

XI.

Die elektive Wirkung von Arzneien auf das periphere Nervensystem.

Von

W. E. Dixon und F. Ransom,

Mit 12 Figuren im Text.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	768
Aufnahme von Arzneien oder Giften in die Zelle	769
Chemische Verbindung	770
Art der elektiven Wirkung	772
Curare	773
Nikotin	777
Angriffspunkt	779
Gegenwart von Rezeptoren	780
Antagonismus, Nikotin-Curare.	781
Nervenendigungen im Auge	783
Atropin, Physostigmin, Pilocarpin	783
Degenerationsversuche	784
Angriffspunkt	785
Nervenendigungen im Herzen	785
Muskarin, Pilocarpin, Physostigmin	785
Angriffspunkt	786
Nervenendigungen in glatten Muskeln und Drüsen	787
Atropin, Muskarin, Physostigmin, Pilocarpin	787
Ergotoxin-Adrenalin	787
Rezeptoren	788
Adrenalin	788
Wirkungsort	789
Adrenalin, Ergotoxin	790
Angriffspunkt	790
Rezeptoren, rezeptive Substanz	790
Schlussbemerkungen	792

Literatur.

1. Bernard, Cl., Compt. rend. acad. de sci. 1850. **31**. 533.
2. Köllicker, Virchows Archiv 1856. **10**. 3.
3. Meyer und Ransom, Arch. f. Path. u. Pharm. 1903. **49**. 369.
4. Dixon and Malden, Journ. of Physiol. 1908. **37**. 50.
5. Keith Lucas, Journ. of Physiol. 1908. **37**. 459.
6. Höber, Physikalische Chemie der Zelle. 1911. 3. Aufl. 467.
7. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910. **66**. 305.
8. Overton, Pflügers Arch. 1904. **105**. 176.
9. Meyer, H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. **42**. Siehe auch Meyer und Gottlieb, Exp. Pharmakologie. 1911. 2. Aufl. 92 ff.
10. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.
11. Traube, Biochem. Zeitschr. 1910. **24**. 323 und in vielen Abhandlungen seit 1908.
12. Moore and Roaf, Proc. Roy. Soc. 1906. Ser. B. **77**. 86.
13. Koch and McLean, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1910. **2**. 239.
14. Dixon, Journ. of Physiol. 1904. **32**. 90.
15. Ringer, S., Journ. of Physiol. 1883. **4**. 1886. **7**. 1895. **18**.
16. Locke, Journ. of Physiol. 1895. **18**. 318.
17. Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. **58**. 59.
18. Loewi und Ishizaka, Zentralbl. f. Physiol. 1905. **19**. 593.
19. Meyer, H., Münchn. med. Wochenschr. 1910. **57**. 2276.
20. Januschke, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. **61**. 363.
21. Chiari und Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. **64**. 214 u. 1911. **66**. 110.
22. Chiari und Januschke, Wiener klin. Wochenschr. 1910. **23**. 427.
23. Werschinin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. **66**. 191.
24. Loening, Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 4. u. 5.
25. Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1911. **37**. 5.
26. Höber, loc. cit. 447.
27. Wassermann, v., Berl. klin. Wochenschr. 1898.
28. Widai et Nobécourt, La sem. méd. 1898. 93.
29. Brunner, v., Fortschr. d. Med. 1899. 7.
30. Thoinot et Brouardel, La sem. méd. 1898. 140.
31. Ezyharz und Donath, Zentralbl. f. innere Med. 1900. 32.
32. Meltzer und Langmann, Journ. of med. Research. 1903. **11**. 19.
33. Sano, Pflügers Arch. 1907. **120**. 367 u. 1908. **124**. 369 u. 381.
34. Dixon and Hamill, Journ. of Physiol. 1909. **38**. 314.
35. Koch and Mostrom, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1910. **2**. 265.
36. Baeyer, v., Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1902. **1**. 265.
37. Winterstein, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1902. **1**.
38. Fröhlich, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1903. **3**.
39. Heaton, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **10**. 2. 53.
40. Verworn, Allgem. Physiol. 1909. 5. Aufl. 444.
41. Matthews, Biological studies. Boston 1901.
42. Koch and Pike, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1910. **2**. 245.
43. Elliott, Journ. of Physiol. 1905. **32**. 450.
44. Dale, Biochem. Journ. 1909. **4**. 427.
45. Ehrlich, P., Beitr. z. exp. Path. u. Chemotherap. Leipzig 1909. 108.
46. Langley, Journ. of Physiol. **36**. 347 u. **37**. 165 u. 285.
47. Koch, Journ. of Amer. Chem. Soc. 1909. **31**. 1330.
48. Dixon, Manual of Pharmacology. London 1908. 429.
49. Virchow, Virchows Arch. **1**. 249.
50. Pelikan, Virchows Arch. **11**. 401.
51. Eckhard, Beitr. z. Anat. u. Physiol. **1**. 47.
52. Funke, Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wiss. 1859.

53. Kühne, Müllers Arch. 1860. 477.
54. Derselbe, Über die Wirkung des Pfeilgiftes. Heidelberg 1886.
55. Sachs, Du Bois Reymonds Arch. 1874. 51.
56. Pollitzer, Journ. of Physiol. 1886. 7. 274.
57. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. 58. 265.
58. Langley, Journ. of Physiol. 1906. 33. 374. 1907. 36. 347. 1908. 37. 165. Proc. Roy. Soc. 1906. 78. 170. Journ. of Physiol. 1909. 39. 289.
59. Brodie and Dixon, Journ. of Physiol. 1904. 30. 447.
60. Sokolow, Arch. de Physiol. 1874. 300.
61. Cipollone, Ricerche sull' anatomia normale e patologia delle terminazioni nervose nei muscoli striati. 1905.
62. Hofmann und Bass, Arch. f. d. ges. Physiol. 1908. 125. 137.
63. Langley, Journ. of Physiol. 1909. 37. 504.
64. Huber, Amer. Journ. of Physiol. 1900. 3. 339.
65. Kühne, Verh. d. Naturhist. med. Vereins. Heidelberg 1882. Neue Folge. 3.
66. Herzen et Odier, Arch. internat. d. physiol. 1904. 1. 364.
67. Ruffini e Apáthy, Rivista di patologia nervosa e mentale. 1900.
68. Pflüger, Pflügers Arch. 1906. 112. 1.
69. Keith Lucas, Journ. of Physiol. 1906. 35. 110. u. 1907. 36. 113.
70. Mays, Zeitschr. f. Biol. 1884. 20. 449.
71. Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. 59. 161.
72. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. 63. 177.
73. Edmunds and Roth, Amer. Journ. of Physiol. 23. 28.
74. Harnack und Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876. 5. 401.
75. Pal, Zentralbl. f. Physiol. 1900. 14. 255.
76. Rothberger, Arch. f. Physiol. 1901. 87. 145.
77. Magnus, Pflügers Arch. 1908. 123. 99.
78. Edmunds and Roth, Amer. Journ. of Physiol. 1908. 23. 28.
79. Ulrich, Arch. f. Ophthal. 1888. 28. 255.
80. Placzek, Virchows Arch. 1903. 173. 197.
81. Anderson, Journ. of Physiol. 1905. 33. 161 u. 172.
82. Harnack und Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880. 12.
83. Cushny, Journ. of Physiol. 1910. 41. 244.
84. Marshall, Journ. of Physiol. 1904. 31. 120.
85. Langendorff, Klin. Monatsschr. f. Ang. 1900. 27. 133.
86. Lewandowsky, Sitzber. d. k. preuss. Akad. d. Wiss. Berlin. 1900. 1136.
87. Anderson, Journ. of Physiol. 30. 1905. 157.
88. Bürgi, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1911. 8. 523.
89. Hauckold, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 7.
90. Fröhlich und Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. 62.
91. Schmiedeberg und Koppe, Das Muskarin. Leipzig 1869.
92. Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 20. 92.
93. Pickering, Journ. of Physiol. 14. 449.
94. Gaskell, Journ. of Physiol. 1887. 8. 404.
95. Langley, Journ. of anat. and Physiol. 1875—1876. 10. 190.
96. Winterberg, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1907. 4. 63.
97. Jonescu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. 60. 154.
98. Honda, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. 64. 72.
99. Mac Lean, Biochem. Journ. 1907.
100. Bayliss und Starling, Journ. of Physiol. 1901. 26. 25.
101. Cushny, Journ. of Physiol. 1906. 35. 1.
102. Zilwa, de, Journ. of Physiol. 1901. 27. 210.
103. Röhrig, Virchows Arch. 1879. 76. 1.
104. Langley and Anderson, Journ. of Physiol. 1895. 19. 124.

105. Dixon, Journ. of Physiol. 1903. **30**. 122.
106. Langley, Journ. of Physiol. 1911. **43**. 125.
107. Dale, Journ. of Physiol. 1906. **34**. 163.
108. Cushny, Journ. of Physiol. 1910. **41**. 233.
109. Langley and Anderson, Journ. of Physiol. 1895. **29**. 82.
110. Dieselben, Journ. of Physiol. 1904. **31**. 423.
111. Lewandowsky, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899. 306 u. Zentralbl. f. Physiol. 1900. **14**. 433.
112. Langley, Journ. of Physiol. 1901. **27**. 237.
113. Brodie and Dixon, Journ. of Physiol. 1904. **30**. 491.
114. Elliott, Journ. of Physiol. 1905. **32**. 401.
115. Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 1911. 2. Aufl. 333.
116. Plumier, Journ. de physiol. et de path. 1904.
117. Wiggers, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1909.
118. Halliburton and Dixon, Quarterly Journ. of Physiol. 1910.
119. Elliott, Journ. of Physiol. 1905. **32**. 429.
120. Lewandowsky, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899. 360.
121. Meltzer and Auer, Amer. Journ. of Physiol. 1904. **11**. 36.
122. Loewi, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 8.
123. Asher, Arch. f. d. ges. Physiol. 1910. **136**. 411.
124. Stolz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1904. **37**. 4149.
125. Dakin, Proc. Roy. Soc. 1905. 76 B. 491.
126. Loewi und Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905. **53**. 213.
127. Barger and Dale, Journ. of Physiol. 1910. **41**. 19.
128. Straub, Pflügers Arch. 1907. **119**. 127.
129. Chiari und Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. **66**. 110.
130. Loeb, Biochem. Zeitschr. 1911. **33**. 38.
131. Schwartz, Pflügers Arch. 1911. **138**. 487.
132. Boeke, Anat. Anzeig. 1909. **35**. 193.
133. Derselbe, Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. 1911. **28**. 377.

Durch die Versuche von Cl. Bernard (1) und Köllicker (2), dass Curare die motorischen Nervenendigungen angreift und die sensiblen Enden frei lässt, war eine Richtung gegeben, welcher die Forschung seit der Zeit immer weiter und mit grossem Nutzen gefolgt ist. Ganz besonders haben die Physiologie und die Pharmakologie auf diesem damals angedeuteten Weg unermüdlich weiter gearbeitet. Noch nicht sind wir auf die Höhe gekommen, blicken wir dennoch einmal zurück, auf das, was schon erreicht ist, so können wir wohl zufrieden sein.

Einen solchen Rückblick wollen wir im folgenden werfen und zwar lenken wir unsere Aufmerksamkeit auf das Gebiet der elektiven Beeinflussung der Nervenendigungen. Wir sprechen von elektiver Wirkung, wenn ein Stoff, in die Blutbahn aufgenommen, eine bestimmte Zellgruppe angreift, ohne dass zunächst andere Zellen in Mitleidenschaft gezogen, bzw. nicht in so hohem Grade beeinflusst werden. So z. B. greift Strychnin an bestimmten

Zellen im Reflexbogen des Rückenmarkes an, Morphin wählt die Zellen des Schmerzzentrums aus, Digitalis den Herzmuskel.

Nicht immer aber gelangt ein Stoff direkt vom Blute aus an den Ort seiner Hauptwirkung. Es kommt vor, dass erst eine andere Zellgruppe, die aber selbst keine merkliche Funktionsänderung dabei zeigt, den Stoff aufnimmt, um so ihm die Bahn nach seiner Aktionsstelle frei zu geben. Meyer und Ransom (3) haben bewiesen, dass das Tetanustoxin nicht direkt von der Blutbahn aus dem Zentralnervensystem zugeführt wird, sondern das Gift wird zunächst von den intramuskulären Endigungen der motorischen Nerven elektiv aufgenommen, um dann weiter die Nervenbahn entlang bis zu seinem Aktionsort in den Zellen des Rückenmarkes zu gelangen. Ähnliches gilt für das Diphtheriegift und wahrscheinlich auch für das Alkaloid Colchicin (Dixon [4]). Es wird nun hier nötig sein, kurz die Frage zu erörtern, wie man sich diese elektive Wirkung vorzustellen hat. Sie kann in einer Zustandsänderung einer Plasmahaut bestehen, etwa wie Nernst bei seiner Theorie des Nervenreizes annimmt. Keith Lucas (5) hat z. B. gezeigt, dass man das Verhalten eines Muskels, welcher durch Stromstösse erregt wird, ändern kann, indem man den Muskel mehr oder weniger der Wirkung einer Ca-haltigen physiologischen NaCl-Lösung aussetzt. Höber (6) meint, dass man sich vorstellen kann, dass das Calcium die Membrankolloide stabilisiert, ihnen also das Vermögen erteilt, mehr als sonst in dem Zustand, den sie gerade einnehmen, zu verharren und sich weniger leicht einer Zustandsänderung unterwerfen zu lassen.

Die Bedeutung, welche der Plasmahaut selbst zukommt, ergibt sich aus den Versuchen von O. Warburg (7). Er berichtet, dass ganz geringer Zusatz von Natriumhydroxyd den Sauerstoffverbrauch der befruchteten Seeigelleier mächtig steigert, ohne dass es selbst in das Innere der Zelle eindringt. Auch Overtons (8) Versuche beweisen, dass die Salze auf die Plasmahaut der Muskeln einwirken und so die Muskeleerregbarkeit verändern.

Indem gewisse Stoffe der Chloroform-Alkoholgruppe gemäss ihren Löslichkeitsverhältnissen zu den Plasmahautlipoiden, durch diese hindurch können, werden sie befähigt, auf die Zelllipide, welche mit Eiweiss verbunden zum funktionierenden Protoplasma einer Zelle gehören, einzuwirken. Hierauf beruht ja die von Meyer (9) und Overton (10) aufgestellte Theorie, dass die Lösungsaffinität der Narkotika der Fettreihe zu Fetten, bei gleichzeitig genügender Wasserlöslichkeit für die Aufnahme der Narkotika in die Zellen, massgebend ist. Sie bedingt ihre eigenartige Verteilung in den verschiedenen Körpergeweben. Aus ihr erklärt die physikalisch-chemische Theorie der Narkose auch die Wirkung der Narkotika, indem sie sagt, dass die narkotische Kraft dieser Stoffe durch ihren Teilungskoeffizienten

$\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ ausgedrückt werden kann.

Traube (11) stellte neuerdings eine andere Theorie auf, indem er meinte, dass die Richtung und Geschwindigkeit der Osmose durch die Differenz der Oberflächenspannung, der durch die Membran getrennten Flüssigkeiten, bestimmte sei. Diese Oberflächenspannungsdifferenz wurde als die treibende Kraft der Osmose angesehen. Traube fügt hinzu, dass, wenn eine Membran auf der einen Seite lipoidhaltig ist, auf der anderen nicht, der Oberflächendruck geändert und möglicherweise die Richtung der Osmose umgekehrt wird. Es scheint jedoch zweifelhaft, ob das auffallende Verhältnis, welches Meyer zwischen dem Teilungskoeffizienten und der Wirkungsstärke gewisser Narkotika entdeckte, durch diese Theorie zu erklären ist.

Die Ergebnisse von Moore und Roaf (12), welche fanden, dass Organ-lipoide unter bestimmten Konzentrationsbedingungen durch gewisse Narkotika, wie Chloroform, Alkohol u. a., gefällt werden, helfen uns hier wenig, denn die Konzentrationen in den genannten Versuchen waren viel zu hoch, als dass die Resultate sich auf die Verhältnisse im Tierkörper übertragen liessen.

Es gibt ferner keine Beweise, dass diese indifferenten Hypnotika irgend welche Veränderungen in dem Aggregationszustand des Lecithins oder des Kephalins hervorrufen, welche ein solches Phänomen erklären würden (Koch und Mac Lean [13]).

Dass rein physikalische Zustände bei der Wirkung eines Stoffes auf die lebende Zelle von Bedeutung sein können, zeigt das Beispiel von Kokain. Wenn man Kokain in starker Lösung mit einem Nervenstamm, wie dem Ischiadikus, in Berührung bringt, so werden alle Fasern, afferente und efferente, gelähmt. Benutzt man aber eine verdünntere Lösung, so wird eine Art von Fasern gelähmt, die anderen nicht oder zunächst nicht. So z. B. werden die afferenten Fasern des Vagus nach der Medulla vor den efferenten, hemmenden Fasern nach dem Herzen gelähmt (Fig. 1 und 2) (Dixon [14]). Da die zwei Faserarten nebeneinander liegen, muss das Kokain entweder leichter in die afferenten eindringen können, oder aber es hat für diese eine stärkere, d. h. spezifische Affinität. Der erstere Schluss ist der wahrscheinlichere, denn eine grosse Anzahl der verschiedensten Stoffe wirken in derselben Weise zunächst auf die afferenten Fasern. Sogar mässige Verletzung eines Nerven führt eher zu afferenten als zu efferenten Erscheinungen.

Aus allen diesen Betrachtungen geht hervor, dass sowohl physikalische wie physikochemische und rein chemische Vorgänge einzeln oder zusammen daran mitwirken, wann und wie ein Stoff Einfluss auf eine Zelle gewinnt.

Ehe wir jedoch diesen Teil unserer Abhandlung beschliessen, müssen wir eine Reihe von Beobachtungen erwähnen, die von sehr hoher Bedeutung sind, wenn sie auch eine völlige Erklärung noch nicht gefunden haben. Es handelt sich nämlich um den Einfluss, welchen Ca auf die Zellen, auch die der Nervenendigungen, ausübt.

Sidney Ringer (15) entdeckte, dass die Zuckungen, welche in Froschmuskeln beim Verweilen in reinen NaCl-Lösungen entstehen, durch Zusatz von Ca aufgehoben werden können. Locke (16) fand weiter, dass Muskeln, die in reiner NaCl-Lösung vom Nerv aus unerregbar werden, beim Zusatz von Ca längere Zeit erregbar bleiben.

Später hat dann Overton (l. c.) angegeben, dass durch den Zusatz von Ca oder Sr zu hypertonischen Lösungen von KCl u. a. die sonst eintretende Unerregbarkeit der Froschmuskeln verhindert werden kann.

Fühner (17) fand, dass die Wirkung des Guanidiumions, $C(NH_2)_3$, auf die motorischen Nervenendigungen im Muskel durch Ca und auch durch Mg aufgehoben wird.

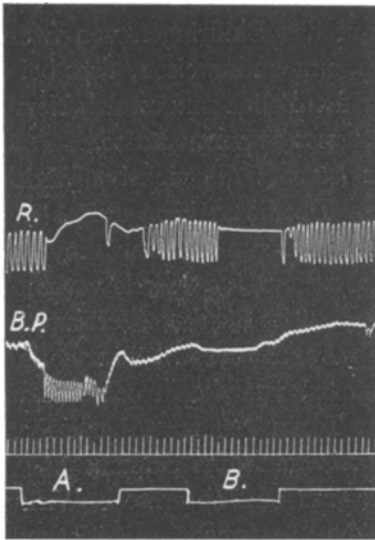


Fig. 1.

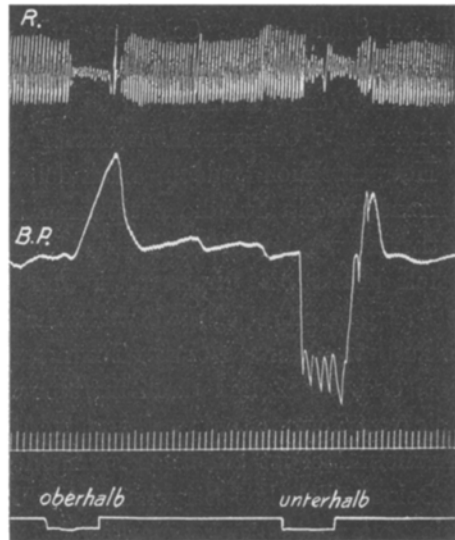


Fig. 2.

Fig. 1. Kaninchen: Äther. Atmung R. Blutdruck B.P. 1 cc d. l. Vagus mit Cocain bepinselt. A-Reiz des peripheren Endes. B-Reiz des zentralen Endes. R. A. 17 cm. Zeit in Sekunden.

Fig. 2. Kaninchen: Äther. R. und B.P. wie Fig. 1. lk. Vagus durchtrennt. 1 cc d. r. Vagus mit Cocain bepinselt. Reizung oberhalb und unterhalb des bepinselten Punktes. R. A. 15 cm. Zeit in Sekunden.

Loewi und Ishizaka (18) berichten, dass das einwertige Ion des synthetischen Muskarins durch Ca neutralisiert wird.

Unter H. Meyer (19) hat Januschke (20) gezeigt, dass die Gesamtvergiftungserscheinungen bei der Oxalsäure-Vergiftung durch Zufuhr von Ca oder Sr aufgehoben werden können.

Chiari und Fröhlich (21) fanden, dass die Erregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen für Adrenalin durch Ca-Entziehung vergrößert wird, dasselbe gilt für Atropin und Pilocarpin.

Chiari und Januschke (22) konnten durch Vorbehandlung mit Calcium Abrin- oder Senfkonjunktivitis auf ein Minimum reduzieren.

Werschinin (23) bemerkte, dass durch Zusatz von Ca zu einer Digitalislösung die systolische Wirkung der Digitalis bei intrakardialer Verabreichung bedeutend vergrößert wird.

Loerning (24) beobachtete, dass Calcium-Streptokokken gegen die bakterizide Wirkung des Serums schützt.

Leo (25) meint, dass die Ca-Ionen als Kondensatoren im Organismus dienen. Ihre Gegenwart ist ja für die Gewinnung des Fibrins und des Kaseins notwendig. Auch Höber (26) fasst die Calciumwirkung als Kolloidverfestigung auf.

Dies sind noch lange nicht alle die Arbeiten, die sich mit der eigentümlichen Stellung des Calciums in bezug auf das Eindringen von Stoffen in die Zelle beschäftigen. Sie genügen jedoch, um zu beweisen, dass bei der Besprechung der Wirkung von Giften etc. an den Zellen und an den Nervenendigungen das Calcium nicht ausser acht gelassen werden dürfte.

Hauptsächlich jedoch behandelt dieser Aufsatz die elektive Wirkung von Arzneimitteln auf die peripheren Nerven. Da die meisten aufgestellten Hypothesen, welche diese elektive Wirkung zu erklären suchen, annehmen, dass sich diese Stoffe direkt mit irgend einem Bestandteil der Zelle verbinden, wird es angebracht sein, die etwa vorhandenen Beweise für diese Vermutungen näher zu betrachten. Bei den Toxinen hat Wassermann (27) zwar definitiv gezeigt, dass die Zellen des Zentralnervensystems, von denen bekannt war, dass sie von Tetanustoxin affiziert werden, das Toxin binden. Aber in bezug auf Arzneimittel ist ein solch stringenter Beweis nicht vorhanden.

Bekanntlich hat Strychnin wie Tetanustoxin eine spezifische Wirkung auf die Zellen des Rückenmarkes. Man hat daher versucht, mit Methoden, ähnlich denen, die Wassermann für Tetanustoxin anwandte, den Beweis zu liefern, dass Strychnin seine spezifische Wirkung offenbart, indem es sich mit Bestandteilen des Rückenmarks verbindet. Widal und Nobécourt (28) zeigten, dass, wenn man zu einer Gehirn-, Leber- oder Nierenemulsion Strychnin hinzufügte und die entstandene Emulsion einem Tiere einspritzte, die Giftigkeit des Strychnins geschwächt wurde. v. Brunner (29) zog denselben Schluss. Thoinot und Brouardel (30) vermengten Strychnin mit Holzkohle, Talkum und Stärke und bemerkten nach der Einspritzung eine Verminderung in der Giftigkeit des Strychnins. Die Versuche von Czyhlarz und Donath (31), die das Fixieren von Strychnin durch die Gewebe beweisen wollen, sind für uns von geringer Bedeutung, da sie mit der Spezifität nichts zu tun haben. Ferner bezweifeln auch Meltzer und Langmann (32) die Gültigkeit der Czyhlarz-Donathschen Schlüsse.

Seitdem hat Sano (33) ähnliche Versuche ausgeführt und gefunden, dass Strychnin durch die weisse Substanz des Rückenmarkes bedeutend

entgiftet wird, die vordere graue Substanz entgiftet weniger und die hintere am wenigsten. Dass Strychnin in eine feste chemische Verbindung mit der Nervensubstanz eintritt, scheint unwahrscheinlich, denn aus einer solchen Emulsion kann man es mit den gewöhnlichen alkaloidlösenden Mitteln leicht herausholen. In dieser Hinsicht verhält es sich ganz anders als Tetanus-toxin. Ferner lassen sich alle die obengenannten Wahrnehmungen auf andere Art leichter erklären. Dixon und Hamill (34) haben gezeigt, dass, wenn man eine tödliche Dosis von Strychnin mit einer Gummilösung oder mit Milch oder sogar mit einer Kreidesuspension vermischt und einem Tier einspritzt, dann eine ebenso deutliche Verminderung der Toxizität beobachtet wird, wie wenn das Gift mit Nervenemulsion gegeben wird. Sie zeigen ferner, dass sich eine Strychnin-Rückenmarksemulsion nur darin von einer reinen Strychninlösung unterscheidet, dass sich die Aufnahme des Giftes etwas verzögert. Die Rückenmarksemulsionen verhalten sich in dieser Beziehung genau so wie andere Organextrakte.

Mit Curare kann man ähnliche Resultate erzielen.

Eine lähmende Dosis Curare mit einer Rückenmarksemulsion vermischt und einem dekapitierten Frosch injiziert, ruft keine Paralyse hervor, nicht weil das Curare gebunden oder vernichtet wäre, denn das Filtrat der Emulsion ist vollgiftig, sondern weil die Resorption verzögert wird. Es gibt keine stichhaltigen Beweise für die Behauptung, dass Strychnin durch eine Rückenmarksemulsion gebunden wird. Es ist gesagt worden, dass die Verbindung des Strychnins mit der Rückenmarksemulsion von sehr losem Charakter ist, so dass die obigen Methoden nicht beweiskräftig sind, worauf man erwidern könnte, dass sie doch für Toxine gelten.

Koch und Mostrum (35) schliessen aus ihren Versuchen, dass das Zentralnervensystem und besonders das Rückenmark, infolge ihres sehr hohen Phosphatidgehaltes, befähigt sind, das Strychnin aus dem Blute herauszuholen, weil Strychnin eine grössere Affinität für Lezithin und Kephalin als für Serumeiweiss hat. Hierbei kommt aber wohl keine chemische Verbindung, sondern nur ein Löslichkeitsverhältnis in Betracht.

Was die Wirkung des Strychnins betrifft, so hat v. Beyer (36) dargelegt, dass Strychnin den Verbrauch des Reservesauerstoffes des Organismus bedingt. Ohne eine solche Aufspeicherung findet keine Wirkung statt. Andererseits muss aber erwähnt werden, dass Forscher wie Zuntz und Winterstein das Vorhandensein von Reservesauerstoff nicht zugeben wollen.

Winterstein (37) zeigte, dass im Zentralnervensystem während der Narkose keine Sauerstoffaufnahme stattfindet. Fröhlich (38) hat dasselbe Verhältnis für die peripheren Nerven dargetan. Andererseits hat Heaton (39) zeigen können, dass der Zerfall der lebendigen Substanz während der Narkose weiter geht. Die Dissimilationsphase des Stoffwechsels wird nicht

gelähmt durch das Narkotikum. Hierzu bemerkt Verworn (40): „Nach allem diesen . . . wird also durch die Narkose der Sauerstoffwechsel der lebendigen Stoffe gelähmt, während die Dissimilationsphase des Stoffwechsels von der Narkose unberührt bleibt.“

Es ist aber wohl möglich, dass die Verhältnisse in der Narkose sich je nach der Dosis des Narkotikums verändern.

Es darf nicht angenommen werden, dass ein Alkaloid sich immer nur dort ansammelt, wo es seine spezifische Wirkung auslöst, obschon es wohl öfters der Fall sein wird. Nikotin z. B., per os oder intravenös gegeben, wirkt in der Hauptsache auf die Nervenzellen, aber Heger und andere haben gezeigt, dass es schnell aus der Blutbahn verschwindet und von der Leber aufgenommen wird, woraus es dann mittelst Destillation wieder zu bekommen ist. Das Tetanustoxin wird nicht nur vom Nervensystem festgehalten, sondern auch in der Leber und Milz fixiert.

Es ist schon öfters versucht worden, eine chemische Verbindung zwischen Gift bzw. Arzneimittel und Zellsubstrat zu demonstrieren, so z. B. meint Matthews (41), dass Kalium sich direkt mit Kolloid so zu verbinden vermag, dass die entstandenen Komplexe als Anion fungieren konnten.

Koch und Pike (42) wollen die grössere Konzentration von Kalium in den Gewebszellen im Verhältnis zur umgebenden Lymphe oder zum Serum dadurch erklären, dass sie eine elektive Affinität des Kaliums für einige Phosphatide, insbesondere Kephalin annehmen.

Die Frage, inwiefern physiologische Aktivität, welche durch Arzneimittel hervorgerufen wird, von einer Verbindung zwischen dem Mittel und dem Zellprotoplasma abhängt, wird weiter unten besprochen.

Unzweifelhaft verbinden sich Arzneimittel im Körper mit organischen Bestandteilen der Zellen und verlieren auf diese Weise ihre spezifische Wirkung, aber die Verbindung ist dann physiologisch inaktiv und dient dazu, die Ausscheidung zu erleichtern.

Die natürlichen Hormone des Körpers scheinen sich etwas anders zu verhalten als die vegetabilischen Alkaloide. Nach Elliott (43) geht eine so minimale Menge wie 0,02 mg Adrenalin unversehrt durch die grossen, sauerstoffreichen Gebiete der Lungengefässe und ist noch fähig auf die systemischen Gefässe kontrahierend einzuwirken. Spritzt man dagegen eine viel grössere Menge in ein systemisches Gefäss, z. B. die Arteria femoralis ein, so hat sie ausserhalb des Femoralisgebietes keine Wirkung. Aus diesen und anderen Beobachtungen glaubt Elliott schliessen zu können, dass das Adrenalin in den Geweben verschwindet, in denen es seine Wirkung ausübt. Sekretin, nach Dixon und Hamill (l. c.), verbindet sich quantitativ mit einem Pankreasstoff und verliert dabei seine eigenen charakteristischen Merkmale. Wenn zu einer Emulsion von Pankreas und Enterokinase Sekretin zugegeben wird, so sieht man die Leistungsfähigkeit der Enzyme bis auf ein Maximum

gesteigert, weitere Zusätze von Sekretin machen gar nichts aus, oder bewirken sogar nur eine Verminderung der Aktivität. Dixon und Elliott schliessen daraus, dass das Sekretin sich in den Pankreaszellen mit den Zymogenen verbindet und so unwirksam wird. Hypophesenextrakt scheint aber dieser Regel nicht zu folgen, denn es wird im Harn ausgeschieden (Dale [44]).

Es wird sich hier empfehlen, kurz die Hypothesen zu erörtern, welche vorgebracht worden sind, um die Wirkungsweise der Arzneimittel zu erklären.

Was nun zunächst die Zelle betrifft, so kann man sich das lebende Protoplasma als ein Riesenmolekül vorstellen, wie Pflüger es tut, oder aber die Zelle als ein koordiniertes System von Fermenten ansehen, in dem die Fermente einzeln oder in Gruppen durch Arzneimittel zu beeinflussen wären.

Ehrlich (45) schreibt: . . . „dass nach meiner Vorstellung auch die Arzneistoffe von bestimmten chemischen Konfigurationen des Protoplasmas gebunden werden. Ich setze damit diesen Vorgang in eine gewisse Analogie zu der Bindung der Toxine und verwandter Eiweisskörper. Doch bestehen andererseits durchgreifende Differenzen.“ Ferner sagt er: „Ich bin nun zu der Anschauung gekommen, dass auch ein Teil der chemischen Substanzen durch Analoga der Rezeptoren aufgenommen wird, die ich im Gegensatz zu den Toxinrezeptoren als Chemorezeptoren bezeichnen möchte.

Langleys (46) Ansichten scheinen ähnlich zu sein, er meint, dass die Gewebe Rezeptoren enthalten, womit sich dann die Arzneistoffe verbinden können; diese Rezeptoren sind vielleicht Seitenketten des Protoplasma-moleküls.

Koch (47) glaubt, dass man in der lebenden Zelle zwei Gruppen von Faktoren in Betracht zu ziehen hat: 1. Chemische Aktivitäten, welche sich in wässrigen Lösungen abspielen, d. h. gegenseitige Beeinflussung von nicht kolloidalen Molekülen untereinander und 2. der Einfluss des kolloidalen Aggregats. Ferner meint Dixon, die physiologische Aktivität in einem Gewebe, als einen durch die Freigabe eines spezifischen Hormons bedingten Vorgang anzusehen. Dixon (48) meint, dass die Arzneistoffe die Wirkung bzw. die Menge dieser Hormone beeinflussen können, etwa wie Katalysatoren, ohne selbst Veränderung erleiden zu müssen.

Ehe wir auf die genaue Betrachtung der elektiven Wirkung der Arzneistoffe an Nervenendigungen eingehen, müssen wir zunächst darauf aufmerksam machen, dass diese Wirkung, wie die meisten Forscher übereinstimmend zugeben, sich entweder an den Nervenendigungen selbst oder am Erfolgsorgan vollzieht. Eine Reizwirkung auf die Nervenendigungen ruft im allgemeinen dieselben Erscheinungen hervor, wie elektrische Erregung der Nerven. Andererseits kann die direkte Wirkung auf das Erfolgsorgan (Muskel, Drüse) verschieden von der des elektrischen Nervenreizes sein. Mittel (Lähmung, Degeneration), welche die Nervenendigungen ausser

Tätigkeit setzen, schliessen damit die mögliche Erregung des Erfolgsorganes nicht aus. Wird das Erfolgsorgan unter Ausschliessung des Nerven erregt, so kann das Resultat einen anderen Typus als nach Nervenirregung haben; ferner entwickelt sich die Wirkung meistens langsamer und bleibt länger bestehen.

Es sind jetzt eine Reihe von Arzneien bekannt, welche die gestreiften Muskeln der Wirbeltiere so beeinflussen, dass der elektrische Reiz des Nerven keine Kontraktion mehr hervorruft.

Wir können Curare als Typus dieser Stoffe ansehen. Bernard stellte die elektive Wirkung des Curare auf die motorischen Nerven fest. Er zeigte beim Frosch, dass nach einer kleinen Menge Curare die Muskeln nicht mehr auf elektrischen Reiz der Nerven antworten, obgleich die Muskeln, wie vorher, auf direkten Reiz reagieren. Er zeigte ferner, dass nach Mengen von Curare, welche ausreichen, um die motorischen Nerven zu lähmen, das Zentralnervensystem, die Nervenstämme und die sensiblen Nerven noch funktionsfähig bleiben. Bernard erkannte die Endigungen der motorischen Nerven als Aktionsort des Curare und war sich wohl bewusst, dass es sich hier um eine elektive Wirkung handelt. Die Arbeit von Bernard wurde dann von Virchow (49), Köl liker (l. c.), Pelikan (50), Eckhard (51), Funke (52), Pflüger u. a. ergänzt.

Bernard stellte sich vor, dass die Wirkung des Curare in der Peripherie der Nerven anfängt, um sich dann allmählich zentralwärts auszubreiten. Auch Köl liker und Kühne (53) glaubten an eine lähmende Wirkung auf die Nervenstämme, obwohl letzterer sich in späteren Arbeiten nicht überzeugen konnte, dass Curare in grossen Dosen die Nervenfasern beeinflusst.

Bis dahin nahm man allgemein an, dass Curare die Nervenendigungen in den quergestreiften Muskeln lähmte. Erst Kühne (54) brachte den Beweis, dass die Tatsachen keine so einfache Erklärung gestatteten. Er arbeitete mit dem *Musculus gracilis* des Frosches und zeigte, dass sich die Reizbarkeit der verschiedenen Teile des Muskels, je nach der Menge der Nervenendigungen ändert: Am leichtesten wird der Muskel von der Stelle aus erregt, wo der Nerv eintritt, von den Teilen des Muskels aus, wo die Nerven fehlen, war eine Kontraktion weniger leicht hervorzurufen. Dieser Unterschied war nun durch Curare nicht beseitigt, also wirkt Curare nicht auf die Nervenendigungen, es sei denn, dass der Unterschied in der Reizbarkeit des Muskels auf Verschiedenheiten in den Muskelzellen beruht. Da im Elektrotonus die Erregbarkeit des Muskels in allen Teilen gleich wird, so schloss Kühne, dass Curare nicht auf die Nervenendigungen wirkt. Trotzdem gibt Kühne zu, dass nach sehr grossen Dosen die Nervenendigungen gelähmt werden können und findet sich darin in Übereinstimmung mit Sachs (55). Kühnes Versuche wurden von Pollitzer (56) bestätigt. In

letzter Zeit hat auch Boehm (57) sich den Angaben von Kühne und Politzer angeschlossen, indem er die Erregbarkeitsunterschiede an verschiedenen Teilen des *M. sartorius*, auch nach hohen Curaredosen, gut nachweisbar fand.

Trotz Kühnes Angaben blieb die alte Auffassung, dass Curare die motorischen Nervenendigungen lähme, bestehen. Allmählich haben sich jedoch Beobachtungen angehäuft, die nicht in Einklang mit der älteren Theorie zu bringen sind.

Langley (58) hat eine Reihe von Abhandlungen veröffentlicht, die sich mit der Wirkung des Nikotins beschäftigen. Nikotin in grossen Gaben lähmt die sog. motorischen Nervenendigungen.

Wenn man einem Huhn 1 mg Nikotin intravenös verabreicht, so werden die Beine steif und verbleiben in diesem Zustand während ungefähr einer halben Stunde (Fig. 3). Nach 10—15 mg Nikotin reagieren die Muskeln nicht mehr auf Reiz der motorischen Nerven, obgleich weitere Gaben von Nikotin immer noch Kontraktionen hervorrufen. Hieraus könnte man vielleicht schliessen, dass Nikotin sowohl auf den Nerv wie auch auf die Muskeln wirkt. Sollte diese Voraussetzung richtig sein, so darf Curare die Nikotinwirkung nicht hemmen bzw.

aufheben. Nun aber hat Langley gezeigt (beim Huhn), dass in bestimmten Mengen Curare die Nikotinkontraktion aufhebt oder vermindert. Aus Fig. 4 ersieht man, dass die Kontraktionen, welche der Gabe von 4 mg Nikotin folgten, durch Verabreichung von 50 mg Curare fast aufgehoben wurden. Es fragt sich nun, ob Curare und Nikotin auf dieselben Zellen wirken? Um hierauf eine Antwort zu erlangen, hat Langley die Degenerationsmethode ange-

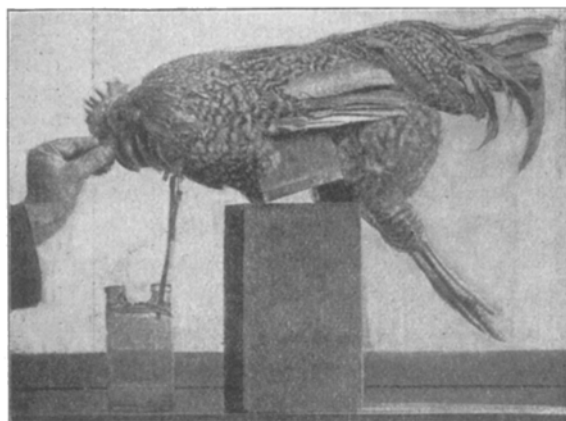
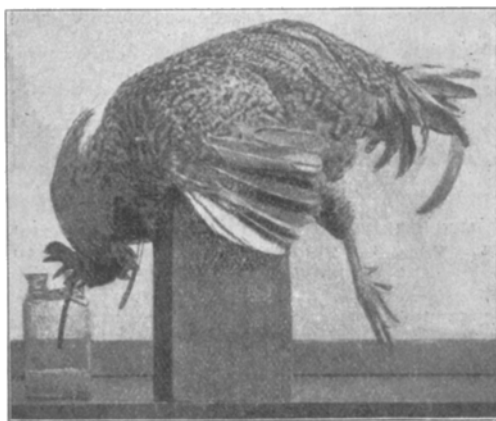


Fig. 3.

Oben = vor der Injektion von Nikotin. Unten = 2 Min. nach der Injektion von 5 mg Nikotin intravenös.

Nach Langley.

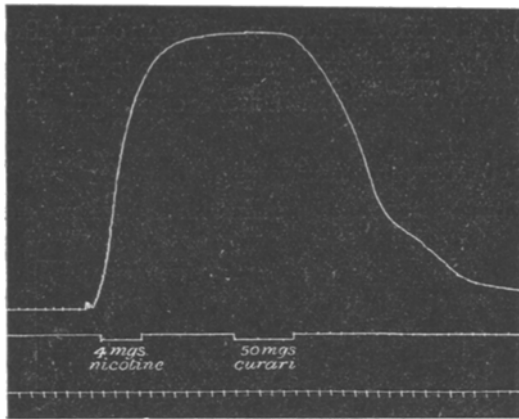


Fig. 4.
Aufhebung der Nikotinkontraktion durch Curare im
M. gastroneurii des Hühners. Zeit 10 Sekunden
Intervallen. Nach Langley.

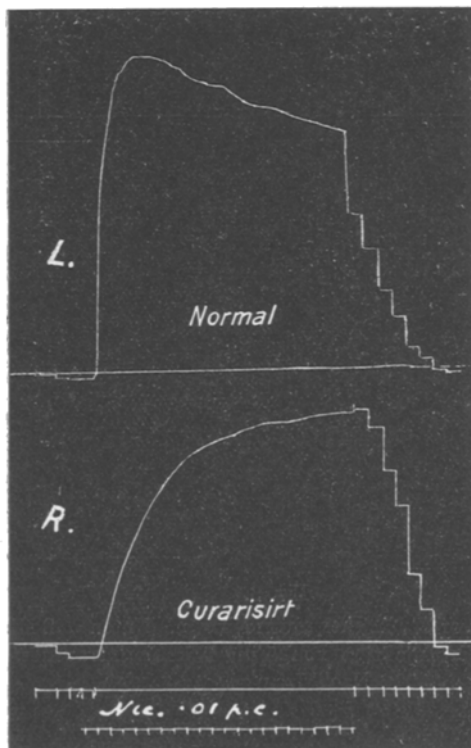


Fig. 5.
Der l. u. d. r. M. rect. abd. vom Frosch in
Ringersche Lösung getan.

Nach 15 Min. d. r. M. in 0,061% Curare
" 30 " " " gewaschen.
" 35 " " " beide Muskeln in 0,01% Nikotin-
lösung. Die Figur zeigt die Nikotinkontraktion
im normalen und im curarisierten Muskel. Nach-
her Kurven in Zwischenräumen bis 15 Stunden.
Nach Langley.

wandt. Er schnitt den betreffen-
den Nerv durch, wartete die
Degeneration desselben ab und
prüfte wieder mit Nikotin und
Curare.

Die Prüfungen fanden nach
6, 8, 27, 38 und 40 Tagen statt.
Die Ergebnisse stimmten überein
mit denen, welche Langley bei
normalen Muskeln gefunden
hatte (Fig. 5). Die Nikotin-
kontraktionen werden durch
Curare vermindert bzw. aufge-
hoben. Hieraus schliesst Lang-
ley, dass Nikotin und auch
Curare nicht auf den Nerv wirken.

Nun haben aber weder Curare
noch Nikotin einen nennenswerten
Einfluss auf die Folgen des direkten
Muskelreizes, also wird schwerlich
die kontraktile Substanz selbst bei
ihrer Wirkung in Betracht kommen.
Langley (46) schlägt einen „Rezep-
tor“ vor, welchen man wohl als
zwischen dem eigentlichen Nerv und
der kontraktile Substanz des Mus-
kels eingeschoben, zu denken hat.
Brodie und Dixon (59), wie auch
Elliott (l. c.) haben die Bezeichnung
„myoneural“ für diesen Punkt ge-
braucht, welcher weder Nerv noch
Muskel ist, aber von Giften bzw.
Arzneien betroffen werden kann.

Betreffs der histologischen Be-
funde bei der Degeneration mag hier
kurz erwähnt sein, dass Sokolow
(60) den degenerierten Nerv des
Froschgastrocnemius untersuchte, so-
wie auch später Cipollone (61),
der im ganzen Sokolow bestätigt.
Er beschreibt die Bildung von sich
tieffärbenden Punkten, die nachträg-
lich verschwinden. Hofmann (62)

fand die Nervenendigungen 40—60 Tage nach dem Durchschneiden des Nervs verschwunden.

Langley (63) fand, dass die Nervenendigungen des *M. sartorius* des Frosches 36 Tage nach dem Durchschneiden keine Farben mehr aufnehmen. Huber (64) untersuchte die degenerierten Nerven bei Kaninchen. Tuckett bei der Taube. Alle diese Ergebnisse deuten an, dass die Nervenendigungen erst in Granula zerfallen, um dann später völlig zu verschwinden.

Bei Säugetieren und Vögeln zeigen die Hypolemmfasern 2 bis 3 Tage nach dem Durchschneiden des Nerven eine Umwandlung in Granula und in 3—6 Tagen verschwinden sie.

Unter dem Einfluss von Curare sollen die Nervenendigungen auch Veränderungen aufweisen. Nach Kühne (65) sollen die Nerven deutlicher zu sehen sein. Herzen und Odier (66) sahen beim Frosch einen Varikosezustand entstehen und behaupten, dass die Granula auch im Achsenzylinder erscheinen. Miura gibt an, dass bei ausgedehnter Curarevergiftung die Hypolemmfasern schrumpfen. Aus all diesem geht hervor, dass die Ortsverhältnisse bei der Wirkung des Curarins auf die komplizierten Gebilde des Nervenendapparates keineswegs feststehen und es bleibe den Anhängern einer Nervenwirkung immer noch, z. B. die ultra-Terminalverzweigungen, als Zufluchtsort frei (Ruffini und Apathy [67]), oder eine Myoneuralsubstanz, welche möglicherweise eine direkte Verbindung zwischen Nerv und Muskel vermittelt (Pflüger [68]).

Keith Lucas (69) hat es unternommen, mit Kettenströmen die verschiedenen Substanzen im *M. sartorius* des Frosches zu differenzieren. Er fand im Beckenende des Muskels, d. h. im nichtinnervierten Teile, eine Substanz (α), welche eine bestimmte Reizbarkeit aufweist; in dem innervierten Teil des Muskels eine zweite Substanz (β), mit einer grösseren Reizbarkeit als α und in dem Nervenstamm des Ischiadikus eine dritte Substanz γ , deren Reizbarkeit zwischen denen von α und β liegt. Die Substanz α ist durch den ganzen Muskel verteilt und ihre Reizbarkeit wird durch Curare nicht beeinflusst. Die Substanz β , welche am leichtesten von allen reizbar ist und im innervierten Teil des Muskels gefunden wird, bleibt noch funktionsfähig, nachdem γ durch Curare gelähmt ist.

Die Substanz γ , welche sich im Nervenstamm befindet, wird nach schwachen Gaben von Curare gelähmt. Endlich durch grössere Mengen von Curare kann auch die Reizbarkeit von β vernichtet werden. Man darf wohl die Substanz β mit der oben erwähnten Myoneuralverbindung vorläufig identifizieren. Nach diesen Ergebnissen müsste man im Nervmuskelsystem die Anwesenheit von drei verschiedenen Zellgruppen annehmen, durch deren jede eine Muskelkontraktion ausgelöst werden kann.

Wir kehren nun zu den Nikotin-Curareversuchen zurück.

Wenn man eine kleine Menge Nikotin auf die enthäuteten Muskeln von *Rana temp.* bringt, so sieht man Zuckungen und tonische Kontrak-

tionen, die bei verschiedenen Muskeln in verschiedener Stärke auftreten und an Sommer- besser als an Winterfröschen ausgebildet sind. Langley erwähnt drei Typen von Nikotinkontraktionen, einen auf den neuralen Teil beschränkten, einen allgemeinen in der Muskelsubstanz verbreiteten und einen Rigor. Mays (70) hatte nämlich gezeigt, dass die Nervenendigungen im *M. sartorius* des Frosches sich hauptsächlich in einem Streifen nahe am Nerveneintritt und in einem zweiten Streifen, ungefähr $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ der Muskelänge vom oberen Ende befinden. Gerade von diesen Stellen aus lässt sich der Muskel am leichtesten reizen und gerade hier hat die lokale Anwendung von ganz kleinen Mengen Nikotin ihre maximale oder einzige Wirkung. Die Reaktion ist eine so empfindliche, dass Langley sogar vorschlägt, sie als Mittel zu gebrauchen, um die Lage der Nervenendigungen in den oberflächlichen Fasern des Muskels zu bestimmen. Beim Anhalten des Kreislaufes oder bei Ermüdung des Muskels werden die Nikotinzuckungen vor der tonischen Kontraktion aufgehoben.

Kühne (l. c.) zeigte, dass, wenn man die eine Hälfte des *M. sartorius* des Frosches curarisiert, man die uncurarisierte Hälfte durch Reizen der curarisierten zur Kontraktion bringen kann. Nun findet Langley (l. c.), dass Reizung der einen Hälfte des normalen Sartoriusmuskels mit Nikotin keine Kontraktion in der anderen Hälfte auslöst und schliesst daraus, dass Nikotin wie Curare die Nervenendigungen im engeren Sinne nicht angreift. Hierher gehört auch Fühners (71) Mitteilung, dass er mit Methylgrün eine typische Curarewirkung erzielte, aber niemals, weder bei Kaninchen noch bei Fröschen, eine Färbung der intramuskulären Nerven zu sehen bekam.

Langley (58) und andere haben ferner Versuche gemacht, indem sie die Muskeln in Nikotinslösungen hinein tauchten. Bei schwächeren Konzentrationen des Nikotins beobachtet man zunächst eine auf die innervierten Teile des Muskels beschränkte Kontraktion, welche sich erst bei längerem Verbleiben in der Lösung auf die nicht innervierten Gegenden ausbreitet und endlich in Starre übergehen kann.

Langley meint, dass diese Bevorzugung des innervierten Teiles, welche nicht auf den Nerv (Degenerationsversuch) und nicht auf die eigentliche kontraktile Substanz (da diese allein weniger empfindlich ist) bezogen werden kann, durch die Gegenwart des Rezeptors bedingt wird.

Stärkere Nikotinslösungen verursachen zunächst eine allgemeine Kontraktion und endlich eine Nikotinstarre, die sich in nichts von der Koffeinstarre unterscheidet.

Wird der Muskel zeitig aus der schwächeren Lösung herausgenommen, so zeigt sich ein mehr oder weniger deutliches Nachlassen der Kontraktion. Wenn ein Muskel nach 2—3 minutenlangem Verbleiben in 0,01 %iger Nikotinslösung herausgenommen, mit Ringerscher Lösung gewaschen und in reine

Ringersche Lösung getan wird, so hält die Kontraktion mehrere Stunden an (ein analoges Verhalten hat Boehm [57] mit Curarin beobachtet). Langley ist geneigt, diesen Vorgang im Sinne einer chemischen Verbindung zu deuten. Es ergibt sich allerdings aus den Tatsachen, dass der Prozess ein reversibler ist, ob aber eine direkte chemische Verbindung oder etwa eine katalysatorische Wirkung oder sonst ein anderer Vorgang stattfindet, darüber lässt sich, wie es scheint, vorläufig nichts Genaueres sagen.

Wenn ein Sartoriusmuskel vor dem Eintauchen in 0,01—0,1%ige Nikotinlösung erst in eine 0,001 %ige Curarelösung getan wird, so entsteht keine Nikotinkontraktion; diese aber folgt gleich, wenn eine etwas stärkere Nikotinlösung benutzt wird. Umgekehrt, wenn eine stärkere Curarinlösung zuerst in Anwendung kommt, so wird auch die Wirkung der stärkeren Nikotinlösung gehemmt.

Boehm (57) fand auch, dass die toxische Nikotinkontraktion beim isolierten *M. sartorius* des Frosches durch vorheriges Eintauchen in 0,1%ige Curarinlösung verhindert wird, aber wenn er erst den ganzen Frosch vollständig curarisierte und nachher den Sartorius präparierte und in Nikotinlösung eintauchte, so trat doch Kontraktion ein. Langley zeigte aber dann, dass der Muskel vom curarisierten Frosch wohl gegen 0,1%iges Nikotin unempfindlich ist, dass aber bei 0,5—1,0%igem Nikotin Kontraktion entsteht. Jedenfalls aber deutet Boehms Versuch darauf hin, dass man bei bestimmten Mengenverhältnissen die elektrische Reizbarkeit der Muskeln vom motorischen Nerv aus durch Curare lähmen kann, ohne die direkte Wirkung des Nikotins auf den Muskel anzutasten.

Im übrigen nimmt nach Boehm (72), der isolierte Gastrocnemius des Frosches aus einer 0,1%igen Curarinlösung schnell das Vielfache des zur maximalen Wirkung erforderlichen Curarin auf, gibt aber in Ringerscher Flüssigkeit das Gift nur sehr langsam und nicht vollständig wieder ab.

Edmunds und Roth (73) wiederholten Langleys Huhnversuch und erzielten etwas abweichende Resultate, indem sie fanden, dass der entnervte Muskel eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen Nikotin zeigte und ferner, dass, sobald der Nerv völlig degeneriert war, die Nikotinkontraktion nicht mehr von Curare beeinflusst wurde. Hierzu wäre zu bemerken, dass eine gesteigerte Empfindlichkeit oft nach Nervendurchschneidung gesehen worden ist. Die mangelhafte Erschlaffung nach Curare ist nach Langley einer Kontraktion des degenerierten Muskels zuzuschreiben.

Es kann also nicht bezweifelt werden, dass zwischen Nikotin und Curare ein gegenseitiger Antagonismus besteht, indem unter bestimmten Mengenverhältnissen eines die Wirkung des anderen aufheben kann. Ob aber Langleys Meinung berechtigt ist, dass die beiden Gifte am selben Punkt (Rezeptor) im Nerv-Muskelendapparat angreifen, bedarf einer weiteren Prüfung.

Aus den oben angeführten Versuchen mit den Antagonisten Nikotin und Curare ist der Schluss gezogen worden, dass beide, das Curare sowohl wie das Nikotin, nicht im eigentlichen Nerv und auch nicht in der kontraktilen Substanz ihren Angriffspunkt haben.

Wir wollen jetzt sehen, zu welchen Schlüssen die Prüfung des Curare gegen einen anderen Antagonisten führt.

Physostigmin ruft bekanntlich in den gestreiften Muskeln von Säugetieren fibrilläre Zuckungen hervor, die nach dem Durchschneiden der motorischen Nerven bestehen bleiben, aber nach Curare verschwinden (Harnack und Witkowski [74]). Diese Lähmung durch Curare lässt sich nun durch Physostigmin beseitigen (Pal [75] und Rothberger [76]). Wir hätten also hier ein gutes Beispiel des sog. gegenseitigen Antagonismus. Magnus (77) hat die Bedingungen dazu näher untersucht. Er schnitt den N. ischiadicus durch und fand nach 7, 14 und 18 Tagen, dass Physostigmin noch immer Zuckungen hervorrief, als er aber nach 27—34 Tagen wieder prüfte, wirkte das Physostigmin nicht mehr. Demgemäss greift Physostigmin im Nerven an. Dann aber muss nach dem obigen Schema auch Curare im Nerven angreifen, ein Schluss, welchem direkt widersprochen wird durch die Ergebnisse des Curare-Nikotinversuches.

Langley (58 J. of P. 39) aber scheint der Meinung zu sein, dass für ein Gift wie Curare sehr wohl mehr als ein Rezeptor vorhanden sein kann. Man braucht nicht zu denken, dass, weil Curare die Wirkung von Nikotin sowohl als die von Physostigmin aufhebt, diese Vorgänge in derselben Zelle bzw. am selben Punkt der Zelle stattfinden müssen.

Rothberger (l. c.) hatte 1901 die antagonistische Wirkung sowohl von Nikotin als Physostigmin gegen Curare beschrieben. Edmunds und Roth (78) untersuchten Curare und Physostigmin beim narkotisierten und atropinisierten Huhn, um so die fibrillären Zuckungen los zu werden. Sie fanden, dass unter diesen Bedingungen 2—5 mg Physostigmin eine langsam einsetzende und etwa 10 Min. lang andauernde Kontraktion der Muskeln verursachte. Die Erschlaffung, welche der Kontraktion nachfolgte, war keine vollständige — die Muskeln blieben etwas verkürzt. Spritzte man während der Kontraktion 5—15 mg Curare ein, so erschlafften die Muskeln sofort, aber nicht völlig, ebenso nach Nervendurchschneiden und Degeneration (24 Stunden bis 53 Tagen) hob Curare die Kontraktion (nicht die Kontraktur) auf. Edmunds und Roth hatten gefunden, dass nach Degeneration des Nerven Nikotinkontraktion nicht durch Curare beseitigt wurde, ein Ergebnis, welches nach den obigen Versuchen nicht auf eine Atrophie des Muskels bezogen werden kann.

Aus alledem geht hervor, dass der genaue Angriffspunkt des Curare noch nicht mit genügender Präzision bestimmt ist. Es lässt sich manches für eine Nervenendigungswirkung sagen, aber umgekehrt ist die Möglich-

keit eines Rezeptors, wie sich Langley vorstellt, keineswegs von der Hand zu weisen. Diese letztere Ansicht findet auch in den Versuchen von Keith Lucas eine gewisse Unterstützung.

Der Vorgang beim Antagonismus lässt sich als eine Massenwirkung betrachten. Man kann sich vorstellen, dass so wie CO aus dem Oxyhämoglobin O vertreiben kann und umgekehrt unter gewissen Mengenverhältnissen O aus dem CO-Hämoglobin CO verdrängt, wobei die normale Leistungsfähigkeit des Hämoglobins herabgesetzt oder wiederhergestellt wird, so Curare das Nikotin oder Nikotin das Curare zu verdrängen vermag. Für Versuche in diesem Sinne würde es aber unumgänglich notwendig sein, mit reinen, womöglich krystallinischen Reagenzien und nicht mit Gemischen von immer variierender Zusammenstellung und Wirkungskraft, wie Curare es ist, zu arbeiten.

Das Auge.

Atropin verursacht bekanntlich Erweiterung der Pupille und zwar durch Lähmung des Sphinkters, wobei dann der Dilator die Pupille erweitert. Die Erweiterung wird durch Reizung des N. oculomotorius nicht beeinflusst, ist also peripheren Ursprungs.

Physostigmin verengt die normale Pupille und diese Wirkung wird durch Atropin aufgehoben. Nach Degeneration des N. oculomotorius aber hat Physostigmin keinen Effekt mehr. Pilokarpin dagegen ruft vor wie nach der Degeneration des Nervus Myose hervor, die durch Atropin aufgehoben wird.

Es ergibt sich daraus, dass Physostigmin im eigentlichen Nerv seinen Angriffspunkt hat. Pilokarpin muss aber peripherer angreifen, etwa an der Myoneuralverbindung, wozu denn das Atropin noch eine stärkere Affinität offenbart, indem es die Pilokarpin-Pupillenverengung in eine Pupillenerweiterung verwandelt.

Auf die kontraktile Substanz selbst erstreckt sich, wie es scheint, die Wirkung des Atropins nicht. Die Kontraktionsfähigkeit wird nicht verloren, denn die direkte Reizung der Iris ruft noch nach Atropin in den meisten Fällen Verengung der Pupille hervor. Ferner bemerkte Ulrich (79), dass die während 14 Tage vor dem Tode atropinisierte Iris nach dem Tode Pupillenverengung zeigte. Auch Placzek (80) und Anderson (81) machten hiermit übereinstimmende Beobachtungen.

Es muss noch über die Wirkung des Physostigmins hervorgehoben werden, dass verschiedene Forscher dieselbe nicht als eine unmittelbare Erregung, sondern als eine Erregbarkeitssteigerung ansehen. Dies wird aus der Erniedrigung der Reizschwellenwerte der Nerven nach Physostigmin,

sowie aus der Tatsache, dass Physostigmin unter Umständen ohne nachfolgenden Reiz keine fördernde Wirkung auszuüben vermag, gefolgert.

Nachdem die Physostigminwirkung abgeklungen ist, bleiben die Iris und der M. ciliaris eine Zeitlang in einem Zustand der Übererregbarkeit. Dagegen nach Pilocarpin folgt auf den Reizzustand eine Lähmung, die Pupille wird weiter als normal (Harnack und Meyer [82]), und die Akkommodation bleibt erschwert, indem der Nahpunkt hinausrückt.

Cushny (83) meint, dass die grössere Erregbarkeit des Vagus und der Chorda nach Physostigmin eine niedrigere Phase der Reizwirkung ist. In empfindlicheren Organen oder unter günstigeren Bedingungen kann eine

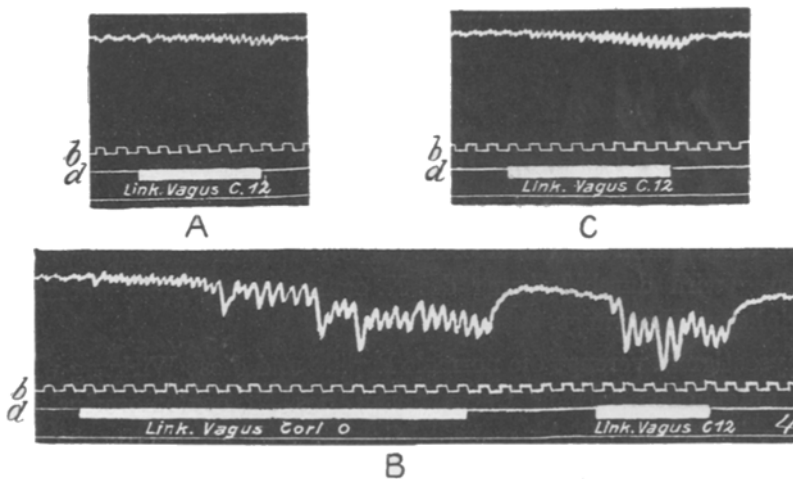


Fig. 6.

Kaninchen. Chloroform. Beide Vagi durchtrennt. b = Zeit in Sekunden. d = Vagusreiz. Zwischen A und B ein Zwischenraum von 6 Sekunden. Zwischen B und C ein Zwischenraum von $2\frac{1}{4}$ Minuten. Nach Marshall.

wahrnehmbare Reizerscheinung eintreten. In dieser Beziehung ist es bemerkenswert, dass Physostigmin weder die Erregbarkeit noch die Leitfähigkeit des N. oculomotorius oder des Ganglion ciliare erhöht. Ferner hat Anderson (l. c.) gezeigt, dass mehrere Wochen oder Monate nach Ausrottung des Ganglion ciliare und Entfernung der Ziliarnerven der entnervte Sphinkter auf Physostigmin wieder zu reagieren anfängt, obgleich der Lichtreflex noch fehlt und Reizung der Ziliarnerven ohne Effekt bleibt. Nach kleineren Mengen von Pilocarpin kann man auch eine gesteigerte Erregbarkeit zu sehen bekommen, wie auch nach 2—3 maligem Reiz eines Nervs mit einem schwachen Strom meistens der Reizeffekt grösser wird (Marshall [84] Fig. 6).

Nach Durchtrennung eines N. oculomotorius fand Anderson, dass Pilocarpin die Pupille der gelähmten Iris stärker verengte als die andere, Physo-

stigmin dagegen auf die gesunde Iris am stärksten wirkte. Nach beiden Mitteln jedoch bleibt die gelähmte Iris länger kontrahiert als die ungelähmte. Bei unvollständiger Regeneration des N. oculomotorius rief Physostigmin den sonst nicht bemerkbaren Lichtreflex hervor. Pilokarpin hatte diese Wirkung nicht.

Bei der Schlussfolgerung aus diesen Tatsachen darf ferner das Zentralnervensystem nicht ausser acht gelassen werden. Die Zellen des Nerv-Muskelendapparates stehen im Auge, wie auch sonst, unter dem Einfluss des Zentralnervensystems und werden z. B. durch Trennung von diesem in ihrer chemischen bzw. physiko-chemischen Zusammensetzung geändert. Langendorff (85) fand, dass unter gewissen Bedingungen, nach Ausrottung eines Ganglion sup. cerv. die Pupille des zugehörigen Auges weiter als die andere wurde. Lewandowsky (86) schob diese scheinbare Paradoxie einer gesteigerten Reizbarkeit des Muskels zu. Anderson (87) sah ein analoges Verhalten nach Exstirpation des Ganglion ciliare und Reizung der Iris, indem die Pupille auf der operierten Seite kleiner als die andere wurde, auch er meinte, dass das Paradoxe auf gesteigerter Reizbarkeit beruht; (siehe auch Loewi.) Etwas Ähnliches ist es wohl, wenn Pilokarpin (Anderson) nach Durchschneidung oder Degeneration des N. oculomotorius die Pupille der gelähmten Seite stärker und auf längere Zeit verengt als die andere. Worin unter diesen Bedingungen die Veränderung in den Zellen besteht, wissen wir nicht. Der ganze Vorgang der gesteigerten Reizbarkeit erinnert an den Synergismus, d. h. der gegenseitigen Verstärkung zweier Arzneien (Bürgi [88] und seine Schüler), wie z. B. Urethan-Skopolamin (Hauckold [89]) oder Adrenalin-Kokain (Fröhlich und Loewi [90]), denn auch hier handelt es sich um eine erhöhte Empfindlichkeit. Dies alles mahnt zur Vorsicht, wenn man aus dem Antagonismus Schlüsse in bezug auf Wirkungsort ziehen will. Trotzdem dürfen wir vielleicht annehmen, dass das Atropin sowie das Pilokarpin zwischen dem Nerven und der eigentlichen kontraktile Substanz, d. h. in den Zellen (ob in denselben oder in benachbarten Zellen muss einstweilen dahingestellt bleiben) der hypothetischen Myoneuralverbindung angreifen, dagegen findet Physostigmin im eigentlichen Nervenapparat seinen Wirkungsort. Näheres wissen wir nicht, nur ist es wahrscheinlich, dass die Umstände, welche die Wirkung des Atropins auf die Iris ermöglichen, ähnlich sind mit denen, die seine analoge Wirkung im Herzen bedingen, und dasselbe wird auch bei Pilokarpin und Physostigmin der Fall sein.

Muskarin wirkt auf das Herz geradeso wie eine Vagusreizung und Schmiedeberg (91) und Koppe meinten, dass es die hemmenden Ganglienzellen im Herzen erregt. In dieser Annahme wurden sie von Kobert (92) unterstützt, der beobachtet hatte, dass eine Menge Muskarin, auf den Sinus gebracht, das Herz zum Stillstand brachte, auf den isolierten Ventrikel keine Wirkung ausübte. Kobert fand auch, dass Muskarin die Herzen von

Embryonen, als sie eben anfangen zu schlagen, gar nicht beeinflusste und hierin stimmte ihm Pickering (93) bei.

Als Gaskell (94) mittelst Muskarin das Schildkrötenherz zum Stillstand brachte, konnte er im Vorhof keinen elektrischen Vorgang wahrnehmen, welcher auf Reiz der Hemmungsnerven gedeutet hätte. Hieraus schloss er, dass Muskarin nicht durch Reizung des Hemmungs- sondern durch Lähmung des motorischen Mechanismus wirkte.

Im allgemeinen glaubt man, dass Pilokarpin, Physostigmin und Muskarin die Vagusendigungen im Herzen reizen.

Langley (95) hat beim Frosch und Marshall (l. c.) bei Säugetieren gezeigt, dass kleine Gaben von Pilokarpin die Erregbarkeit des N. vagus erhöhen, grosse Gaben dagegen lähmen.

Wird der Nerv zunächst durch den faradischen Strom ermüdet, so wirkt nachher Pilokarpin weniger intensiv als beim unermüdeten Herzen. Die Wirkung von Pilokarpin nach Apocodein zeigt Fig. 7.

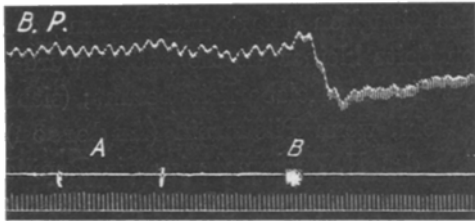


Fig 7.

Kaninchen. Vorherige Injektion von 5 cc 1% Apocodeinlösung. BP = Blutdruck R. A. 5 cm. Bei A Reizung des l. Vagus. Bei B 1 cc 0,5 % Pilocarpinlösung.

Nach einer mässigen elektrischen Reizung des Vagus wirkt eine kleine Menge Pilokarpin stärker als sonst (Marshall [l. c.]). Frösche reagieren nach einer Einspritzung von Physostigmin stärker als vorher auf einen elektrischen Reiz (Harnack und Witkowski [l. c.]). Die Erregbarkeit des Vagus auf chemischen

(Nikotin) sowohl wie elektrischen Reiz wird durch Physostigmin erhöht (Winterberg [96]).

Die Frage, ob eine submaximale Muskarinwirkung durch Reizung des Vagus zu einer maximalen gemacht werden kann, wird von Jonescu (97) geleugnet, von Honda (98) aber bejaht.

Im Frühling ist es oft schwer beim Frosch eine ausgesprochene Herzlähmung durch elektrischen Vagusreiz zu erzielen und zur selben Zeit wirken auch Pilokarpin und Muskarin nicht so deutlich wie sonst. Dasselbe gilt auch für Aale und Eidechsen (Mac Lean [99]).

Nikotin lähmt den Vagus beim Froschherzen, aber das Hemmungsnervon muss noch unangetastet sein, denn beim Reizen des Sinus venosus steht das Herz. Auch Pilokarpin und Muskarin wirken noch, nachdem die Ganglienzellen durch Nikotin gelähmt worden sind, aber nach Atropin sind alle beide ohne Effekt.

Die Degenerationsmethode ist natürlich beim Herzen nicht anwendbar wegen der entrakardialen Vagusganglien. Wir dürfen aber wohl aus den

Tatsachen schliessen, dass Pilokarpin, Muskarin und Atropin mehr nach der Peripherie zu (etwa in der Myoneuralverbindung) wirken als das Nikotin. Diese Meinung wird auch durch Gaskells Versuche (s. oben) bestärkt.

Die Wirkung von Muskarin, Physostigmin, Pilokarpin und Colchicin auf glatte Muskeln und Drüsen wird durch Atropin aufgehoben, dabei bleiben aber die betreffenden Organe selbst durch direkten Reiz erregbar. Hieraus schliesst man, dass jene Stoffe, die Erfolgsorgane (d. h. hier Drüsenzellen oder kontraktile Substanz) nicht treffen. Andererseits ist aber nicht bewiesen, dass Pilokarpin, Atropin usw. denselben Angriffspunkt haben. Es ist schon oben hervorgehoben worden, dass die Wirkungen von Pilokarpin und Physostigmin auf den Sphinkter der Iris verschieden sind. Colchicin reizt die „Vagusendigungen“ im Darm, lässt aber Herz, Drüsen und Gefässe fast unberührt (Dixon and Malden [l. c.]). Trotzdem werden alle diese Effekte von Atropin aufgehoben. Aber Atropin versperrt in diesen Fällen nicht immer den Weg vom Zentrum zum Erfolgsorgan. So haben Bayliss und Starling (100) gezeigt, dass die Reizung der motorischen Darmnerven auch nach Atropin effektiv ist, und Analoges gilt für Colchicin (Dixon and Malden). Cushny (101) fand, dass die heftige Erregung, welche Pilokarpin im Darm auslöst, durch Atropin aufgehoben wird, ohne dass die Leitung durch den Nerv nach dem Erfolgsorgan unterbrochen würde. De Zilwa (102) beobachtete unter Atropin eine deutliche Tonussteigerung des *M. retract. pen.*, welche durch Atropin aufgehoben wurde, aber auch nach dem Atropin konnte der Muskel durch den Nerv gereizt werden. Die heftigen Kontraktionen, welche Pilokarpin im Kaninchenuterus hervorruft, werden durch Atropin gehemmt, ohne dass die Reizung des *N. hypogastr.* erfolglos würde (Cushny [l. c.], Röhrig [103]). Auch Langley und Anderson (104) haben gefunden, dass Atropin die Übertragung eines Reizes durch den motorischen Nerv auf den Uterus nicht verhindert. Atropin hebt die Vasomotorenkonstriktion nach Pilokarpin auf, ohne den *N. splanchnicus* zu lähmen (Dixon [105]) und Analoges gilt auch für die Blase (Langley [106]).

Es ist von Dale (107) gezeigt worden, dass Ergotoxin dort lähmt, wo Adrenalin reizt. Wo der Sympathikus Hemmungsnerv ist (Magen, Darm, Gallenblase) wirkt Ergotoxin nicht auf ihn, und die Wirkung von Adrenalin wird nicht beeinflusst. Wo der Sympathikus ein fördernder Nerv ist (Herz, Dilator der Iris, *retract. pen. pilo-motor. M.* usw.), wird die Wirkung von elektrischen Reizen und von Adrenalin durch Ergotoxin verhindert. An den Stellen wo der Sympathikus fördernde sowohl als hemmende Fasern führt, wählt Ergotoxin die fördernden zur Lähmung aus und lässt die hemmenden unberührt. Cushny (108) berichtet, dass die erregende Wirkung von Pilokarpin wie auch von Adrenalin und von elektrischer Reizung der Nerven auf den trächtigen Uterus durch Ergotoxin verhindert wird, aber auf

die hemmende Wirkung des Pilokarpins auf den Uterus hat Ergotoxin keinen Einfluss.

Auf den Uterus wirken Pilokarpin und Adrenalin hemmend oder fördernd, je nach dem Zustande des Organs, sie unterscheiden sich nur dadurch voneinander, dass Pilokarpin von Atropin antagonisiert wird, Adrenalin aber nicht. Der Grad der Kontraktion oder Hemmung, welche Pilokarpin im Uterus hervorruft, ändert sich parallel mit der Wirkung von elektrischen Reizen des Nerven und diese Tatsache scheint allerdings darauf hinzudeuten, dass Pilokarpin seinen Angriffspunkt auf dem Wege des Nervenimpulses findet. Cushny (108) jedoch schlägt vor, für Atropin und Pilokarpin Rezeptoren anzunehmen, die nicht direkt in der Leitungsbahn des Nervs liegen, für Adrenalin und Ergotoxin dagegen solche, die auf der direkten Bahn ihren Sitz haben. In dieser Beziehung mag erwähnt sein, dass Langley und Anderson (109) gezeigt haben, dass Atropin unter normalen Bedingungen den vesikomotorischen Nerv nicht lähmt, sondern den Reizeffekt vermindert. Wie schon oben erwähnt wurde, hat Degeneration der Nervenfasern auf die Wirkung von Atropin und Pilokarpin keinen Effekt, es sei denn, dass sie etwas intensiver wirken als vorher. Sechs Wochen nach Entfernung eines Teiles des N. ischiadicus und vor der Regeneration rief Pilokarpin an der Katzenpfote reichlich Sekretion hervor (Langley und Anderson [110]). Bis zu drei Monaten nach Durchtrennung der Vasomotoren konnten Brodie und Dixon (l. c.) mit Pilokarpin Vasokonstriktion erreichen.

Adrenalin.

Als erster hat Lewandowsky (111) darauf aufmerksam gemacht, dass Nebennierenextrakt wie Reizung des Sympathikus wirkt. Bald darauf dehnte Langley (112) diese Gleichheit auf den sympathischen Teil seines autonomen Systems aus. Brodie und Dixon (113) stellten eine Tafel zusammen, in welcher sie zeigten, dass Adrenalin alle von ihnen untersuchten Gewebe, wie Reizung des Sympathikus, beeinflusste. Schliesslich stellte Elliott (114) fest, dass Adrenalin überall wie Reizung des Sympathikus wirkt. Wo der Sympathikus hemmt, bewirkt auch Adrenalin Hemmung; wo der Sympathikus fördernd ist, da ist es auch Adrenalin. Von dieser Regel gibt es eine einzige Ausnahme, die Schweißdrüsen, die, obwohl vom Sympathikus innerviert, doch nicht auf Adrenalin reagieren, sondern von Pilokarpin usw. gereizt werden, sich also wie autonom innervierte Organe verhalten (Meyer und Gottlieb [115]).

Späterhin ist dann gefunden worden, dass die Wirkung des Adrenalins mit der Dichtigkeit der sympathischen Nervenversorgung wechselt. So z. B.

verursacht Adrenalin fast totale Blässe des Uterus, viel weniger der Blase; die Arterien des Splanchnikusgebietes werden besonders von Adrenalin verengt. Die Möglichkeit, durch Reizung des Sympathikus die Lungengefäße zu kontrahieren, wird sehr bezweifelt: Brodie und Dixon (l.c.) konnten, als sie die Lungengefäße eines Hundes mit Adrenalinlösung durchströmen liessen, keine Kontraktion beobachten. Allerdings glaubten Plumier (116) und auch Wiggers (117), in ähnlichen Versuchen, aber mit sehr grossen Gaben von Adrenalin, eine unbedeutende Konstriktion gesehen zu haben. Die Gehirngefäße können nicht durch Nervenreiz verengt werden und dementsprechend konnten Halliburton und Dixon (118) in den isolierten Gefäßen mit Adrenalin keine Kontraktion erreichen. Als Wiggers dieselben Gefäße in situ mit Adrenalinlösung durchströmen liess, meinte er jedoch eine kleine Konstriktion wahrgenommen zu haben.

Ein weiterer Beweis für den engen Zusammenhang zwischen dem Sympathikus und Adrenalin liefert Apokodein. Wenn man mit diesem Alkaloid

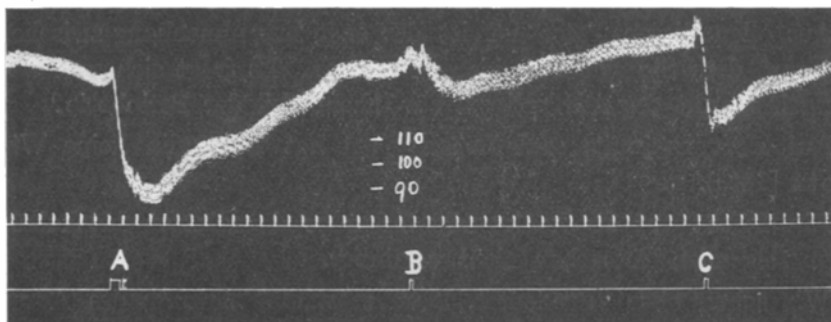


Fig. 8.

Katze dekapiert. Vorher 5 mg Ergotoxin intravenös. Zeit in 10 Sekunden.

A 0.05 mg Adrenalin	} intravenös.
B 2 mg p-Hydroxyphenylathylamin	
C 2 cc $\frac{n}{10}$ esoamylin hydrochl.	

die vasomotorischen Nerven lähmt, so wirkt Adrenalin nicht mehr oder verursacht eine Dilatation, obgleich sich die kontraktile Substanz selbst auf direkten Reiz sich kontrahiert.

Wie oben erwähnt wurde, wählt Ergotoxin aus den Nervenendigungen des sympathischen Systems die fördernden heraus und lähmt diese, lässt aber die hemmenden unbeeinflusst, die dann durch Adrenalin angegriffen werden (Fig. 8).

Aus der folgenden Tafel kann man die Wirkung von Adrenalin und von Reizen des Sympathikus vor und nach Ergotoxin ansehen.

F = fördernd, H = hemmend. Organ	Reizen des Sympathikus oder Adrenalin	
	Vor Ergotoxin	Nach Ergotoxin
Arteriolen	F	H
Herz	F	—
Milz	F	H
Sphincter ileo-colic.	F	—
Sphincter ani inter.	F	H
Fundus der Blase (Frettchen)	F	H
M. pilo-motor.	F	—
Dilatator iridis	F	—
Uterus (nichtträchtig)	F oder H	H
Uterus (trächtig)	F	H
Retract. pen.	F	—
Mägen	H	H
Dünndarm	H	H
Dickdarm	H	H
Gallenblase	H	H
Fundus der Blase (Katze)	H	H
Blase-Harnröhre	H	—

(Nach Dale).

Aus allen diesen Tatsachen ist der enge Zusammenhang zwischen Adrenalin und dem Sympathikus klar zu ersehen. Es fragt sich nun wo liegt der Angriffspunkt des Adrenalins, in welchem Teil der Peripherie?

Auf Nervenstämme und Drüsenzellen hat Adrenalin keine Wirkung (Elliott [119]).

Ein Effekt auf die kontraktile Substanz der glatten Muskulatur ist mit den folgenden Tatsachen nicht vereinbar.

Wie schon oben angedeutet, kann man die Wirkung des Adrenalins entweder zum Teil hemmen, durch Ergotoxin, oder gänzlich, mit Apokodein, in beiden Fällen bleibt die Muskelsubstanz auf direkten Reiz erregbar. Die Blase des Frettchens kontrahiert sich unter normalen Bedingungen, sowohl wenn der Sympathikus als wenn die Sakralnerven gereizt werden. Nach Ergotoxin verursacht Sympathikusreiz wie auch Adrenalin Hemmung (Fig. 9). Trotzdem muss die kontraktile Substanz noch normal sein, denn Reizung der Sakralnerven wirkt kontrahierend wie im Anfang.

Die Wirkung von Adrenalin wird durch die Innervation des betreffenden Organes bedingt; ist der Sympathikus ein Hemmungsnerv, wie z. B. im Darm, so hemmt Adrenalin, wirkt dagegen der Sympathikus fördernd, wie beim trächtigen Uterus, so wirkt auch Adrenalin fördernd. Die meisten Arterien werden von Adrenalin verengt, nur die Kranzgefäße nicht, diese werden erweitert; wir haben aber keinen Grund, anzunehmen, dass die Muskulatur der Kranzgefäße verschieden ist von der der anderen Arterien. Die Blase der Katze erhält motorische Fasern von den Sakralnerven und hemmende vom Sympathikus; solche hemmende Fasern sind eine Spezialität der Katzen.

Bei seinen vielen Versuchen mit Katzen fand nun Elliott zwei Tiere, bei denen Reizung des Sympathikus die Blasenbewegungen nicht hemmte, und Adrenalin unwirksam war. Eine nähere Nachprüfung ergab, dass die Sympathikusfasern nach der Blase in beiden Fällen fehlten.

Es fehlt noch, zu erfahren, inwiefern die Wirkung von Adrenalin durch Degeneration des Sympathikus beeinflusst wird.

Lewandowsky (120) zeigte, dass drei Wochen nach Ausrottung des Ganglion cerv. sup. Adrenalin noch auf die Iris wirkte und dieser Befund wurde von Langley bestätigt. Meltzer und Auer (121) entfernten das Ganglion cerv. sup. und fanden, nachdem genügend Zeit für Degeneration verflissen war, dass die Iris sich empfindlicher als vorher für Adrenalin zeigte. Elliott beobachtete dasselbe nach Entfernung des Ganglion cerv. sup. und des Ganglion ciliare; er fand auch nach Degeneration der Nerven des Retractor pen. und der Blase in beiden Organen eine unverminderte Reaktion auf Adrenalin. Brodie und Dixon sahen bei einer Katze, dass, nach Durchtrennung der Nerven der

Hinterbeine, die betroffenen Gefäße von vier Tagen bis zu drei Monaten nach der Operation mindestens ebenso empfindlich gegen Adrenalin waren als vorher. Ähnliches berichtete Meltzer über die Gefäße des Kaninchenohres und Langley über die M. pilomotorus.

Angesichts dieser übereinstimmenden Beobachtungen kann allerdings der Angriffspunkt des Adrenalins nicht an jenen Nervenendigungen gesucht werden, die nach der Durchtrennung der Nervenstämme degenerieren.

Um aus diesem Dilemma herauszukommen, führte Langley (46) die Adrenalinwirkung auf eine „rezeptive Zwischensubstanz“ zwischen Nerv und Muskel zurück. Brodie und Dixon nahmen ein neuromuskuläres

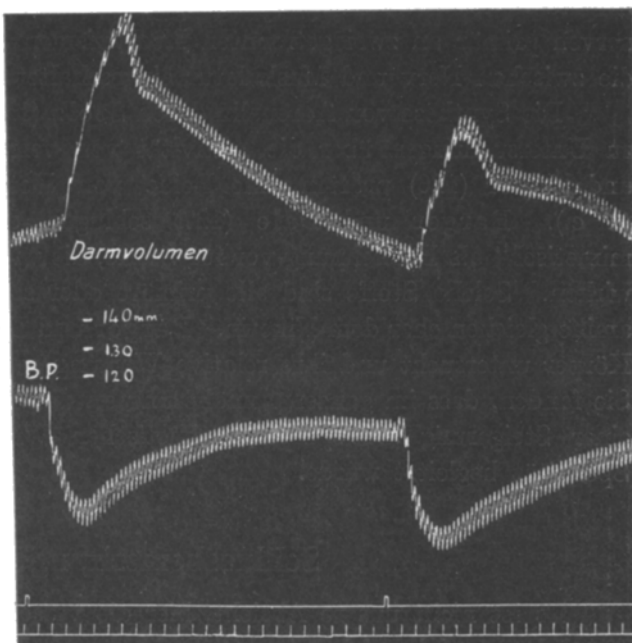


Fig. 9.

Vorher 0.1 g Chrysotoxin-Ergotoxin. Oben Darmvolumen. Unten Blutdruck. Die Kurve zeigt den Einfluss von 2 nacheinander folgenden Dosen von je 0,1 mg Adrenalin d. h. Steigerung des Darmvolumens; Sinken des Blutdrucks

Nach Dale.

Gewebe als Verbindung zwischen eigentlichem Nerv und kontraktile Substanz an und Elliott eine Myoneuralverbindung (Myoneural junction). Ferner meint Elliott, dass diese Substanz, die von Adrenalin gereizt wird, dem eigentlichen Muskel nicht angehört, sondern sich im Laufe der Entwicklung im Embryo bildet. Auch Loewi (122) meint: „Der Angriffspunkt des Adrenalins ist weder rein nervös, noch rein muskulär.“ In dieser Beziehung ist eine Bemerkung von Asher (123) interessant; er meint nämlich, Anhaltspunkte für die Annahme zu haben, dass die antagonistischen Gefässnerven primär an zwei getrennten Mechanismen oder Substanzen angreifen, die zwischen Nerv und Muskulatur eingeschaltet sind.

Die Synthese von Adrenalin durch Stolz (124) und Dakin (125) führte zu Untersuchungen über die Aktivität von verwandten Körpern. Loewi und Meyer (126) prüften eine Reihe von Ketonen und ebenso Dakin (l. c.). Barger und Dale (127) schlugen den Ausdruck „sympathomimetisch“ als Bezeichnung vor für Stoffe, die wie Reizung des Sympathikus wirken. Solche Stoffe sind alle primäre oder sekundäre Amine, die Tetramine gleichen eher dem Nikotin. Barger und Dale haben eine Serie dieser Körper untersucht und ihre relative Wirkung auf den Blutdruck berechnet. Sie fanden, dass im ganzen Annäherung an die Struktur des Adrenalins von einer Steigerung der sympathomimetischen Wirkung und einer grösseren Spezifität begleitet wurde.

Schlussbemerkungen.

Es ist nicht unsere Absicht, hier die verschiedenen Theorien näher zu besprechen, welche sich mit den Bedingungen beschäftigen, worunter Gifte oder Arzneien einen Eintritt in die Zellen erlangen bzw. einen Einfluss auf die Plasmahaut ausüben können. Dass die Meyer-Overton'sche Theorie für eine ganze Reihe von Stoffen zutrifft, wird jetzt allgemein anerkannt.

Die Bedeutung der Oberflächenspannung, wie sie besonders von Traube hervorgehoben wird, sowie die Gefälle-Hypothese, wodurch Straub (128) z. B. die Muskarinwirkung zu erklären sucht, sind gewiss in bestimmten Fällen massgebend; sie sind aber alle keineswegs spezifische Wirkungen auf die peripheren Nervenendigungen.

Wenn wir nun den Nervenendapparat mit Erfolgsorgan als ganzes betrachten, so haben wir einen Gegenstand vor uns, welcher, wie es scheint, aus drei miteinander verbundenen Teilen besteht:

- ein Erfolgsorgan α ,
- ein übertragendes Medium β ,
- ein Zuleitungsorgan γ .

Die Notwendigkeit, jedenfalls vorläufig die Anwesenheit von β anzunehmen, geht aus der Tatsache hervor, dass viele Stoffe, die nicht direkt

auf Drüsenzellen oder kontraktile Substanz α wirken, noch Erregung in α hervorrufen, nachdem das Leitungsorgan degeneriert ist.

Bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse ist es nicht möglich, das übertragende Medium näher zu bestimmen. Wir können dem Beispiel von Keith Lucas folgen und es einfach β nennen. Wir verstehen darunter ein nicht weiter definiertes Etwas, welches unter Umständen zwischen α und γ , d. h. zwischen dem Zuleitungs- und dem Erfolgorgan vermittelt.

Wir können diese hypothetischen Zustände im Herzmuskel z. B. für Atropin diagrammatisch darstellen wie in Fig. 10. Atropin einer spezifischen Affinität gemäss hält β besetzt und lässt keinen von γ kommenden Impuls durch. Möglicherweise hat Pilokarpin gleichfalls eine Affinität für β ; in diesem Falle wird es wohl auf eine Massenwirkung ankommen, wer Sieger bleibt.

In der Blasenmuskulatur kann man sich die Sachlage wie in Fig. 11 vor-

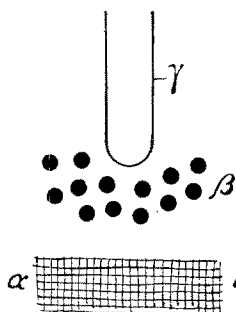


Fig. 10.

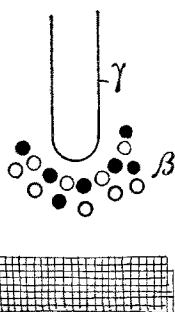


Fig. 11.

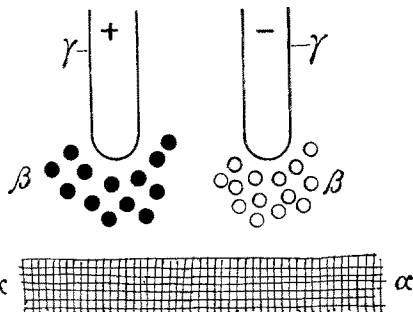


Fig. 12.

stellen, wo nur ein Teil von β durch Atropin in Anspruch genommen wird und infolgedessen ein abgeschwächter Strom von γ zu α durchdringen kann.

Wird ein Organ vom selben Nerv mit fördernden und hemmenden Fasern versorgt, so liesse sich ein Diagramm wie Fig. 12 machen. Hier wird z. B. das fördernde β durch Ergotoxin besetzt und Adrenalin kann das hemmende β angreifen.

Langley zieht es vor, an Rezeptoren zu denken, die vielleicht als Seitenketten dem Protoplasma des Erfolgorganes anhängen. Solche Rezeptoren, von denen mehr oder weniger vorhanden sein können, müssen dann ihre spezifischen Affinitäten haben, deren Besetzung mit fremden Stoffen die Aktionsfähigkeit der Zelle antasten würde.

Noch eine Vorstellung vom übertragenden Medium β ist möglich. Wir haben schon oben hervorgehoben, wie grosse Bedeutung in letzter Zeit dem Calcium beigelegt worden ist. So haben Chiari und Fröhlich (129) gezeigt, dass die Tonusschwankungen in den Muskeln der Blase von der Anwesenheit von Ca abhängt. Die Versuche von Loeb (130) beweisen, wie

notwendig Ca für die quergestreiften Muskeln ist. Man kann sogar sagen, dass die spontane Tätigkeit der glatten sowohl, wie die Ruhe der nicht tätigen gestreiften Muskeln, durch die Anwesenheit von Ca bedingt wird.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit sagt Schwartz (131), dass nach dem augenblicklichen Stand der Erfahrungen die Funktion lebender Gewebe in hohem Masse von der Elektrolytzusammensetzung der die Elemente umspülenden Flüssigkeit abhängig ist. Schwartz führt dann in eigener Arbeit aus, wie die Leitungsfähigkeit des polarisierten Nerven durch die stromzuführenden Ionen beeinflusst werden kann und wie die so hervorgerufene Veränderung reversibel ist, wenn die Schädigung nicht zu lange angehalten hat.

Nach Boeke (132) haben nun die motorischen Endplatten der gestreiften Mnskeln eine hypolemmale Lage im Sarkoplasma. In Verbindung auf der einen Seite mit dem Nervenetz der Endplatte, auf der anderen Seite etwas undeutlicher mit den Myofibrillen, liegt im Sarkoplasma ein Netzwerk, welches Boeke das periterminale Netzwerk nennt.

Diese Nerven also, die gewiss an der Leitung der Nervenimpulse zu den Myofibrillen beteiligt sind, liegen in einem Medium, dessen Elektrolytzusammensetzung selbstverständlich vom Kreislauf aus oder durch Eintauchen in eine Lösung verändert werden kann. Ob das Sarkoplasma als Leiter zwischen dem periterminalen Netzwerk und den Myofibrillen funktioniert oder ob das Netzwerk selbst in direkter Verbindung mit den Myofibrillen steht, kann vorläufig dahingestellt bleiben. In jedem Falle würde eine Veränderung im Sarkoplasma die Nervenleistungen beeinflussen bzw. vielleicht direkt auf die Myofibrillen wirken. Auch unter dieser Vorstellung liesse sich die stabilisierende Wirkung des Calciums sowie die reizende oder lähmende Wirkung von manchen anderen Stoffen erklären.