ORIGINALIEN.

ÜBER DIE DREIFACHE MOTORISCHE INNERVATION DER QUERGESTREIFTEN MUSKULATUR*).

Von

E. FRANK, M. NOTHMANN und H. HIRSCH-KAUFFMANN.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. MINKOWSKI).

Im Jahre 1909 hat der holländische Anatom BOEKE beim Studium der Nervenendplatte des quergestreiften Muskels die Entdeckung gemacht, daß mit Hilfe der Silberimprägnationsmethode BIELSCHOWSKYS zwei Arten von hypolemmalen Nervenendorganen sich darstellen lassen. Er fand nämlich außer dem komplizierten Netz- und Schlingenwerk, in welches die Neurofibrillen der motorischen Nervenfasern sich schließlich auflösen, noch ganz einfache, allerfeinste Endringe und Endösen, welche zweifellos die letzten Ausläufer eines weithin verfolgbar marklosen Nervenfaserschens waren. Er vermutete, daß diese „akzessorischen“ Fäserchen und Endorganchen „sympathischer“ Natur seien, hat aber den exakten Beweis, daß sie mindestens zum Teil dem Grenzstrange des Sympathicus entstammen, erst zehn Jahre später gemeinsam mit DUSSEER DE BARENNE¹⁾ erbracht: drei Wochen nach Durchtrennung der vorderen und hinteren Dorsalwurzeln mit Entfernung der Spinalganglien waren bei vollständiger Degeneration der motorischen und sensiblen Muskelnerven jene feinsten Fasern zusammen mit den Endringen und -ösen in den Interkostalmuskeln ausgezeichnet erhalten geblieben, was ja zu der Schlußfolgerung zwingt, daß sie trophisch von einer Ganglienzelle des Grenzstranges abhängig sind. AGDUHR²⁾ hat gleichzeitig an einer Gruppe von Extremitätenmuskeln, nämlich den Interossei, Unversehrtheit der akzessorischen Endplättchen bei Ausschaltung der unteren vier cervicalen und obersten zwei thorakalen Wurzeln und Spinalganglien erwiesen.

Die Frage der Beziehungen des autonomen Nervensystems zur quergestreiften Muskulatur entspringt also nicht irgendwelcher Lust zum Fabulieren, sondern einer berechtigten Neugier, die sich nicht eher beruhigt, als bis für eine gesicherte anatomische Tatsache die funktionelle Interpretation gefunden ist. Es ist das Verdienst DE BOERS³⁾, als erster die physiologische Auswertung der Entdeckung BOEKES versucht zu haben, indem er (wie übrigens schon 1904 ANGELO MOSSO) den sympathischen Nerven die Herrschaft über den physiologischen Muskeltonus zuzuweisen suchte. Es ist wohl aber nach den Untersuchungen von BRÜCKE u. LOPEZ, DUSSEER DE BARENNE, VAN RYNBERK, LILJESTRAND u. MAGNUS³⁾ gegenwärtig kein Zweifel, daß die Ausrottung des Grenzstranges keineswegs (oder höchstens vorübergehend und in sehr geringem Maße) jene Schaffheit des Muskels im Gefolge hat, die nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln selbst bei pathologischer Übersteigerung des Tonus so unverkennbar hervortritt.

Den Sympathikus als Tonusnerven ablehnen, heißt nun aber keineswegs die Beziehungen des autonomen Nervensystems zur quergestreiften Muskulatur überhaupt leugnen. An der Zelle des glatten Muskels und an der Drüsenzelle treten sich bekanntlich fast allenthalben zwei autonome Nerven als Antagonisten gegenüber, und es könnte sein, daß DE BOER dem Grenzstrang-Sympathicus die falsche Rolle zugeschrieben hat. Der eine von uns hat vor 2 Jahren die Anschauung entwickelt und näher zu begründen versucht, daß in der Tat der Antagonismus der vegetativ-nervösen Systeme auch auf ihr Verhältnis zum Skelettmuskel übertragen werden kann, daß aber der „Parasympathicus“ als Erhalter und Förderer des Muskeltonus zu gelten hat, während dem Sympathicus die Hemmungsfunktion zugewiesen ist⁴⁾. Das wäre durchaus keine exzeptionelle Vertauschung der Rollen; denn wenn wir von den Blutgefäßen und vom Herzen

absehen, so bewirkt der vom Sympathicus geleitete Impuls eigentlich vorzugsweise Erschlaffung und Tonusnachlaß, vor allem am Bronchialbaum, am Magen-Darmkanal, an den Hohlmuskeln von Blase und Uterus.

Der Satz: „Der Parasympathicus fördert die tonischen Leistungen des quergestreiften Muskels“, bedarf zunächst der begrifflichen Klarstellung. Es kommt uns im Augenblick und an dieser Stelle nicht auf eine eingehende Analyse der Tonusfunktion an; dagegen ist es notwendig, die tonischen Aktionen, mit denen wir es zu tun haben, phänomenologisch möglichst scharf zu umgrenzen. Im konventionellen Sprachgebrauch des Neuropathologen, aber auch des Physiologen, bedeutet „tonischer“ Krampf oder „tonischer“ Reflex nichts anderes, als daß die beobachtete Muskelkontraktion kürzere oder längere Zeit andauert, d. h. es werden die eigentlich tonischen und die sicher „tetanischen“ Phänomene nicht auseinander gehalten. Unter tonischen Erscheinungen sensu strictiore wollen wir Aktionsformen verstehen, welche das Verhalten des glatten Muskels charakterisieren, am quergestreiften aber physiologischerweise überdeckt sind und erst unter abnormen Bedingungen deutlich hervortreten. Der quergestreifte Muskel zuckt auf einen Einzelreiz nach minimaler Latenzzeit blitzartig und erschläft ebenso rasch: der glatte Muskel dagegen vollführt eine „tonische“ Kontraktion, d. h. er zieht sich nach merkbarer Latenzzeit, die mehr als eine Sekunde betragen kann, langsam und träge zusammen, bleibt nach Aufhören des Reizes noch einige Zeit kontrahiert, um sich dann ganz allmählich seiner Ausgangslänge wieder anzunähern. Die Dauerkontraktion des quergestreiften Muskels, der „Tetanus“, ist bekanntlich der Erfolg genügend rasch aufeinanderfolgender Einzelreize; der glatte Muskel hat dagegen die Eigentümlichkeit, jeden Verkürzungszustand auch ohne Reizhäufung zu fixieren. Der glatte Muskel zeigt endlich ein Verhalten, das dem quergestreiften ganz zu fehlen scheint, nämlich die Fähigkeit, wechselnde Längen ohne Spannungsänderung anzunehmen, d. h. er scheint aus einer zähen, bildsamen Masse zu bestehen, die auseinandergezogen und zusammengepreßt werden kann. Es wurde bereits vor 2 Jahren ausführlich auseinandergesetzt, daß diese „wächserne Biegsamkeit“ im wahren Sinne des Wortes, dieser plastische Tonus (im Verein mit Stellungsfixation und Rigidität) unter Umständen auch dem quergestreiften Muskel zukommt, beim Tier im Zustande der Enthirnungstarre, am Menschen bei dem sog. Pallidumsyndrom, d. h. bei Zerstörung des Globus pallidus des Corpus striatum, wie sie bei Paralysis agitans, dem Morbus Wilson, der Encephalitis lethargica beobachtet wird. Wir möchten deshalb auf diese Tonuskomponente, die durch das parasympathicomimetische Physostigmin beim Tiere erzeugt, beim Menschen verstärkt, durch das Parasympathicus-lähmende Scopolamin aufgehoben oder gemildert werden kann, nicht näher eingehen; wir wollen zu zeigen versuchen, daß das, was wir vorhin die „tonische Kontraktion“ des glatten Muskels nannten, auch am quergestreiften vorkommt und in Abhängigkeit vom Parasympathicus steht.

Wir müssen uns nur zuvor darüber einigen, welche Teile des vegetativen Nervensystems wir zum Parasympathicus rechnen wollen. LANGLEY⁵⁾ hat unter der Bezeichnung „Parasympathicus“ diejenigen autonomen Nerven zusammengefaßt, die aus dem Mittel- resp. Hinterhirn und aus den sakralen Segmenten des Rückenmarkes entspringen, also den Oculomotorius für die Binnenmuskeln des Auges, die erweiterte Vagusgruppe und den N. pelvici. Sie sind funktionelle Antagonisten des Sympathicus, in struktureller Beziehung ihm aber verwandt, da auch in ihrem Verlauf vom Zentralnervensystem zum Erfolgsorgan noch eine periphere, durch Nikotin reiz- und lähmbare Ganglienzelle sich einschleibt, so daß ein präganglionärer und ein trophisch von dieser Zelle abhängiger postganglionärer Teil der einzelnen Faser unterschieden werden kann. Unseres Erachtens muß man aber den Begriff des Parasympathicus weiter fassen und noch eine besondere Gruppe von Antagonisten des Sympathicus hinzu-

*) Nach Vorträgen auf der diesjährigen Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin am 25. IV. 1922 und in der Medizinischen Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur am 16. VI. 1922.

nehmen, nämlich die Vasodilatoren, welche, für die Extremitäten wenigstens, mit den hinteren Wurzeln das Rückenmark verlassen und kein durch Nikotin ausschaltbares Ganglion mehr passieren. Die Vasodilatoren bilden jedenfalls mit dem Vagus und Pelvicus eine funktionelle Einheit, denn die Endapparate dieser drei Gruppen oder, besser gesagt, die Aufgangapparate des Erfolgsorgans, auf welche ihre Impulse auftreffen, haben eine identische biochemische Struktur, was man wohl mit Sicherheit daraus erschließen kann, daß sie sämtlich in elektiver Weise auf ein und dasselbe Hormon reagieren. Im Plasma jeder glatten Muskel- und Drüsenzelle kehren ja immer die nämlichen zwei Empfangsstationen („receptive substances“, neuro-plasmatische Zwischensubstanzen) wieder, welche entgegengesetzte Impulse zum eigentlichen Funktionszentrum der Zellen weiter leiten: um jeden dieser beiden Apparate konkurriert ein autonomer Nerv und ein Hormon, um den einen der Sympathicus und das Adrenalin, um den anderen der Parasympathicus und das Cholin oder vielmehr ein durch Veresterung in seiner Wirksamkeit potenziertes Cholin.

Wir dürfen heute sagen, daß der Essigsäureester des Cholins, das Acetylcholin, welches an Wirksamkeit dem einfachen Cholin wohl tausendfach überlegen ist, dem Adrenalin als elektiv parasympathicomimetisches Mittel ebenbürtig gegenübertritt, und wir dürfen mit großer Wahrscheinlichkeit das Acetylcholin*) als ein Hormon oder Inkret betrachten; denn nach den am überlebenden Darm ausgeführten Untersuchungen von MAGNUS und LE HEUX wird das Cholin, der bekannte Baustein des Lecithins, zweifellos während der Organtätigkeit in Freiheit gesetzt und vermag sich nach LE HEUX⁶⁾ bei Zusatz von essigsäurem Salz zur Ernährungsflüssigkeit wohl unter fermentativer Einwirkung zum Acetyl-ester zu synthetisieren.

Das Acetylcholin bringt in einer außerordentlich gleichmäßigen Weise sämtliche dem Parasympathicus zugeschriebenen fördernden und hemmenden Effekte sowohl im Organismus als auch am überlebenden Organ hervor: es regt die Drüsensekretion sehr stark an, steigert den Tonus der Muskelwände des Bronchialbaums, des Magen-Darmkanals, des Sphincter pupillae, der Hohlsmuskeln von Blase und Uterus und setzt am Herzen den gesamten hemmenden Komplex der Vagusreizung. Die glatte Muskulatur der Arteriolen läßt es völlig erschlaffen, und deshalb halten wir uns für berechtigt, die Vasodilatoren im funktionellen Sinne dem Parasympathicus zuzurechnen.

Durch Reizung der Nervenstämme, in welchen die Vasodilatoren verlaufen, lassen sich nun allenthalben höchst eigentümliche Einwirkungen auf die quergestreifte Muskulatur hervorrufen, aber erst dann, wenn der zugehörige motorische Nerv degeneriert ist. VULPIAN u. PHILIPPEAUX⁷⁾ haben im Jahre 1863 entdeckt, daß nach Ausrottung des Hypoglossus mechanische oder elektrische Reizung des Lingualis, resp. der Chorda tympani eine außerordentlich träge Bewegung der Zunge hervorruft und HEIDENHAIN⁸⁾ hat 20 Jahre später das „Motorischwerden der Chorda tympani“ (welche bekanntlich die Vasodilatoren für die Zunge enthält) einer wahrhaft klassischen Analyse unterzogen. Auf Veranlassung von HEIDENHAIN hat ROGOWICZ⁹⁾ nach Ausreißung des Facialis die Ansa Vieussenii, welche nach DASTRE und MORAT die gefäßerweiternden Nerven für das Gesicht führt, faradisch gereizt und eigenartig langsame Bewegungen der Lippenmuskulatur wahrgenommen. Im Jahre 1893 durchschnitt SHERRINGTON¹⁰⁾ die vorderen und hinteren Lumbal- und die ersten beiden Sakralwurzeln zentral vom Spinalganglion und erhielt einen Monat später bei elektrischer Reizung des Ischiadicus, dessen motorischer Anteil längst degeneriert sein mußte, langsame Kontraktion des Fußes und der Zehen, die den Reiz noch kurze Zeit überdauerte. Wie bereits betont, verlaufen die Vasodilatoren für die untere Extremität in den hinteren Wurzeln, waren also bei Erhaltung des Spinalganglions ebenso wie die sensiblen Nerven unversehrt.

Das Phänomen des Motorisch-Werdens der Chorda und anderer Nerven steht, um mit HEIDENHAINs Worten zu reden, als absolut unverständliche Tatsache außer der Reihe aller bisher bekannter Einwirkungen von Nerven auf quergestreifte Muskeln. Wahrscheinlich fiel es deswegen fast vollständiger Vergessenheit anheim. Heute scheint es — nach langem Dornröschenschlaf — berufen, eine wesentliche Grundlage der Lehre von der parasympathischen Innervation der Tonusfunktion des Muskels zu bilden; es sieht jedenfalls so aus, als ob mit den Vasodilatoren Nerven vergesellschaftet wären, welche die Motilität in ganz anderer Weise beeinflussen als der spinale motorische Nerv. Die naheliegende Vorstellung, daß etwa durch übermächtige Blutfüllung wie in einem erektilen Gewebe die Bewegungen passiv hervorgebracht seien, ist leicht zurückzuweisen. Abgesehen davon, daß schon der Augenschein das ganz Unwahrscheinliche dieser Annahme lehrt, sie war schon für HEIDENHAIN deswegen unhaltbar, weil auch nach Abklemmung der Arteria lingualis, ja selbst nach dem Tode der N. lingualis noch einige Zeit als motorischer Nerv funktioniert. Wenn es sich lediglich um ein vasomotorisches Phänomen handelte, brauchte ferner nicht der Hypoglossus, sondern nur die in ihm verlaufenden Vasokonstriktoren entfernt zu sein; Durchschneidung des Hals-sympathicus, aus welchem doch die Gefäßverengerer stammen müssen, genügt aber nach v. RYNNBERKS¹¹⁾ und unseren eigenen Erfahrungen durchaus nicht, um die Chordareizung (resp. ihr pharmakodynamisches Äquivalent) wirksam werden zu lassen. Die Zunge schwillt wohl außerordentlich stark an, aber sie rührt sich nicht von der Stelle.

HEIDENHAIN hat bereits nachgewiesen, daß sich der sonderbare Effekt der Lingualisreizung auf pharmakodynamischem Wege nachahmen läßt. Er selbst hatte an den Speicheldrüsen, OSTROUMOFF an der Hundepfote nachgewiesen, daß das Nikotin erhebliche Gefäßerweiterung hervorbringt, und da er vermutete, daß das Zungenphänomen irgendwie mit der durch die Lingualisreizung bewirkten Gefäßerweiterung zusammenhänge, untersuchte er die Wirkung intravenös beigebrachter kleiner Nikotingaben auf die gelähmte Zungenhälfte. Wir haben die Versuche HEIDENHAINs wiederholt und können durchaus bestätigen, daß das Nikotin in Mengen von 1–2 mg — mag der Lingualis erhalten oder durchschnitten sein — eine dem Hypoglossuseinfluß entzogene Zungenhälfte ebenso wie der durch den Lingualis geleitete Impuls zu träger Zusammenziehung bringt. Diese Untersuchungen gaben uns den Anlaß, nun auch die Wirkung eines elektiv-parasympathicomimetischen Pharmakons oder Hormons, also des Acetylcholins und seines lähmenden Antagonisten, des Scopolamins, zunächst auf die Zunge, weiterhin aber auch auf die Extremitätenmuskulatur, einer systematischen Erforschung zu unterziehen.

Bevor wir die dabei erhaltenen Resultate wiedergeben, sei kurz aus eigener Anschauung das VULPIAN-HEIDENHAINsche Phänomen in seinen wesentlichen Zügen geschildert. Bei dem in Rückenlage befindlichen, mit dem Schädel der Unterlage aufliegenden Hunde ruht bei mäßig stark aufgesperrtem Maule die Zunge, der Schwere folgend, auf dem harten Gaumen. Nach Reizung des Hypoglossus schnellte sie natürlich momentan in die Höhe und stürzt nach Unterbrechung des Stromes sofort in die Ruhelage zurück. Durchschneidet man den Hypoglossus, so sind etwa vom 5. Tage nach der Durchschneidung mehrere Wochen lang bei der vorher ganz unwirksamen faradischen Reizung des N. lingualis (um so schöner, je schwächer man den Strom wählt) folgende Erscheinungen zu beobachten: Nach deutlicher merkbarer Latenzzeit (die nach HEIDENHAIN zwischen 0,1 und 1,0 Sekunde schwankt) hebt sich langsam die für den Willen gelähmte Zungenhälfte — der Rand stärker als die Mitte, die Spitze später als die Basis — und erreicht schließlich den Unterkiefer, ja kann bei stärkster Ausprägung des Phänomens sich um die Zahnreihe krümmen, wie um die Unterlippe zu lecken. Nach Aufhören der Reizung verharrt sie noch kurze Zeit gegen die Schwere in ihrer Stellung und sinkt immer ganz allmählich gegen den Gaumen zurück. Besonders merkwürdig ist die von HEIDENHAIN genau beschriebene Reizsummation:

*) Oder einem anderen Cholinester, dessen Säurekomponente vom Organismus geliefert werden kann.

Wir haben uns selbst davon überzeugt, daß zwei Induktionsschläge pro Sekunde genügen, um nach einer Latenzzeit von etwa 25 Sekunden eine deutliche Ablösung der Zunge vom Gaumen zu bewirken, während bei einer Frequenz von 3 Reizen pro Sekunde die Abhebung nach 10 Sekunden einsetzte und eine unerhört gemächliche, aber ganz kontinuierliche Aufwärtsbewegung die Zunge bis nahe an den Mundboden herauf führte. Eine stetige Form der Bewegung bei so langsamer Reizfolge widerspricht völlig allem, was wir sonst von der Reaktion quergestreifter Muskeln auf elektrische Reize wissen, entspricht aber durchaus dem Verhalten des glatten Muskels, ist also eine wichtige Stütze des Satzes, daß sich im quergestreiften Muskel ein glatter verbirgt.

Wir wenden uns nun den Resultaten unserer sehr zahlreichen Versuche mit Acetylcholin zu. Injiziert man einem Hunde oder einer Katze auch relativ große Dosen von Acetylcholin (5–6 mg) intravenös, so ist von einer Einwirkung auf die quergestreifte Muskulatur — wenigstens für das Auge oder den Tastsinn — nichts zu erkennen. Reseziert man den rechten Hypoglossus, so ist nach 48 Stunden die Einverleibung der Substanz ebenfalls noch ohne Einwirkung auf die gelähmte Zungenhälfte, während die Erweiterung der Zungengefäße von Anfang an sehr deutlich hervortritt. Vom Beginn des 4. Tages ab aber ändert sich das Bild: Unmittelbar nach der langsamen intravenösen Injektion von etwa 0,5–2 mg Acetylcholin beginnt die gelähmte Zungenhälfte sich vom Gaumen zu lösen, ganz wie bei schwacher Lingualisreizung, und vom 6. Tage ab ist nun *wochenlang* (wir verfolgten den Effekt über zwei Monate) *das VULPIAN-HEIDENHAINsche Phänomen auf humoralem Wege in starker Ausprägung zu erzielen*: Die innervierte Zungenseite hängt schlaff herab, die gelähmte aber verdrückt sich, hebt sich entgegen der Schwere bis zum Unterkiefer, dreht sich spiralig um die mediane Längsachse und bleibt etwa 1 Minute in der einmal erreichten Stellung stehen; ganz langsam läßt die tonische Contractur nach, und erst nach 3–5 Minuten ist das Phänomen vollkommen abgeklungen. Bei der Katze wird die gelähmte Zungenhälfte hart; die Zunge weicht nach der gelähmten Seite ab, und die Kontraktion ist so kräftig, daß das in Halbnarkose befindliche Tier, das mit der innervierten Seite zu züngeln versucht, nicht imstande ist, die Zunge über die Mittellinie herüberzuziehen; es dauert wohl 5 Minuten, ehe ihr das Vorschleudern nach links wieder mühelos gelingt. Infundiert man eine etwa 0,005% Acetylcholinlösung intravenös (ca. 3 ccm pro Minute), so verharrt die Zunge während der beliebig lange fortgesetzten Durchströmung permanent in der typischen Contracturstellung.

Bei Hund und Katze besteht auf der denervierten Seite das oft beschriebene feine rhythmische Flimmern, das durch Acetylcholin (ebenso übrigens auch durch die Nervenreizung) für längere Zeit außerordentlich verstärkt wird.

Durchschneidet man den Nervus lingualis, so wird die zur Auslösung des Zungenphänomens benötigte Dosis viel geringer: Um einen gleich starken Erfolg zu erzielen, genügt jetzt oft bei dem nämlichen Tiere etwa der zehnte Teil der ursprünglichen Gabe (also 0,1–0,2 mg), und noch bei 0,06 mg beginnt die Zunge anzurücken und der Rand sich umzukrempeln.

Gerade diese Verstärkung der Giftwirkung nach der Lingualisdurchschneidung lehrt zur Evidenz, daß Tonusnerv und Acetylcholin um das nämliche Substrat im Erfolgsorgan konkurrieren; denn es ist eine allgemeine Erfahrung im Bereiche der autonom innervierten Organe, daß Aufhebung des Nerveneinflusses das elektiv mimetische Pharmakon zu viel intensiverer Auswirkung gelangen läßt; am bekanntesten ist in dieser Hinsicht ja wohl die wesentlich gesteigerte Reaktion des Dilator pupillae auf das Adrenalin nach Ausrottung des Ganglion cervicale supremum.

Wir haben nun vor allem die Untersuchung auf die Muskulatur der Extremitäten ausgedehnt, um zu zeigen, daß die Zunge nicht etwa eine Sonderstellung einnimmt. Das schwierige physiologische Experiment, das hier auf dem wesentlich einfacheren humoral-hormonalen Wege nachgeahmt werden sollte, knüpft sich an die Namen SHERRINGTON und VAN RYNBERK; SHERRINGTON hat — wie bereits kurz erwähnt — einige Wochen nach Durchschneidung der vorderen und hin-

teren Lumbo-Sakralwurzeln zwischen Spinalganglion und Rückenmark bei Reizung des Hüftnerven träge Dorsal- resp. Plantarflexionen des Fußes und der Zehen beobachtet, welche die Reizung mehrere Sekunden überdauerten und dann langsam wieder zurückgingen; RYNBERK¹² hat die Angaben SHERRINGTONS vervollkommen, indem er zeigte, daß Reizung des Grenzstranges das Phänomen nicht hervorbringt, Ausrottung desselben es nicht aufhebt: „Sympathische“ Bahnen sind also an der Entstehung des Phänomens nicht beteiligt; der Reiz kann nur in einem trophisch vom Spinalganglion abhängigen und deshalb in der Ischiadicusbahn erhalten gebliebenen Anteil eines *Hinterwurzelnerven* geleitet worden sein.

Für das pharmakologische Experiment ist die Erhaltung dieser Hinterwurzelnerven nicht nötig; wir hörten ja sogar, daß das Acetylcholin nach Ausschaltung des „Tonusnerven“ noch intensiver wirkt. Wir können also, um die motorische Innervation auszuschalten, den gemischten peripheren Nerven durchschneiden, und wir sind deshalb bei einer Anzahl von Katzen und Hunden so vorgegangen, daß wir entweder zugleich Femoralis und Ischiadicus oder nur letzteren Nerven allein resp. einen seiner Äste resezierten. Will man allerdings die Extremität vollständig motorisch entnerven, dann ist die Durchtrennung der vorderen Wurzeln notwendig. Bei zwei Hunden wurde deshalb so vorgegangen, daß, wie im Experiment von SHERRINGTON, zunächst die hinteren Lumbalwurzeln samt der ersten Sakralwurzel zentral vom Spinalganglion und dann die zugehörigen vorderen Wurzeln durchschnitten wurden*). In diesem Falle ist also der Hinterwurzelnerve peripherwärts vom Spinalganglion erhalten, für den Ausfall der Versuche aber war dies, wie zu erwarten, nicht von Belang.

Es ist ein sehr eindrucksvoller Anblick, wenn etwa 14 Tage oder 3 Wochen nach der Wurzeldurchschneidung auf den Reiz des der Blutbahn einverleibten Acetylcholins die Muskeln eines total gelähmten Beines für etwa eine halbe Minute so starr werden, daß die Glieder der Extremität in den Gelenken unbeweglich fixiert sind, nachdem sie durch das Überwiegen der tonischen Kontraktion der Verlängerer in Streckstellung geraten sind. Nach Durchschneidung des Femoralis, Tibialis oder Peroneus zieht sich lediglich die ihres motorischen Nerven beraubte Muskelgruppe träge zusammen und wird starr; gelegentlich sieht man nur eine langsame Bewegung etwa der Zehen, ohne daß sich ein eigentliches Contracturstadium anschließt. Wiederholung der Injektion hat immer wieder den gleichen Effekt.

Um die parasymphatisch-tonische Natur der in Frage stehenden Phänomene weiter zu sichern, haben wir ihr Verhalten bei gleichzeitiger Applikation eines Parasympathicus-lähmenden Mittels einerseits, eines tonuslösenden andererseits eingehend geprüft.

Als Parasympathicus-lähmendes Mittel wählten wir das Scopolamin, einmal, weil es für Hunde und Katzen so wenig giftig ist, vor allem, weil es wegen seiner therapeutischen Wirksamkeit bei der PARKINSON-Rigidität zur Zeit besonders interessiert. Nach unserer Erfahrung gelingt es mit steigender Dosis (6–12 mg) beim VULPIAN-HEIDENHAINschen Phänomen, zunächst Verlängerung der Latenzzeit, dann starke Ermüdung, schließlich vollständige Bremsung zu erzeugen; der Acetylcholineffekt wird ebenfalls vollständig unterdrückt**); interessanterweise sind bei durchschnittenem Lingualis wesentlich größere Mengen von Scopolamin zur Totalhemmung nötig (0,03 g Scopolamin auf 0,0001 Acetylcholin), offenbar weil in diesem Falle das Acetylcholin, wie bereits dargelegt, eine ungemein gesteigerte Affinität zur rezeptiven Substanz hat.

Als tonus-lösendes Mittel wandten wir das Novocain an, das nach den Untersuchungen von SCHMIEDEBERG und WEILER, E. FRANK und R. ALEXANDER-KATZ, RIESSER und

*) Wir sind Herrn Prof. WEIL für die Ausführung der Operation zu großem Dank verpflichtet.

**) Gegerüber den Untersuchungsergebnissen und Einwänden LANGLEYs ist danach ein weiterer zwingender Beweis erbracht, daß das Scopolamin einen *peripheren* Angriffspunkt an der quergestreiften Muskulatur hat.

NEUSCHLOSZ, SCHÜLLER, DE BOER¹³⁾ die Fähigkeit hat, den tonischen Zustand des Muskels aufzuheben, ohne seine Kontraktilität und seine Erregbarkeit vom motorischen Nerven aus zu schädigen. Wir haben bei den Tieren, bei denen die vorderen und hinteren Wurzeln oder einzelne periphere Nerven durchschnitten waren, die gelähmten Muskeln mit kleinen Novocainlösungen imprägniert, welche die direkte elektrische Erregbarkeit in keiner Weise tangierten (und bei intaktem motorischen Nerven auch die indirekte faradische Erregbarkeit nicht verändern): niemals konnte unter diesen Umständen auch nur die Spur des kurz zuvor noch maximal ausgeprägten Acetylcholineffektes beobachtet werden; die Muskeln blieben vollständig schlaff.

Ganz kurz sei auf die Kombination des Dimethylguanidins (des „Tetaniefgiftes“¹⁴⁾ mit dem Acetylcholin eingegangen. Die Guanidine sind Gifte, welche eine durch leisen Anstoß manifest werdende Krampfdisposition erzeugen. Wenn man einer durch Dimethylguanidinvergiftung zur enthemmten Tätigkeit von corticalen und subcorticalen Zentren disponierten Katze Acetylcholin gibt, kann man leicht allgemeine Krämpfe auslösen und beobachten, wie die tonische Contractur der „gelähmten“ Zungenhälfte nach kurzer Pause immer wieder von neuem auftritt, d. h. man erkennt, daß unser Phänomen auch von einem (wohl im Mittelhirn zu lokalisierenden) Zentrum aus via chorda tympani hervorgerufen werden kann. Das wußte übrigens schon HEIDENHAIN, der ausdrücklich hervorhebt, daß die motorisch entnervte Zunge im Beginn der Morphinnarkose spontan in die Lingualstellung geraten kann, also trotz des fehlenden Hypoglossus noch zentraler Beeinflussung zugänglich ist.

Vergegenwärtigen wir uns noch einmal kurz das Wesentliche der ermittelten Tatsachen. Nach Degeneration der cerebrospinalen motorischen Nerven gewinnen ihrer Herkunft nach sehr heterogene Nervenstämmen (Chorda tympani, Ansa Vieussenii, hintere Wurzeln) einen eigenartigen, ihnen vorher scheinbar durchaus versagten Einfluß auf die quergestreifte Muskulatur. Diese Nerven, die zum größten Teil gar nicht aus dem Grenzstrang-Sympathicus stammen können, haben sämtlich das Gemeinsame, daß bei ihrer Erregung eine Erschlaffung der Blutgefäßwände, eine Vasodilatation, erzielt wird. Ein parasympathico-mimetisches Pharmakon oder Inkret löst vom Blutwege her ganz die nämlichen Wirkungen aus wie die elektrische Reizung, bei durchtrenntem Nerven noch intensiver als bei erhaltenem. Ein Parasympathicuslähmendes Mittel blockiert sowohl den Erfolg der Nervenreizung als den des fördernden chemischen Agens. Es scheint ein logischer Schluß zu sein, daß *in diesen Nervenstämmen tonomotorische Fasern verlaufen, die ebenso wie die Vasodilatoren zum Parasympathicus im erweiterten Sinne gehören.*

HEIDENHAIN hat sich die größte Mühe gegeben, solche Fasern und ihre Endigungen in der Zunge zu finden; er konnte mittels des Goldchlorids keine entdecken; ein späterer, der mit vollkommener Methode arbeitete, war glücklicher als er. Mit Untersuchungen über die Nervenregeneration beschäftigt, hat BOEKE¹⁵⁾ das alte Problem der Vereinigung afferenter und efferenter Nervenstümpfe vom histologischen Standpunkt wieder aufgenommen und das beliebteste Objekt, die gekreuzte Verbindung von Lingualis und Hypoglossus, von neuem studiert. Bei dieser Gelegenheit hat er bereits im Jahre 1913 beim Igel, zwei Jahre später auch beim Affen, nach Durchschneidung des Hypoglossus in den motorischen Endplatten der Zunge, nachdem die Endigungen des Hypoglossus vollständig degeneriert waren, dieselben feinsten Endösen und Endringe aufgefunden, wie er sie mehrfach bereits in anderen Muskeln dargestellt hatte, und später als zum Teil sicher sympathischen Ursprungs erkannte. Da aber die sympathischen Fasern zur Zunge im Hypoglossusstamme verlaufen, mußten sie nach der Hypoglossusdurchschneidung ebenso wie die motorischen Fasern degenerieren, und BOEKE selbst hat sofort erkannt, daß die seinen „akzessorischen“ Endigungen aufs Haar gleichenden Gebilde resp. die marklosen Fasern, aus denen sie hervorgehen, aus der Chorda tympani stammen dürften. Ja, BOEKE geht noch weiter: Er, der Anatom, zieht den Schluß, daß er mit seiner Entdeckung die Lösung des

alten VULPIAN-HEIDENHAINschen Rätsels, des Motorisch-Werdens der Chorda, gegeben habe. Er kennt die Versuche VULPIANS, weil dieser die motorische Wirkung der Chorda bei Experimenten über die gekreuzte Verbindung von Lingualis und Hypoglossus zuerst bemerkt hat. BOEKE hat sich durch die Auffindung motorischer Endigungen der Chorda in der Zunge ein doppeltes Verdienst erworben; er hat eine Fundamentaltatsache der Physiologie der Vergessenheit entrissen und ihr gleichzeitig die anatomische Grundlage gegeben.

BOEKE hat aber noch weitere für unsere Erörterungen prinzipiell wichtige Befunde erhoben. Er hat bei Katzen den N. trochlearis und den N. abducens hart am Hirnstamm oder an der Hirnbasis durchschnitten und 3–4 Tage später den Musculus obliquus superior und den Rectus externus untersucht. Er fand dann neben den Trümmern der markhaltigen Nervenfasern und Neurofibrillen der Endplatte sozusagen in Reinkultur das wohlherhaltene System von akzessorischen marklosen Fasern und Endplättchen. Er glaubte zuerst, daß es sich auch hier um „sympathische“ Fäserchen handle, hat sich aber später durch zwei Versuchsreihen davon überzeugt, daß diese Annahme irrig sei. Untersuchte er nämlich die Augenmuskeln etwa drei Wochen nach Durchtrennung der Hirnnerven; so waren auch die marklosen Fäserchen und Endplättchen bis auf eine geringe (aber konstante) Anzahl verschwunden; rottete er andererseits das Ganglion cervicale supremum aus, ohne die Hirnnerven zu zerstören, so blieben die marklosen Fasern und Endösen zum größten Teil dauernd erhalten, schienen allerdings immer an Zahl verringert zu sein. Er fand also, daß nur ein kleiner Teil der akzessorischen Fasern aus dem Hals-sympathicus stammt, das Gros dagegen mit den Augenmuskelnerven verläuft, nur viel langsamer degeneriert als die markhaltigen Fasern. BOEKE hat demnach an den Augenmuskeln bereits eine doppelte autonome, also eine „dreifache motorische Innervation“ erwiesen, und es wird nach diesen Befunden eine der wichtigsten Aufgaben sein, auch an der Zunge und für die Extremitätenmuskulatur den doppelten Ursprung der akzessorischen Endapparatchen darzutun. An der Zunge sind ja mit Sicherheit bis jetzt nur „nicht-sympathische“, an den Extremitäten wiederum einwandfrei nur sympathische Fasern nachgewiesen.

BOEKE hat die marklosen Fäserchen in den Augenmuskeln, da sie aus dem Hirnstamm entspringen, als kranial-autonome, also a's parasympathische im Sinne LANGLEYS bezeichnet, analog den Oculomotoriuszweigen zum Ciliarmuskel und zum Sphincter pupillae. Dagegen ist eingewendet worden, daß sie dann bei Durchschneidung der Nerven an der Hirnbasis nicht hätten degenerieren dürfen, da sie ja noch im Ciliarganglion eine trophische Zwischenstation besäßen. Wir erinnern uns aber, daß es eine allgemeine Eigenschaft der Vasodilatoren und der tonomotorischen Nerven zur quergestreiften Muskulatur zu sein scheint, daß sie nach Verlassen des Zentralorgans eine solche Zwischenstation nicht mehr passieren. Wir rechnen sie aber ihres pharmakodynamischen Verhaltens wegen doch zum Parasympathicus, nach den Entdeckungen BOEKES mit um so größerem Rechte, haben sie doch durchaus die Endplättchen, die für die autonomen Nerven des quergestreiften Muskels charakteristisch und nach BOEKE auch wiederum vollkommen identisch sind mit den Endigungen autonomer Nerven in glatten Muskeln, z. B. des sicher parasympathischen Ciliarnerven im Akkomodationsmuskel.

Wir würden also definieren: Als „autonome“ Nervenfasern sollen diejenigen (in ihrem letzten Endstück höchstwahrscheinlich marklosen) Fasern gelten, welche die charakteristischen feinsten Endringe und Endösen in der motorischen oder einer eigenen Endplatte des Erfolgsorgans aufweisen. „Parasympathisch“ heißen unter diesen Fasern diejenigen, welche mit einem „cholinophilen“ Auffangapparat (Rezeptivsubstanz) der Muskel- oder Drüsenzelle in Beziehung treten; die Zwischenschaltung einer peripheren nikotinempfindlichen Ganglionzelle ist beim parasympathischen Nerven nicht erforderlich. An der quergestreiften Muskulatur vermitteln die parasympathischen Nerven fördernde Impulse: sie veranlassen die sog. tonische Kontraktion

und Contractur (wahrscheinlich auch die anderen echt tonischen Phänomene wie plastische Rigidität und Stellungsfixation).

Ein Teil der akzessorischen Nervenfasern stammt aber, wie BOEKE, DUSSER DE BARENNE und AGDUHR einwandfrei nachgewiesen haben, sicherlich aus dem Grenzstrang des Sympathicus. Sie können jedoch (insbesondere nach den Untersuchungen VAN RYNBERKS über das SHERRINGTONSche Phänomen) nicht, wie DE BOER wollte, die Erhaltung und Förderung des Tonus besorgen, sondern sind aller Wahrscheinlichkeit nach auch hier im antagonistischen Spiel zum Parasympathicus als Hemmungsnerven zu betrachten. Wir glauben, daß unsere Versuche, mit *Adrenalin* das durch Lingualisreizung oder Acetylcholin ausgelöste Zungenphänomen zu beeinflussen, diese Deutung nahelegen. Injiziert man gleichzeitig mit 2,0 mg Acetylcholin etwa 0,2 mg *Adrenalin*, so bleibt die Zunge völlig in Ruhe; könnte man hier noch einwenden, daß die gefäßverengernde Wirkung des *Adrenalins* dem Acetylcholin den Weg zur Zungenmuskelfaser sperrt, so kann dieser Einwand für die beim adrenalisierten Tier etwa 6 Minuten lang bestehende Unwirksamkeit der Lingualisreizung nicht gelten; denn HEIDENHAIN hat ja gezeigt, daß selbst die Unterbindung der Arteria lingualis das Phänomen nicht stört und VULPIAN, v. CYON, HEIDENHAIN haben auch nach dem Tode des Versuchstieres und sogar an der ausgeschnittenen Zunge die Contractur auf Lingualisreiz sich noch manifestieren sehen.

Wir müssen zum Schluß auf einen Punkt zu sprechen kommen, der dringend der Erörterung bedürftig erscheint. Hat denn das VULPIAN-HEIDENHAIN-SHERRINGTONSche Phänomen überhaupt eine physiologische Bedeutung, da es doch immer erst mehrere Tage nach Degeneration des motorischen Nerven in die Erscheinung tritt? Es handelt sich in der Tat um eine sehr merkwürdige Angelegenheit: wie schon HEIDENHAIN und neuerdings RYNBERK gezeigt hat, wird die Lingualisreizung erst in dem Augenblick wirksam, in welchem der Muskel für den galvanischen Strom übererregbar wird und an faradischer Erregbarkeit einzubüßen beginnt, d. h. mit anderen Worten erst dann, wenn jene biochemischen Veränderungen der Muskelsubstanz sich vollzogen haben, welche — physiologisch gesprochen — eine Anähnlichung an den glatten Muskel bedeuten oder — klinisch gedacht — den ersten Anfängen der sog. Entartungsreaktion zugrunde liegen. Man könnte von diesem Gesichtspunkte aus den Acetylcholineffekt geradezu als „pharmakodynamische Entartungsreaktion“ bezeichnen. Seltsamerweise ist das nur beim Säugetier so. Der Froschmuskel gerät nach den ausgezeichneten Studien von RIESSER und NEUSCHLOSZ¹⁶) durch Acetylcholin ohne weiteres in eine (durch Atropin und Novocain aufheb- bare) Contractur, wahrscheinlich auch die Muskulatur der Vögel, wenigstens wenn man vom Nicotin aus schließen darf, das auch bei Vögeln nach den Untersuchungen LANGLEYS¹⁷) peripher bedingte tonische Contracturen, bei erhaltenem wie bei durchtrenntem motorischen Nerven, hervorruft.

Beim Säugetier ist also durch den Kontakt des Muskels mit seinem motorischen Nerven die Entladung der tonischen Innervation weitgehend gedämpft. Unseres Erachtens ist dies nichts anderes als ein spezieller Fall des Gesetzes der Zentrenverkettung im Nervensystem. Dieses besteht ja aus einer Reihe übereinander geschalteter Automatismen, und die Eigentätigkeit jedes niedrigeren Zentrums scheint durch die Verbindung mit dem nächst höheren stark gehemmt zu sein. Es braucht nur daran erinnert zu werden, wie erst nach der Querdurchtrennung des Brustmarkes die gekoppelten Eigenleistungen des Lumbalmarkes, nämlich der gleichseitige Beuge- und der gekreuzte Streckreflex resp. die alternierende Laufbewegung in die Erscheinung treten. In dem Continuum des Nerv-Muskelsystems ist nun der niederste Eigenapparat das physiologisch durchaus einem glatten Muskel zu vergleichende Tonussubstrat, das vom autonomen Nervensystem an den Fäden des fördernden parasympathischen und des hemmenden sympathischen Nerven gelenkt wird. Mit diesem primitiven Muskel aufs innigste verbunden — und durch diese Verbindung ihn dämpfend — ist der nächst höhere Apparat, der aus Vorderhornzelle, motorischem Nerven und

dem anisotropen Teil der Muskelfibrille als dem Substrat der raschen Verkürzung und raschen Erschlaffung besteht. Wahrscheinlich ist keine physiologische Bewegung ohne das Ineinandergreifen der beiden Apparate denkbar: der schleudernde Gang des Tabikers mag anzeigen, welche Form die Bewegung annimmt, wenn durch die degenerierten hinteren Wurzeln keine tonomotorischen Impulse mehr fließen; der schildkrötenhaft langsame Ablauf der Bewegung des Rumpfes und der Extremitäten, die maskenhafte Starre der Gesichtszüge beim Parkinsonismus, kann andererseits lehren, wie die motorische Aktion sich umwandelt, wenn nach Ausfall der Pallidumfunktion ein überstarker Erregungsstrom durch die Tonusnerven flutet. Diese klinischen Beobachtungen können sehr wohl den Ausgangspunkt der Erforschung des wichtigen, unseres Erachtens unabweisbaren Problems bilden, wie Tonus und Tetanus des Agonisten und Antagonisten ineinandergreifen, um das natürliche Spiel unserer Muskeln zu gewährleisten.

Literatur: 1) BOEKE u. DUSSER DE BARENNE, Verhandl. d. Akademie der Wissensch. in Amsterdam, 21, 1919; AGDUHR, Verhandl. d. Akademie der Wissensch. in Amsterdam 21, 1919. — 2) DE BOER, Zeitschr. f. Biologie 65, 1914; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 190. — 3) LOPEZ u. BRÜCKE, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 166, 1916; DUSSER DE BARENNE, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 166; VAN RYNBERK, Arch. néerland. de physiol. 1, 1916/17; LILJESTRAND u. MAGNUS, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 76, 1919. — 4) E. FRANK, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 18 u. 19; Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. innere Med., Dresden 1920. — 5) LANGLEY, Journ. of physiol. 33, 1905 u. 43, 1911; The autonomic nervous system, Part. I. Cambridge 1921, S. 9. — 6) LE HEUX, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 190, 1921. — 7) VULPIAN u. PHILIPPEAUX, Comptes rend. de l'Ac. des sciences, t. 56, 1863; VULPIAN, Comptes rend. de l'Ac. des sciences, t. 76, 1873. — 8) HEIDENHAIN, Arch. f. Physiol.; Supplementband zum Jahrgang 1883 (Festschr. f. DU BOIS-REYMOND). — 9) ROGOWICZ, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 36, 1885. — 10) SHERRINGTON, Journ. of physiology 17, 253. 1894. — 11) VAN RYNBERK, Arch. Néerl. des sciences exactes Serie III B; t. 2 u. 3, S. 509. 1915. — 12) VAN RYNBERK, Arch. Néerl. de physiol. 1; Über pseudomotor. Nervenwirkungen IV, 1917. — 13) WEILER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 80; SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 82; FRANK u. ALEXANDER. — KATZ, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 90, 148. 1921; RIESSER u. NEUSCHLOSZ, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 91, 1921 und 92, 1922; SCHÜLLER u. ATHER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 91; DE BOER, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 25. — 14) E. FRANK, R. STERN u. M. NOTHMANN, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 24, 1921; E. FRANK, Klin. Wochenschr. 1, Nr. 7. 1922. — 15) BOEKE, Ergebn. der Physiologie (ASHER-SPIRO) 19; Studien zur Nervenregeneration II. Verhandl. der Akad. d. Wissenschaft. zu Amsterdam, 2. Sect. t. 19. (Amsterdam, JOHANNES MUELLER). — 16) RIESSER u. NEUSCHLOSZ, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 91, 1921. — 17) LANGLEY, Journ. of Physiology 33, 1905.

ÜBER DEN VERWENDUNGSSTOFFWECHSEL PATHOGENER BAKTERIEN.

Von

Prof. H. BRAUN und Dr. C. E. CAHN-BRONNER.

Aus der bakteriologisch-hygienischen Abteilung des Hygienischen Universitäts-Instituts in Frankfurt a. M.

An pathogenen Bakterien sind bisher nur selten systematische physiologische Untersuchungen durchgeführt worden trotz der Wichtigkeit solcher Arbeiten für Biologie und Pathologie. Der Ausgangspunkt derartiger Versuche ist, entsprechend der zentralen Stellung, welche der Stoffwechsel bei den experimentellen bakteriologischen Arbeiten einnimmt, die Ernährungsphysiologie der Bakterien. Deren Grundlage hinwiederum ist der *Verwendungsstoffwechsel* der Keime, d. h. die Frage: Aus welchen Stoffen und unter welchen besonderen Bedingungen können die verschiedenen Bakterienarten dauernd ihre Körpersubstanz aufbauen, wobei der Weg, auf dem die Assimilation der Nährstoffe vor sich geht, zunächst unberücksichtigt bleibt. Das Prinzip, das diesen Untersuchungen zugrunde liegt, ist die Schaffung übersichtlicher Ernährungsverhältnisse: Die Nährböden enthalten wenige, einfach gebaute chemische Stoffe, so daß ohne weiteres erhellt, wo die Phos-