XIII.

Aus dem Institut für vegetative Physiologie und dem Pharmakologischen
Institut der Universität Frankfurt a. M.

Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln.

Von

Otto Riesser und S. M. Neuschlosz.

II. Über die durch Nikotin und Kaliumsalze ausgelöste Erregungskontraktur des Frostmuskels und über die rezeptive Substanz Langleys.

(Aus dem Institut für vegetative Physiologie der Universität
Frankfurt a. M.)

Von

Otto Riesser.

(Mit 9 Kurven.)

In der ersten Arbeit dieser Reihe¹⁾ wurde die Wirkung des Azetylcholin auf den in Sauerstoff-durchströmter Ringerlösung suspendierten Frosgastrocnemius beschrieben. Durch Erregung eines in der Gegend des Nerveintrittes angehäuften Substrates (»rezeptive Substanz«) wirkend, führt das Azetylcholin in Konzentrationen von 1 : 200000 oder 1 : 100000 zu einer Dauerverkürzung des Muskels, die ohne Schädigung der kontraktile Substanz viele Stunden lang in der Giftlösung bestehen bleiben kann, durch Rückbringen des Muskels in reine Ringerlösung sofort verschwindet und durch Atropin 1 : 1000, Novokain 1 : 1000 und Kurare 1 : 10000 verhindert oder aufgehoben wird. Aus den Kurareversuchen ergab sich, daß die Azetylcholinwirkung von dem Zustande der indirekten motorischen

1) Schmiedeberg's Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, S. 1.

Erregbarkeit ganz unabhängig ist. Der ganze Verlauf der Erscheinungen, und vor allem das Verhalten gegenüber Kurare, zeigt nun, worauf ich schon in der vorigen Arbeit hinwies, eine auffallende Übereinstimmung mit den Muskelwirkungen des Nikotins, wie sie von Langley¹⁾ und teilweise auch von Böhm²⁾ beschrieben worden sind.

Während aber das Azetylcholin in den niedrigen, kontraktur-erregenden Konzentrationen die kontraktile Substanz, also vor allem die direkte elektrische Erregbarkeit, ganz intakt läßt, sehen wir, daß das Nikotin schon nach ganz kurzer Einwirkung die Erregbarkeit herabsetzt oder aufhebt, und daß die hierin zum Ausdruck kommende schädigende Wirkung auf die kontraktile Substanz bei längerer Einwirkung des Giftes, besonders schnell aber bei höheren Konzentrationen, bis zur irreversiblen Starre des Muskels führen kann. Die primäre Erregungskontraktur, von der Neuralregion her ausgelöst, und die sekundäre Schädigungskontraktur gehen ohne scharfe Grenze ineinander über und erschweren so die Deutung der Erscheinungen. Dennoch ist Langley dazu gelangt, klar zu unterscheiden zwischen der Erregungskontraktur, stimulation change, wie er es nennt, und der Wirkung auf die general muscle substance (die kontraktile Substanz). Nur die erstere wird, wie er in seiner letzten Arbeit über dieses Thema³⁾ betont, durch Kurare antagonistisch beeinflusst. Um die Ergebnisse, die ich an dem viel übersichtlicher wirkenden Azetylcholin gewann, auch auf die Deutung der Nikotinwirkung übertragen zu können, habe ich mich bemüht, die Übereinstimmung im Verhalten verdünnter Nikotinlösungen und des Azetylcholins gegenüber dem Froschgastrocnemius sicher zu stellen.

I. Die Wirkung des Nikotins auf den Froschgastrocnemius.

Die Versuchsanordnung war genau die gleiche wie in den früheren Versuchen mit Azetylcholin. Stets wurden Temporarien benutzt. Die Erscheinungen der Nikotinwirkung auf verschiedene Muskeln des Frosches sind zwar von Langley eingehend beschrieben worden, indessen erschwert die Fülle der von ihm registrierten Beobachtungen die Übersicht, und Versuchsanordnung und Gesichtspunkte seiner Untersuchungen sind vielfach so verschieden von den von mir gewählten, daß ich eine Reihe einfacher Experimente noch zu schildern habe.

1) Journal of physiol. 1914, Bd. 48, S. 73 und frühere Arbeiten.

2) Schmiedeberg's Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 265.

3) Journal of physiol. 1914, Bd. 48.

Am besten arbeitet man mit Lösungen von Nikotin 0,5 : 1000. Stets wurde das Nikotin mit HCl genau neutralisiert. Langley hat mit freiem Nikotin gearbeitet, und da er häufig 1%ige Lösungen verwandte, so muß die Reaktion der Lösungen sehr deutlich alkalisch gewesen sein. Höhere Konzentrationen als 0,5 : 1000 machen zu schnell irreversible Substanzschädigungen und schließlich Starre. Bei der gewählten niedrigeren Konzentration hat man dagegen die meiste Aussicht, die primäre Erregungskontraktur verhältnismäßig rein zu erhalten. Diese zeigt genau den gleichen Verlauf wie die Azetylcholincontraktur. Während aber in der Azetylcholinlösung die Verkürzung viele Stunden lang unverändert oder doch nur langsam abnehmend bestehen bleibt, dauert die Verkürzung unter der Einwirkung des Nikotins nur geringe Zeit an. Sehr bald beginnt die Erschlaffung, um so schneller, je empfindlicher der Muskel und je höher die Konzentration des Nikotins ist. Gleichzeitig beginnt die Lähmung des Muskels für direkte elektrische Reizung. Diese bleibt auch bei den geringsten, Kontraktur erregenden Konzentrationen nicht aus und tritt meist selbst dann mehr oder weniger schnell und intensiv ein, wenn nach nur kurzer Behandlung mit Nikotin der Muskel wieder in reine Ringerlösung gebracht wird. In solchen Fällen sieht man die direkte elektrische Erregbarkeit in der Ringerlösung allmählich bis zu einem Minimum abnehmen, um dann wieder allmählich anzusteigen, bis sie nach 2—4 Stunden wieder ganz normal geworden ist. Dabei zeigt sich nun, daß während der Dauer der herabgesetzten elektrischen direkten Erregbarkeit auch die Kontrakturnerregbarkeit gegenüber Nikotin selbst (schon von Langley beobachtet) und auch gegenüber Azetylcholin verloren gegangen ist, und daß sie erst wiederkehrt, wenn auch die elektrische Erregbarkeit wieder annähernd normal geworden ist. Andererseits kann man aber auch feststellen, daß in Fällen, wo die direkte elektrische Erregbarkeit durch das Nikotin noch wenig gelitten hat, dennoch die Kontrakturnerregbarkeit schon erloschen ist, um erst nach längerem Auswaschen des Muskels mit reiner Ringerlösung wiederzukehren. Es scheint also die Kontrakturnerregbarkeit viel empfindlicher gegen längere Nikotinwirkung zu sein als die elektrische, direkte Erregbarkeit.

Die gesamten geschilderten Erscheinungen, wie sie zumeist auch schon von Langley beschrieben wurden, lassen sich in folgender Weise erklären: Zunächst erregt das Nikotin die Substanz der Neuralregion und bedingt dadurch die Erregungskontraktur. Sehr bald aber beginnt die schädigende Wirkung auf die kontraktile Substanz. Diese Wirkung ist eine zweifache: Sie betrifft sowohl die Kontrakturner-

erregbarkeit durch Gifte, wie die Erregbarkeit für direkte elektrische Reizung. Trotz fortbestehender Erregung der Substanz der Neuralregion verliert also die kontraktile Substanz mehr und mehr ihre Kontraktionsfähigkeit, sie wird gelähmt und erschläft allmählich. In weiterem Fortschreiten der schädigenden Wirkung des Nikotins auf die kontraktile Substanz kommt es zur Störung des Muskelstoffwechsels und in ihrem Gefolge schließlich zur Starre.

II. Der Antagonismus Nikotin—Kurare in seiner Bedeutung für die Frage der Kurarewirkung und über die Natur der rezeptiven Substanz.

Seit seinen ersten Versuchen war es Langley aufgefallen, daß die primäre Erregungskontraktur, welche Nikotin bedingt, durch eine Wirkung auf die Gegend der Nerveintrittsstelle ausgelöst wird. An Froschmuskeln, auf die er Tropfen von Nikotin an verschiedenen Stellen aufsetzte, verfolgte er unter der Lupe diese Erscheinung. Es scheint mir, daß bei diesen Untersuchungen die schädigende Wirkung und die alkalische Reaktion der zumeist angewandten stärkeren Giftlösungen die Deutung der Erscheinungen erschwert und beeinträchtigt hat. Mit Hilfe des Gastrocnemiuspräparates läßt sich der Sachverhalt erheblich einfacher zeigen, und zwar genau so und mit demselben Ergebnis wie in den Versuchen mit Azetylcholin. Während also Eintauchen des Muskels mit Ausschluß der Gegend des Nerveintrittes nur geringfügige Verkürzung verursacht, tritt bei Berührung der Giftlösung mit der Neuralregion sofort schnelle und starke Verkürzung ein, und die gesamte Erscheinung macht auf den Beobachter durchaus den Eindruck eines Erregungsvorganges. Taucht man andererseits nur das Ende des Muskels in die Giftlösung, an welchem der Nerv eintritt, so erhält man sofort maximale Verkürzung (Kurve 1, 2 und 4).

Wir haben in der ersten Mitteilung den Angriffspunkt der Kontrakturerregung, von dem wir bisher nur die Lokalisation, nicht aber die Natur wissen, im Anschluß an Langley »rezeptive Substanz« oder Substanz der Neuralregion genannt. Doch hat Langley den Begriff der »rezeptiven Substanz« ursprünglich nicht anatomisch gefaßt. Er verstand vielmehr darunter eine Art von Seitenkette des Muskeleiweißes, welche die Reaktion der Gifte mit der Muskelsubstanz vermittele. Es handelte sich also ursprünglich um eine Art chemischen Begriffes, und die auffällige Lokalisation der erregbaren Substanz in der Gegend der Nervenendigungen fand dabei nur eine untergeordnete Berücksichtigung. Dennoch hat man immer wieder unter dem

Eindruck der so auffälligen Tatsachen die rezeptive Substanz und das anatomische »neuromuskuläre« Substrat der Neuralregion miteinander in Beziehung gebracht, und die nähere Betrachtung wird zeigen, daß man damit das Rechte traf. Da diese interessanten Fragen indessen mit dem Antagonismus Nikotin—Kurare und seiner Deutung durch Langley aufs engste zusammenhängen, und da sie insbesondere verknüpft sind mit den Vorstellungen dieses Forschers über den Angriffspunkt des Kurare am Muskel, so muß dieser Antagonismus näher betrachtet werden.

Zunächst ist festzustellen, daß der Verlauf und die Bedingungen des Antagonismus Nikotin—Kurare, wie er von Langley und auch von Böhm beschrieben wurde, in allen Einzelheiten mit den Erscheinungen des Antagonismus Azetylcholin—Kurare übereinstimmen. Eigene Versuche bestätigen dies erneut (Kurve 1). Die Tatsache, daß die

Kurve 1. Muskel I. Nach 20 Minuten Vorbehandlung in Kurare 1:10 000 bleibt 10^h 50' Nikotin 0,5:1000 wirkungslos. 10^h 53' Wechsel gegen reine Ringerlösung. 12^h 42' ist die indirekte Erregbarkeit vollständig erloschen. Nikotin 0,5:1000 bewirkt indessen Kontraktur. — Muskel II. Nikotin 0,5:1000 wirkt nur sehr wenig von der Muskelsubstanz aus. Erst bei Berührung der Nerveintrittsstelle (10^h 31') schnelle Verkürzung, die sich hier mehrere Minuten lang unverändert hält. Kurare 1:10 000 + Nikotin beseitigt in wenigen Minuten die Kontraktur fast ganz, ohne die indirekte Erregbarkeit zunächst zu beeinträchtigen.

kontrakturaufhebende Wirkung des Kurare mit seinem Einfluß auf die indirekte elektrische Erregbarkeit in keinem Zusammenhang steht, ist allerdings von jenen Autoren nicht so entschieden betont worden, als wir es hier tun möchten. Langley hat nun aber weiter gefunden, daß auch nach vollständiger Degeneration des Nerven das Nikotin eine typische Erregungskontraktur verursacht und daß Kurare auch an solchen Muskeln die Kontraktur aufhebt.

Daraus geht natürlich hervor, daß beide Wirkungen, sowohl die kontrakturerregende des Nikotins wie die kontrakturaufhebende des Kurare, an einem Substrat angreifen, das bei der Nervdegeneration intakt bleibt und daher dem Muskel selbst angehört. Von der Annahme ausgehend, daß es überhaupt nur eine Wirkung des Kurare auf den Muskel gebe, ist Langley in seinen Schlüssen noch weiter gegangen. Er identifiziert die bekannte Vernichtung der indirekten Erregbarkeit des Muskels durch Kurare mit der hemmenden Wirkung dieses Giftes auf die Nikotinkontraktur und kommt so notwendig zu dem Schluß, daß auch die bisher als eine Lähmung der motorischen Nervendigungen gedeutete Wirkung des Kurare auf die indirekte Erregbarkeit nicht an diesen Nervendigungen, sondern an einem dem Muskel zugehörigen Substrat angreife. Dieses Substrat ist es, das er im Sinne der Seitenkettentheorie Ehrlichs zunächst als »rezeptive Substanz« bezeichnet hat.

Langleys Schlußfolgerung scheint mir aber eine irrige zu sein. Vielmehr geht aus den Versuchen mit Azetylcholin und Kurare und den völlig identischen mit Nikotin und Kurare meines Erachtens mit Sicherheit hervor, daß es zwei ganz verschiedene Wirkungen des Kurare auf den Skelettmuskel gibt.

Die erste Wirkung richtet sich gegen die motorischen Nervendigungen, ist also nur so lange feststellbar, als diese noch erhalten sind. Die zweite Wirkung aber ist gegen die Erregungskontraktur gerichtet. So wie diese durch Erregung eines »neuromuskulären« Elementes ausgelöst wird, das nach Nervdurchschneidung nicht degeneriert, so muß auch die aufhebende Wirkung des Kurare von der Existenz und dem Zustand der motorischen Innervation unabhängig sein. Mag es sich nun dabei um eine Lähmung der rezeptiven Substanz selbst oder um eine Beeinflussung der kontraktilen Substanz handeln, jedenfalls ist diese Kurarewirkung eine Sache für sich, und die Lähmung der motorischen Nervendigungen hat nichts mit ihr zu tun. Inzwischen hat Langley selbst den chemischen Begriff der rezeptiven Substanz in dem ursprünglich von ihm an-

gewandten Sinne fallen gelassen. Er spricht in seiner neuesten Arbeit (a. a. O.) nur noch von der »Substanz der Neuralregion« und bekennt sich damit zu einer mehr anatomisch-funktionellen Deutung des neuromuskulären Apparates, ohne jedoch bisher einer genaueren Kennzeichnung dieses Elementes näherzutreten. Wenn wir selbst den Ausdruck rezeptive Substanz vorläufig beibehalten, so geschieht es, weil er sich eingebürgert hat, aber wir brauchen ihn nicht mehr im chemischen, sondern im anatomisch funktionellen Sinne.

Wir verstehen also unter rezeptiver Substanz ein in der Gegend der Nerveintrittsstelle angehäuftes, trophisch zum Muskel gehöriges, nervöses Element, das durch gewisse Gifte elektiv und unabhängig von dem Zustand des zentralmotorischen Neurons erregt wird und dessen Erregung zu einer Dauerverkürzung des Muskels führt. Der die Verkürzung bedingende, durch Erregung der rezeptiven Substanz ausgelöste Stoffwechselprozeß ist noch unbekannt. Vieles spricht dafür, daß er nicht identisch ist mit dem durch Reizung des motorisch-nervösen Apparates oder des von ihm versorgten kontraktiven Elementes ausgelösten Laktazidogenzerfall. Das in Angriff genommene Studium dieser wichtigen Frage wird zu zeigen haben, ob wir es hier mit einem Verkürzungsprozeß besonderer Art zu tun haben, der durch die Art des zugrunde liegenden Stoffwechselvorganges und durch seine Innervation eine Sonderstellung beansprucht.

III. Der Antagonismus Nikotin—Atropin und Nikotin—Novokain.

Wenn wir berechtigt sein sollen, die am Azetylcholin gewonnenen Schlüsse auf die Ergebnisse der Langleyschen Nikotinstudien zu übertragen, so müßte einerseits noch der Beweis erbracht werden, daß auch die Azetylcholin- und Nikotinkontraktur nach Nervdegeneration genau so verläuft und genau so durch Kurare beseitigt wird, wie dies für die Nikotinkontraktur von Langley erwiesen wurde. Versuche dieser Art sind im Gange. Daß sie nach Erwarten ausfallen werden, scheint schon angesichts des gleichen Verhaltens der beiden Kontrakturen gegenüber Kurare höchst wahrscheinlich zu sein.

Eine weitere Bestätigung für die Identität der Nikotin- und Azetylcholin-Erregungskontraktur ergibt sich aus der Tatsache, daß nicht nur gegenüber Kurare, sondern ebenso gegenüber Atropin und Novokain beide Kontrakturformen sich völlig identisch verhalten. Ich mache nochmals darauf aufmerksam, daß die Versuche mit Nikotin sehr leicht durch die mehr oder weniger frühzeitig einsetzende Lähmung der kontraktiven Substanz und die allmählich einsetzende

II

Kurve 2. Muskel I. 2^h 24' Nikotin 0,5:1000 + Atropin 1:1000. Nach Berührung der Nerveintrittsstelle schnelle Verkürzung, die infolge der Atropinwirkung schnell wieder zurückgeht. 2^h 30' reine Ringerlösung. Die Erregbarkeit sinkt schnell ab, ist um 2^h 45' erloschen und steigt dann unter häufiger Erneuerung der Ringerlösung wieder an. 5^h 33' ist sie fast wieder normal. 5^h 37' macht Nikotin typische Erregungskontraktur, die zunächst in der Nikotinlösung langsam zurückgeht, dann durch Atropin + Nikotin schnell verschwindet. — Muskel II. 2^h 25'—2^h 42' mit Atropin. sulf. 1:1000 vorherbehandelt. 2^h 43' bleibt Nikotin wirkungslos. 2^h 48' in reine Ringerlösung. Erregbarkeit nimmt weiter ab, hat 3^h 04' ihr Minimum erreicht, nimmt unter häufigem Wechsel der Ringerlösung dann wieder zu und ist 5^h 24' wieder normal. 5^h 25' macht Nikotin 0,5:1000 gute Erregungskontraktur, die zunächst sehr langsam zurückgeht, um 5^h 31' aber durch Atropin 1:1000 + Nikotin schnell beseitigt wird.

Schädigungskontraktur unklar werden, besonders wenn man mit höheren Konzentrationen arbeitet. Im allgemeinen geben aber neutrale Lösungen von Nikotin 0,5:1000 gute Resultate.

Die beigegebenen Kurven (Kurve 2) zeigen ohne weiteres die Übereinstimmung mit den entsprechenden Versuchen mit Azetylcholin und bedürfen keiner weiteren Diskussion. Kurve 3 ist insofern in-

Kurve 3. Muskel I. 0,5:1000. Nikotin macht 9^h 51' am Krötenmuskel intensive Erregungskontraktur. 9^h 55' leitet Atropin 2:1000 + Nikotin die Erschlaffung ein. Diese schreitet, beschleunigt durch einzelne Reize, langsam weiter, ohne jedoch vollständig zu werden. Von 10^h 15' an beginnt die zweite, die Starrekontraktur. — Muskel II. 20 Minuten mit Atropin vorbehandelt. Nikotin 0,5:1000 macht nun keine Erregungskontraktur. Dagegen tritt langsame Schädigungskontraktur ein, die durch Atropin nicht aufgehoben wird und allmählich in Starre übergeht.

teressant, als sie, an den besonders empfindlichen Krötenmuskeln gewonnen, zeigt, wie man durch Vorbehandlung mit Atropin die primäre Erregungskontraktur von der sekundären Schädigungskontraktur trennen kann. Muskel I war nicht mit Atropin vorbehandelt. Infolgedessen gab Nikotin 0,5:1000 eine außerordentlich intensive Erregungskontraktur. Die schnell einsetzende Lähmung der kontraktilen Substanz bringt den Muskel zuerst langsam, dann schneller zur Erschlaffung, und Atropin beschleunigt diese Erschlaffung zwar wenig,

aber merklich. Schließlich tritt, obwohl gegen reine Ringerlösung gewechselt wurde, die aus Langleys Arbeiten bekannte zweite irreversible Kontraktur, die Starre, ein.

Ganz anders sieht die Kurve des zweiten Muskels aus. Er war 20 Minuten mit Atropin vorbehandelt. Und nun sieht man, wie nach Einbringen in Nikotin die schnelle Kontraktion, die Erregungskontraktion, ausbleibt, während statt dessen eine sehr langsam und

Kurve 4. Muskel 1. Nikotin 0,5:1000 wirkt 5^h 23' von der Muskelsubstanz aus zunächst gar nicht. Bei Berührung mit der Nerveintrittsregion 5^h 25' sofortige Verkürzung. 5^h 26' hebt Novokain 1:1000 + Nikotin 0,5:1000 die Kontraktur schnell auf. Von 5^h 31–6^h 09' Auswaschen mit reiner Ringerlösung. Die Kontrakturerregbarkeit für Nikotin ist erloschen, eine Folge der Nikotin-nachwirkung. — Muskel 2. Nach 15 Minuten Vorbehandlung mit Novokain 1:1000 bleibt Nikotin 0,5:1000 wirkungslos, bei gut erhaltener direkter elektrischer Erregbarkeit.

stetig fortschreitende Verkürzung sich geltend macht, die durch Atropin auch nicht im geringsten beeinflußt wird. Das ist die reine Schädigungskontraktur. Sie ist natürlich auch im Bilde der Kurve 1 enthalten, wird aber hier zunächst durch die primäre Erregungskontraktur verdeckt, macht sich nur insofern geltend, als die Atropinwirkung verringert erscheint, und kommt erst zum Schluß in Form der Starre zur Alleinherrschaft.

Genau wie das Atropin verhält sich auch das Novokain (Kurve 4), auch hierin ein genaues Gegenstück zu den Verhältnissen

bei der Azetylcholininkontraktur. Inzwischen haben auch E. Frank und R. Alexander Katz¹⁾ ganz unabhängig von mir die antagonistische Wirkung von Novokain gegen Nikotin am Muskel festgestellt. Ihre Kurven sind indessen nicht ohne weiteres für uns verwertbar. Sie haben gerade die Anfangsverkürzung nicht berücksichtigt, die für unsere Betrachtung das Wichtigste ist, und haben das Novokain erst auf der Höhe der Dauerkontraktur einwirken lassen. Auch hier bewirkt es einen Abstieg der Kurve, und ganz klar ist auch bei Frank die völlige Verhinderung der Wirkung kleiner Nikotindosen durch Vorbehandlung des Muskels mit Novokain. Seine Versuche am ganzen Tier bieten eine besonders klare Illustration der Verhältnisse.

Ich habe schon in meiner ersten Arbeit dargelegt, welche Bedeutung den Befunden über die Kontrakтураufhebung durch Novokain am isolierten Muskel im Hinblick auf die theoretischen Schlußfolgerungen zukommt, die E. Meyer und Weiler einerseits, Liljestrand und Magnus andererseits an die Beobachtung der Starreaufhebung durch Novokain geknüpft haben. E. Frank ist zu denselben Ergebnissen gekommen. Ich möchte indessen an dieser Stelle eingehender die Frage behandeln, wie wir uns eigentlich den Antagonismus von Atropin, Novokain und Kurare gegenüber der Erregungskontraktur zu erklären haben. Kolloidchemische Untersuchungen von Neuschlosz, die demnächst im Rahmen dieser Arbeiten erscheinen werden, haben neue Gesichtspunkte für die Beurteilung dieser Fragen erbracht. Die Einzelheiten müssen der erwähnten Publikation vorbehalten bleiben. So viel sei aber an dieser Stelle schon gesagt, daß a priori drei Typen des Antagonismus möglich sind. Entweder lähmt das Gift direkt die Angriffspunkte der Kontrakturnerregung, also jenes nervöse Substrat im Muskel, das wir als rezeptive Substanz bezeichnen, oder es verdrängt, selber unwirksam, das erregende Gift von der Stelle seiner Wirkung, also von der rezeptiven Substanz, oder endlich, es lähmt die kontraktile Substanz und macht dadurch die weiter bestehende Erregung der rezeptiven Apparate unwirksam.

Es scheint nach den Versuchen von Neuschlosz, daß das Atropin lediglich durch Verdrängung wirkt, während dem Novokain eine direkte, verändernde Wirkung auf den Zustand der Muskelkolloide zukommt. Damit stehen die Beobachtungen am Muskel in bester Übereinstimmung, welche uns zeigen, daß Atropin die Erregbarkeit

1) Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 149.

des Muskels ungeschädigt läßt, während Novokain anscheinend die kontraktile Substanz unfähig zur Verkürzung macht. Diese Wirkung betrifft zuerst und außerordentlich schnell die Kontraktur-erregbarkeit. Dann erst folgt allmählich die lähmende Wirkung auch auf die direkte elektrische Erregbarkeit. Beide Wirkungen sind glatt reversibel durch Auswaschen des Muskels mit reiner Ringerlösung. Aber auch hier tritt die Wiederherstellung der Funktion merklich schneller ein für die Kontraktur, als für die Zuckungsfähigkeit.

IV. Der Antagonismus Veratrin—Atropin und Veratrin—Novokain, und über den Mechanismus der Kontrakturnaufhebung durch Novokain.

Wenn der Wirkungstypus der antagonistischen Gifte wirklich im wesentlichen auf Beeinflussung des Kolloidzustandes der Muskelzellen oder auf sonstigen rein physikalischen Prozessen beruht (Verdrängung), so muß sich ihre Wirkung auf Kontrakturen der Muskeln noch viel allgemeiner feststellen lassen. Dies ist nun in der Tat der Fall. Atropin. sulfur. 1 : 1000 hemmt die Wirkung geringer Veratrinkonzentrationen auf den Muskel in sehr typischer Weise (Kurve 5), und noch besser gelingt das mit Novocain. hydrochlor. (Kurve 6). Bringt man einen durch Veratrin 1 : 500000 vergifteten Muskel, der die typische, langgedehnte, doppelgipflige Zuckungskurve aufweist, in Novocain. hydrochlor. 1 : 1000, so gibt schon eine Minute oder $\frac{1}{2}$ Minute danach die Reizung eine vollständig normale Kurve. Und behandelt man die Muskeln mit Atropin oder Novokain vor, so bleibt die typische Veratrinwirkung aus. Auf dem Pharmakologentag zu Freiburg hat Schüller über genau die gleichen Beobachtungen berichtet¹⁾ und außerdem gezeigt, daß auch die typische Coffeinstarre durch Vorbehandlung mit Novokain 1 : 1000 völlig ausbleibt, während sie, einmal eingetreten, durch Novokain nicht mehr beseitigt werden kann. Dies alles deutet mit großer Bestimmtheit darauf hin, daß Novokain den physikalisch-chemischen Zustand des Muskels in einer ganz bestimmten Weise verändert, und zwar so, daß die andersartigen, ebenfalls kolloidchemischen Veränderungen von Veratrin oder Coffein²⁾ nicht mehr wirksam werden können, oder daß eine schon herbeigeführte Kontraktur, z. B. beim Nikotin und Azetylcholin, wieder verschwindet.

Im Zusammenhang dieser Überlegungen ist weiter auf folgendes hinzuweisen: Man kann sehr schön zeigen, wie die antagonistische

1) Seither veröffentlicht in diesem Archiv 1921, Bd. 91, S. 125.

2) Hierüber Näheres in den folgenden Mitteilungen.

Kurve 5. Nach 10 Minuten Vorbehandlung mit Atropin 1:1000 bleibt 2^h 35' Veratrin 1:500 000 wirkungslos. Nachdem das Atropin durch Auswaschen mit reiner Ringerlösung entfernt wurde, macht 3^h 03' Veratrin die typische Kurve. Um 3^h 05' bringt Atropin 1:1000 + Veratrin die normale Zuckung sehr schnell wieder.

Kurve 6. Nach Vorbehandlung mit Novokain 1:1000 von 12^h 12'—12^h 22' bleibt Veratrin 1:50 000 ohne jede Wirkung. Nachdem von 12^h 33'—2^h 53' in reiner Ringerlösung ausgewaschen war, wirkt 2^h 53' Veratrin in typischer Weise. 2^h 55' bringt Novokain 1:1000 + Veratrin 1:500 000 die typische Veratrinkurve sofort zum Verschwinden.

Wirkung von Novokain gegen Veratrin 1:500000 an ein ganz bestimmtes Konzentrationsverhältnis der beiden Gifte gebunden ist. 1:10 000 Novokain wirkt ein wenig, 1:5000 bringt schon den größten Teil der Kontraktur fort, 1:3000 läßt nur noch einen kleinen Rest, aber erst 1:1000 macht die Kurve wieder vollständig normal. Solchen bestimmten Konzentrationsverhältnissen der einander aufhebenden Gifte begegnet man auf diesem Gebiete überall, und schon Langley hat diese Tatsache beim Antagonismus Kurare—Nikotin hervorgehoben. Dies spricht aber ebenfalls sehr eindringlich dafür, daß es sich hier um physikalisch-chemische Prozesse handelt.

Nun werden wir in einer folgenden Arbeit zeigen, daß Veratrin seine typische Wirkung deshalb entfaltet, weil es die Kolloide des Muskels in einer ganz bestimmten Weise verändert, so nämlich, daß es zu einer Herabsetzung der Permeabilität der Muskelfasergrenzschichten kommt. Wenn wir nun sehen, daß Atropin und Novokain die typische Veratrinwirkung wieder beseitigen, so kann es sich bei der Wirkung dieser Gifte auch wieder nur um physikalisch-chemische bzw. um kolloid-chemische Prozesse handeln. Wir werden auf diese wichtigen Verhältnisse in einer späteren Arbeit noch ausführlich zurückkommen. Aber schon aus dem Gesagten ergibt sich, daß die Betrachtungsweise des Antagonismus der Gifte in unseren Beispielen das Innervationsproblem gegenüber der Frage nach dem physikalisch-chemischen Mechanismus ihrer Wirkung und Gegenwirkung in den Hintergrund rückt.

Erwähnt sei noch, daß ich bisher keine deutliche antagonistische Wirkung des Kurare gegen die Veratrinwirkung fand, jedenfalls war sie nicht so eindeutig nachweisbar wie bei Novokain oder Atropin. Das spricht dafür, daß das Kurare auch bei seinem Antagonismus gegen Nikotin und Azetylcholin einen anderen Mechanismus hat als Atropin und Novokain.

V. Die Erregungskontraktur als allgemeine Erscheinung.

Schon in der ersten Mitteilung wurde darauf hingewiesen, daß die Erregungskontraktur zweifellos eine viel weiter verbreitete Erscheinung ist als man bisher annehmen konnte. So finden wir sie nach Böhm beim Muskarin und Neurin ebenso wie bei Nikotin (Langley) und Cholin bzw. Azetylcholin (Riesser), und neuerdings hat Langley¹⁾ gezeigt, daß die durch 2%ige NaCNS Lösung hervorgerufene Kontraktur ganz analog verläuft und auch von Kurare in

1) Journ. of physiol. 1915/16, Bd. 50, S. 408.

ganz ähnlicher Weise beeinflusst wird wie die Nikotinkontraktur. Schon daraus geht hervor, daß die rezeptive Substanz nicht nur von spezifischen Giften, sondern auch von anderen Reizen erregt werden kann. Ich selbst wurde auf die Kaliumkontraktur aufmerksam. Wie die Kurven zeigen (Kurve 7 und 8), läßt sich auch für diese nachweisen, daß die primäre, schnelle Verkürzung des Gastrocnemius durch Kalisalze ebenfalls durch Erregung der »Neuralregion« zustande kommt. Daran schließt sich die Lähmung der kontraktilen Substanz, die nun auch anscheinend wieder zuerst die Kontrakturensubstanz trifft, und eine allmähliche Erschlaffung bedingt. Dagegen muß die lähmende Wirkung des K auf die direkte motorische Erregbarkeit nach allem, was wir wissen, auf eine direkte Muskelwirkung zurückgeführt werden. Primäre Erregungskontraktur und Lähmung

Kurve 7. Muskel a. Eintauchen des halben Muskels in 0,4%ige K_2SO_4 -Ringelösung macht geringe Verkürzung. Erst bei Berührung der Nerveintrittsstelle tritt schnelle Zusammenziehung ein. — Muskel b. Hängt mit dem Nervende nach unten. Eintauchen nur des untersten Viertels macht maximale Verkürzung, weiteres Eintauchen wirkt nicht verstärkend auf die Kontraktur.

durch Kalisalze haben also anscheinend nichts miteinander zu tun und sind Ergebnisse zweier örtlich verschiedener Wirkungen der Kaliumsalze. Die Kaliumkontraktur läßt sich indessen weder durch Atropin noch durch Novokain antagonistisch beeinflussen (Kurve 8 und 9). Die Deutung dieser Erscheinung ist heute noch ungeklärt. Daß auch hier bestimmte kolloidchemische Wirkungen und Gegenwirkungen zugrunde liegen, ist sicher. Wir werden von diesem Gesichtspunkt aus die Frage experimentell zu entscheiden suchen.

Zum Schluß noch die Erörterung zweier Fragen: Die erste, ob es nicht möglich wäre, die rezeptive Substanz auch elektrisch zu reizen und auch so eine Erregungskontraktur zu erhalten. A priori müßte man meinen, daß dies bei jeder elektrischen Reizung eintrete. Aber offenbar wiegt die Zuckungsfunktion sowohl hinsichtlich der Größe der Spannungsentwicklung als der Schnelligkeit des Ablaufes so entschieden vor, daß die langsam, ablaufende Erregungskontraktur

Kurve 8. Muskel I. K_2SO_4 0,3% wirkt erst bei Berührung mit dem obersten (Nerveintrittsteil) des Muskels. Das langsame spontane Erschlaffen des Muskels wird weder durch Atropin 2:1000 noch durch Kurare 1:10 000 beschleunigt. Dagegen verschwindet die Kontraktur schnell in reiner Ringerlösung (10^h 30'). Die elektrische direkte Erregbarkeit ist zu dieser Zeit noch ungeschwächt. Um 11^h 28' macht Azetylcholin typische Kontraktur, die 11^h 31' durch Kurare 1:10 000 + Azetylcholin in der üblichen Weise glatt beseitigt wird. — Muskel II. War mit dem Nerveende nach unten suspendiert. 9^h 59' berührt K_2SO_4 0,3% nur dieses Ende und macht maximale Kontraktur, die durch Bedecken des ganzen Muskels mit der K_2SO_4 -Lösung nicht verstärkt wird (der kleine Buckel ist mechanisch bedingt). Atropin 2:1000 und 4:1000 machen keine Erschlaffung. Der Reiz um 10^h 08' reißt durch.

nicht zur Geltung kommt. Alle Mittel aber, die die elektrische Erregbarkeit schädigen, heben auch die Erregbarkeit der rezeptiven Substanz auf, sogar noch schneller und leichter als jene. Solange man also nicht ein Mittel in der Hand hat, um die elektrische Erregung der schnell zuckenden Fibrille elektiv aufzuheben, ohne Schädigung der rezeptiven Substanz, wird das erstrebte Ziel nicht zu erreichen sein. Vorläufig ist eine getrennte Darstellung der beiden Funktionen also nur durch Gifte nach Art des Azetylcholins möglich, welche allein die rezeptive Substanz erregen und die Apparate der motorischen Fibrillenerregung unberührt lassen.

Kurve 9. Muskel I. 6^h 05' macht Azetylcholin typische Erregungskontraktur, die 6^h 06' durch reine Ringerlösung schnell beseitigt wird. 6^h 35' bewirkt K₂SO₄ 0,25% eine Kontraktur von ähnlicher Stärke, obwohl der Muskel vorher 17 Minuten in Novokain 1:1000 vorbehandelt war. Reine Ringerlösung beseitigt 6^h 38' die Kontraktur prompt. Die elektrische direkte Erregbarkeit ist noch unverändert. — Muskel II. Nach einer normalen Azetylcholinkontraktur und ihrer Beseitigung durch reine Ringerlösung bewirkt 6^h 34' K₂SO₄ 0,25% eine analoge Kontraktur, die 6^h 45' durch Novokain + K₂SO₄ in keiner Weise gehemmt wird. 6^h 50' wirkt reine Ringerlösung prompt erschlaffend.

Die Erörterung einer weiteren wichtigen Frage geht auf eine Diskussionsbemerkung von Magnus¹⁾ zurück. Er verwies auf die neuen histologischen Arbeiten von Boeke²⁾ über die Degeneration und die Regeneration der motorischen Nerven. Es ist diesem Forscher gelungen, die Existenz eines »präterminalen Netzwerkes« in der Muskelfaser nachzuweisen, das die lange gesuchte Verbindung zwi-

1) Verhandlungen der zweiten Tagung der Deutsch. Pharmak. Gesellschaft zu Freiburg 1921.

2) Brain 1921, Vol. 44, S. 1 sowie Ergebnisse der Physiologie (Asher und Spiro) 1921, Bd. 19.

schen den Endigungen des motorischen Nerven am Muskel und den Muskelfibrillen darstellt, dessen Endmaschen sogar jede einzelne doppelbrechende Scheibe umspinnen. Dieses präterminale Netzwerk ist nun aber ein Bestandteil nicht des Nerven, sondern des Sarkoplasma. Bei der Degeneration des durchschnittenen Nerven bleibt das präterminale Netzwerk noch eine ganze Weile erhalten, wenn die Endplatten schon völlig entartet sind, und bei der Regeneration des Nerven bildet es sich im Sarkoplasma, sobald die Nervfibrillen das Sarkolemm durchsetzt haben, und stellt so die letzte Verbindung zwischen Nerv- und Muskelfibrille her. Boeke selbst weist darauf hin, daß dieses präterminale Netzwerk sich durchaus so verhalte, wie man es von dem anatomischen Substrat der rezeptiven Substanz von Langley erwarten müsse.

Wenn es zutrifft, daß die rezeptive Substanz identisch mit dem präterminalen Netzwerk, also ein Bestandteil der motorischen Bahn ist, wenn auch ein dem Muskel angehöriger Bestandteil, so müßten wir weiter folgern, daß Nikotin und ebenso Azetylcholin an diesem Element als Erreger wirken, und weiter, daß die von ihnen ausgelöste Verkürzung des Muskels letzten Endes von gleicher Natur ist wie die auf den im Nerv geleiteten Impuls erfolgende Zuckung. Wir hätten dann hinsichtlich des Kurare anzunehmen, daß es sowohl auf die Nervendigungen als auf das präterminale Netzwerk lähmend wirke, und zwar in einer für beide Substrate durchaus verschiedenen und voneinander unabhängigen Weise.

Die Annahme, daß die Azetylcholin-Kontraktur mit der durch Nervreizung erzeugten Zuckung gleicher Natur sei, fällt indessen außerordentlich schwer angesichts der Art und der schon in minimalen Konzentrationen sich äußernden Wirksamkeit des Giftes und nicht zuletzt, bei unvoreingenommener Betrachtung, wegen des so grundverschiedenen Verlaufes der Azetylcholin-Verkürzung gegenüber allen durch Reizung vom Nerven aus hervorgerufenen Muskelaktionen. Eine definitive Entscheidung wird nur die Untersuchung des Erregungsstoffwechsels bringen können. Wenn es sich herausstellen sollte, was ich zunächst als das Wahrscheinlichste betrachte, daß der durch Azetylcholin ausgelöste, zur Verkürzung führende Stoffwechselprozeß nichts mit der Laktazidogenspaltung zu tun hat, und daß die Verkürzungssubstanz weder Milchsäure noch Phosphorsäure ist, wenn es gar gelänge, den tatsächlichen Erregungsstoffwechsel festzustellen, dann erst wird man mit Sicherheit sagen können, daß die Azetylcholinkontraktur und die anderen mit ihr verwandten

tonischen Verkürzungsvorgänge mit den gewöhnlichen motorischen Erregungsvorgängen nichts zu tun haben. Ist dies aber der Fall, dann wird man auch das nervöse Substrat der Erregungskontraktur außerhalb der Bahn suchen müssen, auf welcher der zentralmotorische Reiz die Muskelfibrille erreicht und als Bestandteil eines besonderen, tonomotorischen Systems zu betrachten haben.

Zusammenfassung.

Die primäre Kontraktion und Dauerverkürzung, welche Nikotin am Froschgastrocnemius hervorruft, folgt in allen ihren Erscheinungen denselben Gesetzen wie die Azetylcholinkontraktur. Wie diese wird sie ausgelöst durch Erregung eines in der Gegend des Nerveintritts (Neuralregion) angehäuften nervösen Elementes, der rezeptiven Substanz, das trophisch dem Muskel zugehört. Nicht nur durch Kurare, sondern ebenso durch Atropin und Novokain wird sie aufgehoben bzw. verhindert.

Die antagonistische Wirkung von Atropin und Novokain ist keine spezifische. Auch der typische Veratrineffekt wird durch diese Gifte aufgehoben. Der Mechanismus ihrer Wirkung ist als ein physikalischer bzw. kolloidchemischer zu betrachten.

Die Erregungskontraktur ist eine allgemeine Eigenschaft der Skelettmuskeln, und die rezeptive Substanz wird nicht nur von spezifischen Giften, wie von dem Azetylcholin oder dem Nikotin, sondern von vielen anderen Substanzen erregt. So erscheint sie insbesondere auch im Bilde der Kaliumwirkung auf den Skelettmuskel als schnelle Anfangsverkürzung, unabhängig von der lähmenden Wirkung dieses Giftes auf die kontraktile Substanz.