von den oben betrachteten Wirkungen, Veränderungen der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins im arteriellen Blut von konstanterem Charakter stattfinden könnten, um andauernder Veränderung des Stoffwechsels oder abnormem Sauerstoffmangel in der geatmeten Atmosphäre zu begegnen. Die Dissoziationskurven von verschiedenen Individuen derselben Art zeigen kleine Unterschiede, aber so viel bis jetzt festgestellt wurde, scheint die Dissoziationskurve jedes einzelnen Individuums längere Zeit unter normalen Ruhebedingungen konstant zu sein, obgleich die Möglichkeit sehr geringer Variationen noch nicht ausgeschlossen werden kann. Nach den verfügbaren experimentellen Beobachtungen ist es wahrscheinlich, dass sich die normale Dissoziationskurve je nach der Grösse des Tieres verändert, da das Oxyhämoglobin im Blute bei den kleineren Tieren bei höheren Sauerstoff-Partiardrücken dissoziiert. Eine derartige Veränderung in der Dissoziationskurve würde mit dem stark vermehrten relativen Stoffwechsel kleiner Tiere verknüpft erscheinen, aber

die Zahlen genügen noch nicht, um uns zur Formulierung irgend eines bestimmten Gesetzes zu berechtigen. Soweit die Wirkungen der andauernden Muskelarbeit die Dissoziation des Oxyhämoglobins betreffen, ist noch kein Beweis vorhanden, aber eine Reihe von wertvollen Beobachtungen sind über die Wirkungen des längeren Aufenthalts in grosser Höhe gemacht worden.

Barcroft (3) hat gefunden, dass, wenn Blut von einer Person genommen wird, welche eine Zeitlang in grosser Höhe gewesen ist und dessen Dissoziationskurve unter einem Partial- CO_2 -Druck bestimmt wird, welcher dem normalen Alveolar- CO_2 -Druck des in Frage kommenden Individuums bei Seehöhe entspricht, die Kurve dann deutlich von der normalen abweicht, so dass die Dissoziation bei höheren Sauerstoffdrucken stattfindet. Dies entspricht, wie man bemerken wird, sehr gut den schon beschriebenen Tatsachen, welche auf eine verminderte Alkalinität des Blutes unter diesen Umständen hinweisen. Wenn jedoch die Dissoziationskurve unter einem Partial- CO_2 -Drucke bestimmt wird, welcher jenem in der Alveolarluft der Versuchsperson auf jener besonderen Höhe entspricht, auf welcher die Untersuchung ausgeführt wird, so findet man, dass sie so nahe als möglich identisch mit der Dissoziationskurve ist, welche man unter normalen Bedingungen bei derselben Person auf Meereshöhe erhält. Mit anderen Worten kompensiert die Verminderung des Alveolar- CO_2 -Druckes auf grossen Höhen die verminderte „fixierte Alkalinität“ des Blutes in solchem Umfange, dass sich die wirkliche Dissoziationskurve im arteriellen Blute unter diesen Umständen nicht bestimmbar verändert. Tatsächlich kann natürlich die Kompensation nicht absolut sein, da wir ohne eine wahre Verminderung der Alkalinität des Blutes auf einer Höhe nicht jene Verminderung des CO_2 -Schwellenwertes erhalten würden, welcher zur Hyperpnoe führt, auf welcher die Herabsetzung des Alveolar- CO_2 -Druckes beruht. Das Verhalten der Dissoziationskurve zeigt, wie gering die Verminderung der Alkalinität des arteriellen Blutes im Körper sein muss.

Wenn wir gelegentlich von der Alkalinität des Blutes sprechen, verstehen wir in der Regel die Reaktion darunter, welche bei partiellem Fehlen der im Körper vorherrschenden CO_2 -Menge erhalten wird, da die zur Bestimmung der Reaktion notwendigen Manipulationen *in vitro* gewöhnlich zu dem Verlust einer beträchtlichen Menge von CO_2 durch Diffusion führen, wenn nicht besondere Vorsichtsmassregeln getroffen werden, um das zu verhüten. Die Wirkung der Veränderung der CO_2 -Spannung auf die Reaktion des Blutes ist schön in Höbers Versuchen (76) sowie in den obenerwähnten Versuchen von Hasselbalch und Lundsgaard zu sehen. Die aktuelle Reaktion innerhalb des Körpers kann nur festgestellt werden, wenn man Sorge trägt, die Gegenwart der geeigneten CO_2 -Menge zu sichern, und gerade in diesem Punkt haben sich die letzten Untersuchungen der Dissoziations-

kurven des Oxyhämoglobins im Blute als von ausserordentlichem Wert erwiesen.

Andere Faktoren, welche die Sauerstoffversorgung der Gewebe und die Entfernung der CO_2 daraus tiefgreifend beeinflussen können, sind in Veränderungen der Konzentration der Substanzen, mit denen diese beiden Gase im Blute sich verbinden, zu finden. Unter sonst gleichen Bedingungen würde eine grössere Konzentration dieser Substanzen bedeuten, dass für ein gegebenes Minuten-volumen des Blutstroms die Geschwindigkeit der Sauerstoffversorgung für die Gewebe und die Entfernung der CO_2 aus denselben beschleunigt wird, vorausgesetzt, dass die Bedingungen in den Lungen genügen, um die adäquate Oxydation des Hämoglobins und Entfernung der CO_2 aus dem Blute zu sichern.

Eine Zunahme in der Anzahl der roten Blutkörperchen pro cmm und im Hämoglobinprozentsatz im Blute ist schon lange als eine der Wirkungen des Aufenthalts auf grosser Höhe erkannt worden. Dasselbe Bild ist auch bei kongenitalem Herzleiden, bei chronischer Zyanose und bei chronischer Kohlenoxydvergiftung beobachtet worden. Bei allen diesen Zuständen scheint ein gemeinsamer Faktor für die Veränderungen im Blute verantwortlich zu sein, nämlich eine Verminderung der wirksamen Sauerstoffspannung in dem Blut, welches die Gewebe erreicht (32). Die Konzentration des Hämoglobins scheint funktionell eine Anpassung zu sein, um diesem Gewebssauerstoffmangel zu begegnen, denn es gestattet, dass eine gegebene Sauerstoffmenge aus dem Blut an die Gewebe abgegeben wird, ohne eine so grosse Erniedrigung im Partiär-Sauerstoffdruck, wie es der Fall sein würde, wenn die Konzentration des Hämoglobins geringer wäre, falls die Kreislaufgeschwindigkeit in beiden Fällen identisch ist.

Die Geschwindigkeit des Gastransportes durch den Kreislauf.

Es ist klar, dass die wirksame Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und die Entfernung der CO_2 aus denselben für die Befriedigung der Bedürfnisse des Stoffwechsels schliesslich von der Adäquatheit des Blutstromes durch die Gewebe abhängt, gleichgültig, welche Veränderungen in der Ventilation der Lungen oder in der Geschwindigkeit des Durchtritts der Gase durch die Lungenepithelien eintreten. Die Korrelation des Kreislaufs mit dem variierenden Stoffwechsel des Körpers oder seiner Teile, ist ein viel schwierigeres Problem als das der Lungenventilation. Bei der Besprechung dieser letzteren Frage haben wir es nur mit der Veränderung in der Amplitude oder Geschwindigkeit der Atembewegungen zu tun, aber die variablen Faktoren, welchen wir beim Kreislauf begegnen, sind viel zahlreicher und verwickelter. Ohne auf diesem Gebiete zu verweilen, welches schon von Tigerstedt in

diesen Ergebnissen (Bd. IV, p. 481, 1905. Bd. VI, p. 265, 1907) bearbeitet worden ist, dürfen wir im Lichte der neueren Arbeiten solche allgemeine Eigenschaften des Kreislaufs betrachten, welche unmittelbar etwas mit den im vorliegenden Essay zu besprechenden Fragen zu tun haben.

Die Funktion des Kreislaufs ist die, Substanzen zu und aus den Geweben zu transportieren, und es ist klar, dass die Eignung einer Flüssigkeit, als ein wirksames Transportmittel zu wirken, abhängt von der Fähigkeit der Flüssigkeit, die fraglichen Substanzen zu enthalten, von dem Umfange, bis zu welchem diese Substanzen der Masseneinheit dieser Flüssigkeit beim Passieren der Gewebe entzogen oder zugesetzt werden können, und von der wirklichen Flüssigkeitsmenge, welche imstande ist, die Gewebe in einer Zeiteinheit zu passieren. Die Geschwindigkeit der Sauerstoffversorgung der Gewebe und die Entfernung der CO_2 aus denselben sind Probleme ähnlichen Charakters, wenn wir die Rolle des Kreislaufs betrachten, und wir können uns daher, der Einfachheit halber, auf die Frage der Sauerstoffversorgung beschränken.

Im vorigen Abschnitt ist die Aufmerksamkeit darauf gelenkt worden, dass eine Konzentrations-Steigerung des Hämoglobins im Blute, *ceteris paribus*, die Sauerstoffversorgung der Gewebe fördert. Die Konzentration des Blutes scheint sich jedoch mit der Veränderung der Stoffwechselgeschwindigkeit unter normalen Umständen nicht zu verändern und kann daher unter diesen Umständen für die Geschwindigkeit der Sauerstoffversorgung beiseite gelassen werden.

Ohne die Geschwindigkeit zu verändern, mit welcher das Blut von dem Herzen durch den ganzen Körper getrieben wird, ist es möglich, eine sehr grosse Veränderung in der Blutversorgung eines einzelnen Organes oder eines isolierten Teiles des Körpers durch lokale Gefässerweiterung, verbunden mit kompensatorischer Konstriktion an anderem Ort, zustande zu bringen. Es muss jedoch eine Grenze für diese Anpassung des Kreislaufs an den Stoffwechsel geben. Während heftiger Muskelarbeit, wo die meisten Muskeln im Körper gleichzeitig tätig sind, kann wahrscheinlich eine blosse Neuverteilung des Blutes im ganzen Körper vermittelt der vasomotorischen Veränderungen nicht irgend eine bedeutende Besserung der Sauerstoffversorgung der aktiven Teile herbeiführen.

Es gibt noch einen anderen Faktor, welchem Rechnung getragen werden muss und der, ohne Veränderungen in der Geschwindigkeit des Blutstroms weder lokal oder allgemein notwendig zu machen, die Zellen instand setzt, eine vermehrte Sauerstoffversorgung zu erhalten. Dieser besteht darin, dass die aus irgend einer Bluteinheit bei der Durchströmung der Gewebe verbrauchte Sauerstoffmenge variabel ist. Unter normalen Umständen, bei Ruhe, enthält das Blut in der rechten Hälfte des Herzens ungefähr zwei Drittel oder eher weniger von der Sauerstoffmenge des Blutes in der Aorta. Ein grösserer

Bruchteil kann jedoch verbraucht werden, wenn das Blut durch die Gewebe fliesst (siehe die von Krogh und Lindhard (86) erhaltenen Zahlen, die in einem Falle ergaben, dass ungefähr 73% des im arteriellen Blute enthaltenen Sauerstoffs in den Geweben aufgebraucht wurden), aber die Grenze der Verbrauchsfähigkeit scheint bei 80—85% zu liegen, da Stroganow (120) gefunden hat, dass das Spektrum des Oxyhämoglobins noch im Blute der Vena jugularis in dem Augenblick sichtbar ist, in welchem das Herz bei Asphyxie aufhört zu schlagen, und dieses Spektrum kann nicht nachgewiesen werden, wenn das Verhältnis von Oxyhämoglobin zu reduziertem Hämoglobin geringer ist als 15%. Es scheint daher unwahrscheinlich, dass die Sauerstoffversorgung der Gewebe bis auf mehr als das zwei- oder höchstens zwei und ein halbfache des Ruhewerts bloss durch Veränderung der Ausnutzung des Sauerstoffs, wenn das Blut durch die Gewebe fliesst, erhöht werden kann.

Es bleibt uns daher der Schluss, nachdem wir die oben erwähnten Faktoren zugestanden haben, dass, wenn die Sauerstoffaufnahme, welche wir während schwerer Muskularbeit finden, einen tatsächlich in den Geweben stattfindenden Sauerstoffverbrauch darstellt, das Hauptgewicht bei der Erhaltung der Sauerstoffversorgung auf das Herz gelegt werden muss. Mit anderen Worten muss die allgemeine Kreislaufgeschwindigkeit, d. h. die Geschwindigkeit der Blutabgabe aus dem Herzen in einer Zeiteinheit, sehr stark erhöht sein, denn der Sauerstoffverbrauch kann beim Menschen durch schwere Muskularbeit um das 10fache des Ruhewerts oder sogar höher gesteigert und bei einer trainierten Person längere Zeit auf diesem hohen Werte erhalten werden.

Henderson (59, 61) hat vor kurzem die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass die Bedingungen, welche die diastolische Füllung der Ventrikel bestimmen, auch die Veränderungen des Blutvolumens, welches bei jedem Herzschlag in die Arterien entladen wird, beherrschen und bestimmen. Er betrachtet die diastolische Erschlaffung der Ventrikel als das Hauptelement, welches die normalen Veränderungen im Volumen des arteriellen Stromes bestimmt, denn seine Versuche zeigen, dass, vorausgesetzt, dass venöser Druck und Versorgung reichlich sind, die Volumenkurven (oder die plethysmographischen Aufzeichnungen der Kontraktionen beider Ventrikel) bei allen Schlaggeschwindigkeiten superponierbar sind. Die Volumenkurven der Ventrikel sind bei einer grossen Schlaggeschwindigkeit bloss kürzere Bogen derselben Kontraktions- und Erschlaffungskurven, wie sie während einer langsamen Schlaggeschwindigkeit erhalten werden, wobei der Umfang der Systole durch die Dauer der vorangehenden Diastole bestimmt wird.

Auf der Grundlage dieses Prinzips der Gleichheit des Verhaltens in der Tätigkeit des Herzens ist Henderson der Meinung, dass es möglich ist, die Abgabe des Herzens pro Schlag oder pro Minute bei jeder gegebenen Geschwindigkeit zu berechnen, vorausgesetzt, dass die Erschlaffungskurve bei einer sehr langsamen Schlaggeschwindigkeit (der sogenannte „Vagusschlag“;

bekannt ist. Da die Erschlaffungskurve oder Kurve der Diastole einer Parabel gleicht, folgt aus dieser Annahme, dass, wenn die Schlaggeschwindigkeit zunimmt, das Blutvolumen, welches die Ventrikel pro Minute verlässt, zunimmt, aber in allmählich abnehmendem Umfange, bis bei einer bestimmten Schlaggeschwindigkeit die Abgabe pro Minute maximal ist. Jede weitere Beschleunigung der Geschwindigkeit des Herzschlages würde dann zur Verminderung des Volumens des Blutes, welches das Herz pro Minute verlässt, führen. Hendersons Versuche wurden an anästhesierten Hunden gemacht, aber er scheint die Ansicht zu haben, dass die Resultate im allgemeinen auf den normalen Kreislauf anwendbar sind, und dass die venöse Versorgung des Herzens während der Ruhe im vollen Sinne des Wortes adäquat ist, d. h., dass das Herz am Ende der Diastole bis zu seinem Maximum ausgedehnt ist.

Nach dieser Hypothese muss die Geschwindigkeit des Herzschlages, welche die Dauer der Diastole bestimmt, der massgebende Faktor bei einer Steigerung der das Herz verlassenden Blutmenge sein, wenn der Stoffwechsel erhöht wird. Nach Hendersons Kurven zu urteilen, scheint es unwahrscheinlich, dass die Blutmenge, welche das Herz in einer Zeiteinheit verlässt, um viel mehr als das Doppelte der normalen Menge vermehrt werden kann, gleichgültig, wie rasch das Herz schlägt. Wenn wir daher Hendersons Ansicht ohne Modifikation annehmen, ist es klar, dass wir nicht in der Lage sind, einen Sauerstofftransport nach den Geweben gleich der beobachteten Sauerstoffaufnahme während heftiger Muskelarbeit erklären zu können, selbst wenn wir eine Steigerung in der Ausnutzung des im Blute enthaltenen Sauerstoffs voll zugestehen. Um die Diskrepanz zu erklären, müssen wir daher annehmen, dass die gesamte Sauerstoffaufnahme nicht den wirklichen Sauerstoffverbrauch der Gewebe selbst darstellt, sondern dass eine beträchtliche Oxydation in den Lungen stattfinden muss, in welchem Falle es für das Blut unnötig ist, so viel Sauerstoff nach den Geweben zu führen.

Bohr und Henriques (15) haben den Beweis erbracht, dass unter manchen Umständen ein sehr beträchtlicher Gaswechsel in den Lungen stattfinden kann. Ihre Methode bestand darin, die Blutabgabe aus dem Herzen zu bestimmen, zu welchem Zweck das ganze Blut auf dem Wege der Arteria anonyma durch eine Stromuhr abgeleitet und von da durch die Arteria femoralis nach dem Tier zurückgeführt wurde, und aus dem Unterschied in dem Blutgasgehalt auf der rechten Herzseite und in dem arteriellen Blut zu berechnen, welcher Bruchteil des gesamten Gaswechsels, der gleichzeitig bestimmt wurde, durch die Zunahme im Sauerstoff und Abnahme der CO_2 im arteriellen nach dem Gewebe fließenden Blute dargestellt wird. Ihr Schluss war, dass durchschnittlich ungefähr ein Drittel des gesamten respiratorischen Gaswechsels nicht auf diese Weise dargestellt wird, sondern von Oxydationsprozessen in den Lungen herrührt. Die einzelnen Resultate, welche sie erhielten, waren sehr verschieden, denn in manchen Fällen rührten anscheinend

mehr als 60% des gesamten respiratorischen Gaswechsels von der Oxydation in den Lungen her, und die respiratorischen Quotienten dieses lokalen Oxydationsprozesses zeigten auch ausserordentliche Variationen. Wenn wir jedoch die Resultate so nehmen, wie sie sind, scheint der allgemeine Schluss unter den angewandten besonderen experimentellen Bedingungen berechtigt. Dieser Oxydationsprozess ist viel zu gross, um dem Stoffwechsel der Lungengewebe allein zugeschrieben zu werden, und muss in grossem Umfange der Oxydation der unvollständig oxydierten Gewebsprodukte, welche im venösen Blut nach den Lungen gebracht werden, entsprechen.

Zuntz und Hagemann (133) haben eine ursprünglich von Gréhant und Quinquaud (49) eingeführte Methode angewandt, um die Geschwindigkeit der Blutabgabe aus dem Herzen bei Pferden während der Ruhe und während der Muskelarbeit zu bestimmen. Die Methode besteht darin den respiratorischen Gaswechsel des Tieres zu messen und gleichzeitig den Gasgehalt des arteriellen und venösen Blutes zu bestimmen; der Abfluss aus dem Herzen kann dann auf Grund der Annahme berechnet werden, dass der gesamte respiratorische Gaswechsel ganz durch die Differenz im Gasgehalt des arteriellen und venösen Blutes bestimmt wird.

Die von diesen Forschern erhaltenen mittleren Resultate sind auf Tabelle 18 für Zustände der Ruhe und mässiger Arbeit angegeben. Das Durchschnittsgewicht der benutzten Pferde betrug ungefähr 347,5 kg. Mit eingeschlossen in Tabelle 18 sind einige von Zuntz und Hagemann berechnete Resultate, um den Sachverhalt während sehr schwerer Muskelarbeit darzustellen. Die Basis für diese Berechnungen ist aus dem respiratorischen Gaswechsel, welcher während eines Versuches an einem 444 kg wiegenden Pferd gemacht wurde, abgeleitet (Versuch XCI, Zuntz und Hagemann), bei welchem sich zeigte, dass die Gesamteinnahme von Sauerstoff pro Minute von dem Ruhewert von 1627 ccm während schwerer Muskelarbeit auf 29342 ccm steigt, oder auf den Wert von 66,1 ccm O₂ pro kg pro Minute. Der Sauerstoffverbrauch von 22,94 l pro Minute, der in der Tabelle sich findet, stellt einen Sauerstoffverbrauch von 66,1 ccm pro Minute pro kg bei einem Pferde desselben Gewichts dar, wie jene hatten, welche für die Versuche während der Ruhe und mässiger Arbeit benutzt wurden, und die übrigen Zahlen sind dementsprechend berechnet, indem man die Pulsgeschwindigkeit als 70 pro Minute annahm.

Tabelle 18.

	Ausfluss des Herzens pro Min. in l	Pulsgeschwin- digkeit pro Min.	Ausfluss des Herzens pro Schlag in l	O ₂ -Verbrauch pro Min. in l
Ruhe	29,2	40	0,73	2,03
Mässige Arbeit	53,0	55	0,96	5,01
Strenge Arbeit	245,5	70	3,51	22,94

Nach diesen Zahlen nimmt daher das Volumen des aus dem Herzen ausgestossenen Blutes pro Schlag zu, und im letzten Beispiel in ungeheurem Umfang, trotz der Steigerung in der Pulsgeschwindigkeit: der Ausfluss aus dem Herzen pro Minute ist daher ein gut Teil grösser, als wir nach der Steigerung der Pulsgeschwindigkeit erwarten sollten.

Bohr (11) hat diese Schlüsse von Zuntz und Hagemann kritisiert. Sein Hauptargument ist, dass das maximale Fassungsvermögen des linken Ventrikels des Pferdes weit unter dem Betrag liegt, welchen Zuntz und Hagemann aus ihren Versuchen über übermässige Arbeit ableiteten. Seine eigenen Messungen der Kapazität des Ventrikels führten ihn zu der Annahme, dass 2 Liter die anatomisch maximale Kapazität ist. Auf dieser Zahl als Basis kommt er zu dem Schluss, dass wenigstens 25% des gesamten respiratorischen Gaswechsels während übermässiger Arbeit von den Oxydationsprozessen herrühren müssen, welche in den Lungen stattfinden, und dass dies Verhältnis stark überschritten werden kann, wenn das Fassungsvermögen des Ventrikels weniger als 2 Liter beträgt.

Jedoch unter der Annahme eines grösseren Prozentsatzes von Hämoglobin im Blut und einer grösseren Ausnutzung des Sauerstoffs als in Bohrs Bestimmung, sowie unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Geschwindigkeit der Herzschläge 100 pro Minute beim Pferd während schwerer Muskelarbeit überschreiten kann, ist es nach Zuntz (132) möglich eine Sauerstoffaufnahme von sogar 66,1 ccm pro kg zu erklären, ohne einen Oxydationsprozess in den Lungen annehmen zu müssen. Man braucht auch nicht anzunehmen, dass der Ausfluss aus dem Herzen pro Schlag grösser ist als das anatomisch maximale Fassungsvermögen, wie es von Bohr gefunden wurde, dessen Wert, ziemlich übereinstimmend mit den späteren von M. Müller (101) gemachten Beobachtungen übereinstimmt.

Bei der Untersuchung der von Bohr erhobenen Einwände muss man an ein oder zwei Dinge denken. In den ursprünglich von Bohr und Henriques gemachten Versuchen muss der Blutkreislauf in den Geweben durch das angewandte experimentelle Verfahren ernstlich gehemmt und aller Wahrscheinlichkeit nach die Gewebszellen aus diesem Grunde starkem Sauerstoffmangel unterworfen gewesen sein. Dass irgendwelche rasche Oxydationsprozesse im Blute stattfinden können, scheint durch die Beobachtungen von Pflüger, die oben erwähnt worden sind, festgestellt zu sein, aber die wirkliche, auf diese Weise verbrauchte Sauerstoffmenge ist gering. Es ist jedoch nicht wahrscheinlich, wenn wir nach diesen Versuchen urteilen, dass der von Bohr angenommene Oxydationsgrad während des gewöhnlichen Lebens stattfinden kann, selbst wenn die Abgabe von leicht oxydierbaren Substanzen aus den Geweben durch die Schwere der Muskulararbeit erhöht wird, obgleich es der Fall sein könnte, wenn ein wahrer asphyktischer Zustand in den Geweben besteht. Allgemeine biologische Betrachtungen werden

uns auch zögern lassen, Bohrs Ansicht in toto anzunehmen, denn je grösser die Oxydation in den Lungen ist, um so weniger ergiebig wird die Arbeit in den Muskeln ausgeführt werden. Bohr glaubt, dass der Prozess die Muskeln instand setzt, eine Menge von Arbeit zu verrichten, welche unmöglich sein würde, wenn ihre Tätigkeit durch die ihnen mit dem Blut zugeführte Sauerstoffmenge beschränkt würde. Dies würde heissen, dass der Wirkungsgrad geopfert wird, um die nötige Schnelligkeit der Tätigkeit zu erreichen, aber wenn wir bedenken, dass die genaue Anpassung an die vorliegende Arbeit eine der charakteristischen Eigenschaften des Organismus ist, wird diese Ansicht sehr zweifelhaft.

Offenbar führt daher die Erforschung der Kreislaufgeschwindigkeit während des normalen Lebens, vermittelt Methoden, welche die Bestimmung der Blutgase in sich schliessen, zu Resultaten, welche auf verschiedene Weise berechnet werden können, und solche Methoden können nicht als einwandfrei anerkannt werden. Bornstein (16) hat versucht die Kreislaufgeschwindigkeit zu bestimmen, indem er dieselbe aus der Geschwindigkeit berechnete, mit welcher Stickstoff verloren wird, wenn eine Sauerstoffatmosphäre geatmet wird, und Zuntz, Müller und Markoff (136), indem sie dieselbe aus der Geschwindigkeit berechneten, mit welcher Stickstoffoxydul durch die Lungen absorbiert werden kann.

Die besten Resultate sind jedoch von Krogh und Lindhard (85) erhalten worden, welche unabhängig von Zuntz und seinen Mitarbeitern eine Methode benutzten, welche auf die Geschwindigkeit der Absorption des Stickstoffoxyduls, wenn der partielle Druck des Gases in der Alveolarluft bekannt ist, basiert ist. Da der Löslichkeitskoeffizient des Stickstoffoxyds im Blute von Siebeck (115) bestimmt worden ist, kann die Blutmenge, welche durch die Lungen geflossen sein muss, um das Verschwinden einer gegebenen Menge von Stickstoffoxydul zu erklären, aus der Alveolarluft berechnet werden.

Auf Tabelle 19 sind einige von den Zahlen angegeben, welche von Krogh und Lindhard erhalten wurden, um den allgemeinen Charakter der Resultate zu kennzeichnen; die Versuchsperson wog 59,5 kg.

Tabelle 19.

O ₂ absorbiert in ccm pro Min.	Blutstrom in l pro Min.	Ausnutzung des O ₂ im Prozentsatz der Menge, welche erforderlich ist, um das Blut völlig zu sättigen
301	3,3	52
382	4,7	47
1745	21,2	47 Arbeit 446 kgm pro Min.
1537	17,2	51 " 524 " " "
388	7,6	29
466	8,3	32

Man fand, dass während der Ruhe der Blutstrom stark variierte (2,8—8,7 l pro Minute). Während der Muskelarbeit wurde der Kreislauf stark vermehrt, wobei er ein Maximum von 21,6 l pro Minute erreichte. Die Ausnutzung des Sauerstoffs, wenn das Blut durch die Gewebe fliesst, variierte während der Ruhe zwischen 28 % und 60 % der Menge, welche erforderlich ist um das Blut völlig zu sättigen, und erreichte in einem Versuch die hohe Zahl von 73 % während der Muskelarbeit. Die allgemeine Ähnlichkeit dieser Schlüsse mit jenen, welche von Zuntz und Hagemann erhalten wurden, wird sofort auffallen. Krogh und Lindhard schreiben die grossen Veränderungen in der Blutabgabe aus dem Herzen Veränderungen in der Füllung während der Diastole zu, und sie schliessen, dass während der Ruhe die Versorgung des venösen Blutes fast immer ungenügend sein muss, um die Ventrikel bis zu ihrem Maximum auszudehnen.

Krogh stimmt in einer weiteren Untersuchung dieser Frage (84) vollständig mit Henderson über den fundamentalen Punkt überein, dass der Grad der Ausdehnung des Ventrikels während der Diastole der Faktor ist, welcher die systolische Abgabe des Herzens bestimmt, aber er weicht von ihm in der Annahme ab, dass der venöse Rückfluss nach dem Herzen während der Ruhe nicht im vollen Sinne des Wortes adäquat ist. Wenn eine völlig adäquate Versorgung des Blutes nach der rechten Herzseite erreicht ist, ein Zustand, welchen er in Hendersons Versuch als vollständig verwirklicht ansieht, dann ist die Häufigkeit des Herzschlages, wie Henderson schloss, der Hauptfaktor, welcher das genaue Volumen des Blutstroms bestimmt, aber bis dieser Zustand verwirklicht wird, verursacht jede Steigerung des Venendruckes eine vermehrte Füllung des Herzens während der Diastole und daher eine grössere systolische Entleerung, wobei der Blutaussfluss aus dem Herzen pro Minute tatsächlich unabhängig von der Schlaggeschwindigkeit ist. Diese Erklärung passt ausgezeichnet zu den Tatsachen, denn sie zeigt, wie es für den Kreislauf möglich ist, die grossen Anforderungen, welche an ihn in bezug auf den Transport der Gase während der Zustände stark erhöhten Stoffwechsels gestellt werden, zu erfüllen, ohne dass die Notwendigkeit eintritt, annehmen zu müssen, dass ein ausgedehnter Oxydationsprozess in den Lungen stattfindet. Um eine sogar ausserordentliche Sauerstoffversorgung in den Geweben auf Grund dieser Theorie zu erklären, braucht weder eine übermässige systolische Entleerung noch eine ebensolche Geschwindigkeit des Herzschlages noch eine abnorme Ausnutzung des Sauerstoffs angenommen zu werden.

Daher ist der Hauptvorgang, durch welchen der Transport der Gase durch den Kreislauf geeignet gestaltet wird, um die verschiedenen Bedürfnisse der Gewebe zu versehen, eine Veränderung in der Geschwindigkeit, mit welcher das Blut durch die Gewebe fliesst, da dies der Faktor ist, welcher im höchsten Grade verändert werden kann, entweder lokal durch

geeignete vasomotorische Wirkungen oder allgemein durch Veränderung der Geschwindigkeit, mit welcher das Blut das Herz verlässt. Veränderungen in der Menge von Sauerstoff, welche aus irgend einer Bluteinheit entnommen oder von CO_2 , die einer Bluteinheit bei dem Durchfliessen durch Gewebe zugeführt wird, sind von untergeordneter Bedeutung, weil von der Zeitlänge abhängig, während welcher das Blut in unmittelbarer Berührung mit den Geweben ist.

Wir sollten daher erwarten, wenn dieses Argument richtig ist, dass je kleiner das Tier und je grösser sein relativer Stoffwechsel ist, seine Kreislaufgeschwindigkeit um so grösser sein würde. Leider sind die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Beobachtungen, in welchen der Blutausfluss aus dem Herzen pro Minute bei Tieren von verschiedenen Grössen unter wirklich normalen Bedingungen bestimmt worden ist, nicht genügend, um uns diese Tatsachen mit Sicherheit feststellen zu lassen. Bei den Versuchen von Zuntz und Hagemann am Pferde und bei jenen von Krogh und Lindgard am Menschen, kommt es vor, dass sowohl der Sauerstoffverbrauch pro Kilo Körpergewicht und die Geschwindigkeit des Blutstroms pro Kilo fast identisch bei den beiden Arten während der Versuche waren. Unzureichende Zahlenangaben über die Gewichte der Hunde, welche von Gréhant und Quinquaud benutzt wurden, verhindern uns, genau die Geschwindigkeit des Blutstromes pro Masseneinheit zu bestimmen, obgleich wahrscheinlich dieser Wert höher ist als beim Menschen. In diesem Zusammenhang scheinen jedoch einige Beobachtungen von Miss Buchanan (20) von grosser Bedeutung zu sein. Sie fand, dass bei Vögeln und Säugetieren die Pulsgeschwindigkeit um so grösser war, je kleiner das Tier war. Tatsächlich ist die Pulsgeschwindigkeit annähernd proportional dem relativen Stoffwechsel der verschiedenen Tiere, wenn man die Unterschiede in den relativen Herzgrössen gebührend in Rechnung zieht unter der Annahme, dass ein relativ grösseres Herzgewicht auf einen proportional relativ grösseren systolischen Ausfluss hinweist. Einige von ihren Resultaten sind auf Tabelle 20 angegeben.

Tabelle 20.

	Durchschnitts- gewicht in g	Durchschn. CO_2 -Abgabe pro kg pro Stunde in g	Durchschnittl. Herzgewicht im Prozentsatz zum Körpergewicht	Durchschn. Puls- geschwindig- keit bei Ruhe	Der zu erwar- tende Durch- schnitt beim Ver- gleich mit dem Menschen
Sperling	24	12,2	1,36	800	—
Taube	300	3,4	1,5	185	—
Henne	1500	1,5	0,42	330	—
Maus	25	8,4	0,79	700	732
Meerschweinchen .	300—500	1,8	0,40	300	309
Hund	6000—10000	1,37	0,75	120	128
Mensch	70000	0,6	0,59	70	(70)
Pferd	400000—600000	0,3	0,63	37	34

Wir sind nur zu sehr geneigt, die natürlichen Veränderungen in der Tätigkeit des Herzens und in der Beschaffenheit der Blutgefäße mit der Behauptung abzutun, dass das Herz und die Blutgefäße unter der Herrschaft des Nervensystems stehen. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass die anatomische Abgrenzung der herzbemmenden oder vasomotorischen Zentren und die Beobachtung der Wirkungen, welche nach Durchschneidung oder Reizung des Vagus oder anderer Nerven auftreten, uns nur einen Einblick in bezug auf die Bahnen, durch welche der Kreislauf beeinflusst wird, gewährt, ohne uns den notwendigen Überblick über die wahren Faktoren zu geben, welche den Kreislauf mit dem Stoffwechsel des Körpers in Korrelation bringen. Die fundamentale Frage, welche beantwortet werden muss, ist die Natur des Reizes, welcher die Gehirnzentren veranlasst, geeignete Impulse nach dem Herzen und den Blutgefäßen auszusenden. Ausserdem müssen wir feststellen, ob Herz und Blutgefäße auch direkt, ohne die Intervention des Nervensystems, beeinflusst werden.

Diese Frage der Koordination des Kreislaufs mit den Bedürfnissen des Körpers eröffnet uns, infolge ihrer Kompliziertheit, ein weites Feld für Spekulationen, aber während der letzten Jahre ist ein merklicher Fortschritt erzielt worden. Wenn wir nach den Schlüssen argumentieren, zu welchen man aus der Untersuchung der Regulation der Lungenventilation gekommen ist, müssten wir erwarten, dass ein Produkt der Gewebstätigkeit bei der Regulation des Kreislaufs auch eine Rolle spielen müsste. Neuerliche Beobachtungen auf diesem Gebiet haben sich als sehr fruchtbar erwiesen.

Henderson (59, 60, 61, 63, 65) hat gefunden, dass übermässige Entfernung der CO_2 aus dem Körper durch heftige, künstliche Ventilation der Lungen bei Tieren einen Zustand herbeiführt, welcher sehr dem chirurgischen Shock ähnelt. Wenn sich der Zustand entwickelt, erniedrigt sich der Blutdruck und ist mit zunehmender Geschwindigkeit des Herzschlags verknüpft, wobei der Ausfluss aus dem Herzen pro Minute stark vermindert wird. Er findet, dass dieser mangelhafte Kreislauf primär von der Vernichtung des Venentonus, nicht des arteriellen, herrührt, denn der arterielle Druck wird eine Zeitlang durch Konstriktion der Arteriolen beibehalten, obgleich das Blut in den Venen sogar anfängt zu stagnieren, und selbst wenn der mangelhafte Kreislauf deutlich ist, bleiben die Arterien verengert. Der Venendruck kann durch die Entfernung der CO_2 aus dem Körper veranlasst werden, von dem normalen Wert von 4–5 cm Wasser auf 1–2 cm (62) zu fallen, ein Druck, welcher nicht genügt, um den Ventrikel während der Diastole vollständig auszudehnen, und wenn man es umgekehrt herbeiführt, dass sich CO_2 im Körper ansammelt, kann der Venendruck von 12 auf 15 cm Wasser steigen. Die Bedeutung der Venen-Druckwirkung ist ganz offenbar, denn während der Muskelarbeit wird sie dazu beitragen, die venöse Versorgung des rechten Herzens adäquat zu erhalten, da die Konzentration der CO_2 in dem Blute, welches

die Gewebe verlässt, durch den gesteigerten Stoffwechsel erhöht wird, und die Stagnation des Blutes in den Venen durch den erhöhten venösen Tonus verhindert wird.

Krogh (85) hat vor kurzem eine andere Methode mitgeteilt, durch welche die venöse Rückkehr nach dem Herzen materiell beschleunigt werden kann. Er betrachtet das Pfortadersystem als den grossen Regulator des Druckes in den zentralen Venen, d. h. der Versorgung des Blutes nach dem rechten Herzen. Eine Verminderung des primären Widerstands in diesem System (d. h. eine Erschlaffung der Arteriolen in den Eingeweiden) verursacht, dass die Venae portae erweitert werden, dies führt zu einer Verminderung der Blutmenge für den allgemeinen Kreislauf und daher zu einem Druckabfall in den Zentralvenen und zu einer verminderten Blutversorgung der rechten Herzhälfte. Der arterielle Druck muss daher sinken. Kontraktion der Eingeweidearteriolen führt zu einer Verminderung der Blutversorgung der Pfortader, und ein Teil des in den Portalvenen enthaltenen Blutes wird in den allgemeinen Kreislauf zurückkehren, besonders wenn sich die Portalvenen auch kontrahieren. Der Portaldruck sinkt und der Druck in den zentralen Venen wird steigen, das Resultat ist eine Steigerung des arteriellen Druckes, welche sowohl von vermehrtem Widerstand als von einer Steigerung des Ausflusses aus dem Herzen herrührt.

Diese Annahme Kroghs verleiht den Beobachtungen von Mathison erhöhte Bedeutung. Letzterer hat gezeigt (95), dass Sauerstoffmangel, kleine Prozentsätze von CO_2 und Injektion von schwachen organischen Säuren eine Steigerung des Blutdrucks durch Reizung des vasomotorischen Zentrums verursachen.

Jerusalem und Starling (79) haben gezeigt, dass eine Zunahme in der CO_2 -Spannung des Blutes, welches durch die Koronargefässe zirkuliert, am isolierten Säugetierherzen eine Vergrösserung herbeiführt, welche das systolische und diastolische Volumen beeinflusst. Hohe CO_2 -Drucke erzeugen grössere systolische als diastolische Erweiterung, da der Ausfluss aus dem Herzen vermindert wird. Bei mässigen Spannungen der CO_2 (2—8% einer Atmosphäre) nimmt die Ventrikularabgabe mit einer Erhöhung der CO_2 -Spannung zu.

Unsere Kenntnis in bezug auf die wirklichen Mittel, durch welche im normalen Leben der Kreislauf mit den Bedürfnissen der Gewebe in Korrelation steht, ist gegenwärtig nur gering. Bis zu welchem genauen Umfange die durch die Tätigkeit der Gewebe gebildeten Stoffwechselprodukte als das korrelative Agens funktionieren, ist noch zu bestimmen. Wir befinden uns noch in Unkenntnis über den Umfang, bis zu welchem Grade ein solches verbindendes Agens direkt auf die verschiedenen Punkte des Kreislaufsystems oder indirekt durch das Zentralnervensystem wirken kann. Die relative Bedeutung der chemischen Faktoren und der rein nervösen Reflexe, welche grossenteils zu der genauen Anpassung des Kreislaufs beitragen müssen, ist ein Gegenstand, welcher dringend der Durchforschung bedarf.

Anhang.

Seitdem der obige Essay geschrieben wurde, sind mehrere wichtige Arbeiten erschienen. Hasselbalch (Biochem. Zeitschr. **46**, 403, 1912) hat weitere Untersuchungen angestellt, welche die Annahme sehr stützen, dass der chemische Faktor, welcher das Atemzentrum beeinflusst, tatsächlich die Wasserstoffionenkonzentration im Blute ist. Er findet, dass Kostveränderungen grosse Variationen der Wasserstoffionenkonzentration im Harn zustande bringen und dass der CO_2 -Druck in der Alveolarluft sich im umgekehrten Sinne ändert, da er um so niedriger ist, je höher die Wasserstoffionenkonzentration im Harn ist. Es scheint aus seinen Untersuchungen hervorzugehen, dass der für diese Verminderung des Alveolar- CO_2 -Druckes, d. h. für die vermehrte Tätigkeit des Atemzentrums verantwortliche Faktor in einer geringen Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration im Blute zu finden ist. Wenn wir uns der sehr grossen Empfindlichkeit des Atemzentrums gegen kleine Veränderungen im Alveolar- CO_2 -Druck erinnern, können wir uns eine Vorstellung von der überraschenden Kleinheit der Veränderungen in der Wasserstoffionenkonzentration im Blut machen, die unter gewöhnlichen Umständen deutliche Veränderungen in der Tätigkeit des Atemzentrums zustande bringen. (Siehe Campbell, Douglas, Haldane und Hobson, Journ. Physiol. **46**, 301, 1913.) Nach Hasselbalchs Versuchen scheint es wahrscheinlich, dass die Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration im Harn 25000 mal so gross sein kann als die Grenze, innerhalb welcher die Wasserstoffionenkonzentration des arteriellen Blutes normalerweise während der Ruhe variiert, eine Tatsache, welche zeigt, mit welcher Genauigkeit die Zusammensetzung des Blutes durch die Niere reguliert wird.

Straub (Deutsch. Arch. f. klin. Med. **109**, 223, 1913) hat auch ähnliche Veränderungen in dem Alveolar- CO_2 -Druck als Folge der Kostveränderungen beobachtet. Er findet jedoch, dass derartige Veränderungen nur vorübergehend sind, da der Alveolar- CO_2 -Druck in wenigen Tagen wieder zu seinem normalen Wert zurückkehrt. Dies ist auch bei Fällen von Diabetes der Fall, bei welchen nur ein mässiger Grad von „Azidose“ besteht.

Durig und Zuntz (Skand. Arch. f. Physiol. **29**, 133, 1903) lenken die Aufmerksamkeit darauf, dass der respiratorische Gaswechsel nach Muskelarbeit durch eine Anzahl von Faktoren beeinflusst werden kann, von welchen sie für die wichtigsten halten: 1. die allgemeine oder lokale Steigerung der Körpertemperatur, welche sowohl die Lungenventilation wie den respiratorischen Gaswechsel beeinflusst, 2. den Verbrauch der Reserven an Kohlehydraten während der Arbeit, welche den respiratorischen Quotienten und den Gaswechsel nach der Arbeit beeinflussen, 3. die Bildung von organischen Säuren auf Kosten der anaeroben Prozesse, welche während der Arbeit im

Muskel stattfinden, mit einer nachfolgenden Verminderung des respiratorischen Quotienten nach der Arbeit.

Yandell Henderson und Barringer (Amer. Journ. of Physiol. **31**, 352, 399, 1913) haben die Beziehung des Venendrucks zur Herztätigkeit und den Einfluss der Atembewegungen auf die Geschwindigkeit des Blutstroms untersucht und kommen zu dem Schluss, dass diese Beobachtungen Hendersons ursprüngliche Ansicht stützen, dass während der Muskelarbeit jede Verkürzung der Periode der Diastole notwendigerweise eine Abnahme im Schlagvolumen des Herzens verursacht, sie stehen damit im Gegensatz zu Ansichten von Zuntz und Krogh und auch von Plesch (Zentralbl. f. Physiol. **26**, 89, 1912).
