XV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Über Tonus und Kreatingehalt der Muskeln in ihren Beziehungen zu Wärmeregulation und zentral-sympathischer Erregung.

Von

Otto Riesser.

Inhaltsangabe.

	Seite
Einleitung: Die Lehre vom chemischen Tonus	183
I. Das Verhalten des Muskelkreatins beim kuraresierten erwärmten Tier und die Abhängigkeit des Kreatingehalts von der Innervation	196
II. Die Wirkung des Tetrahydro- β -Naphthylamins auf den Kreatingehalt des Kaninchenmuskels	200
III. Die Wirkung des Adrenalins auf den Kreatingehalt der Muskeln	206
IV. Die Wirkung des Coffeins auf den Kreatingehalt der Muskeln	208
V. Das Verhalten des Muskelkreatins bei der Pikrotoxin-Vergiftung	213
VI. Das Verhalten des Muskelkreatins beim Fieberstich; Erörterungen über Stiehfieber und chemisches Fieber in ihren Beziehungen zum Muskeltonus	215
VII. Die Regulation bei der Abkühlung und der Kreatingehalt der Muskeln	219
Zusammenfassung	228

In dem größten Organ des tierischen Körpers, der Muskulatur, vollzieht sich der Hauptanteil der energetischen Vorgänge, die als Bewegung und als Wärme Äußerungen des tierischen Lebens sind. Für die Wärmeregulierung der homoiothermen Tiere muß auch heute noch den energetischen Vorgängen in den Muskeln eine wesentliche Rolle zugeschrieben werden, so wenig wir auch den Anteil der drüsigen Organe und ihrer Tätigkeit an der Wärmebildung unterschätzen und obwohl seit Rubners¹⁾ klassischen Versuchen die Rolle der

1) Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung, 1902.

physikalischen Regulation innerhalb bestimmter Temperaturgrenzen bekannt ist.

Die erhebliche Wärmeproduktion, die selbst mit geringfügigen Kontraktionen der quergestreiften Muskeln verbunden ist, läßt die Beteiligung und den Wert der Muskeltätigkeit für die Wärmebildung einleuchtend erscheinen. Aus der Tatsache aber, daß auch beim Fehlen jeder sichtbaren Muskelbewegung die Körpertemperatur des Warmblüters sich selbst tiefen Außentemperaturen gegenüber konstant verhält, erwächst ein Problem, daß den Physiologen schon seit langer Zeit viel zu schaffen machte. Es ist durch Rubner über jeden Zweifel sichergestellt, daß auch bei strikter Ruhe aller Körpermuskeln bei sinkender Außentemperatur der Gesamtstoffwechsel regulatorisch ansteigt, und zwar auch im Hunger. Von jeher hat man vorausgesetzt, daß in dem umfangreichsten, der stärksten Wärmebildung fähigen Organ des Körpers, den Muskeln, wenn nicht diese ganze Stoffwechselzunahme, so doch ein wesentlicher Teil von ihr zustande komme.

Wir nehmen an, daß jeder Erhöhung des Stoffwechsels in einem Organ eine Erhöhung seiner Funktion entspricht. So ergibt sich die Folgerung, daß es eine Muskelfunktion geben müsse, die, ohne der sichtbaren Bewegung zu dienen, mit Wärmeproduktion verläuft. Die einzige Funktion des ruhenden Muskels aber ist seine innere Spannung, der Tonus des Muskels, ein Zustand, der eine Dauereigenschaft des lebenden und mit Nerven verbundenen quergestreiften Muskels ist und der erst nach Durchtrennung der nervösen Bahnen der vollen Erschlaffung Platz macht (Brondgeest).

Das Wesen dieser Muskelfunktion, die lange Zeit als eine nebensächliche mechanische Eigenschaft der Muskelfaser galt, ist erst im Laufe der letzten Jahre eingehender studiert worden. Ausgehend von den Beobachtungen am glatten Muskel niederer Tiere gelangte man zu der Erkenntnis, daß beim quergestreiften Muskel die tonische Kontraktur als eigene Funktion von der Funktion der schnellen Zuckung hinsichtlich ihres Mechanismus wie ihrer Energetik scharf zu trennen ist, daß sie verschieden ist auch hinsichtlich der Innervation, des Stoffwechsels und vielleicht auch des Substrats. Ich werde auf einzelne dieser neueren Ergebnisse noch näher einzugehen haben und möchte hier nur bemerken, daß, so treffend auch manche der neueren Bezeichnungen typische Eigenschaften der Tonusfunktion zu fassen scheinen — ich nenne hier die »innere Sperrung« (Grützner¹⁾,

1) Grützner, Ergebnisse der Physiologie Bd. 3: »Die glatten Muskeln«.

Noyons und v. Uexküll¹⁾); die Bremsung (Rieger²⁾); plastischer Tonus (Sherrington³⁾) —, ich dennoch hier die alte Bezeichnung Tonus beibehalten möchte. Sie gestattet vielleicht gerade wegen ihrer Unbestimmtheit am besten, die vielfältigen Erscheinungen in einem geläufigen kurzen Ausdruck zu erfassen und ist wandlungsfähig genug, um auch etwaige neue Erfahrungen in sich aufzunehmen.

Wir gelangen nach dem Gesagten zu der Annahme, daß der Muskel, ohne sichtbare Bewegungen auszuführen, durch Änderung seines Tonus bzw. der diesem zugrunde liegenden Stoffwechselvorgänge an der Wärmebildung und Wärmeregulation wesentlich beteiligt ist. In diesem Sinne hat man vom chemischen Tonus gesprochen. Daß diese Funktion, wie jede andere des Muskels, vom Nervensystem abhängt, galt wohl stets als selbstverständliche Voraussetzung.

Nachdem schon Zuntz und Röhrig⁴⁾ wesentliche Beiträge zur Lehre vom chemischen Tonus geliefert hatten, war es Pflüger⁵⁾, der Ende der 70er Jahre in grundlegenden Arbeiten die für lange Zeit gültigen Stützen dieser Theorie schuf. Er zeigte, daß bei Ausschaltung der motorischen Muskelinnervation durch Kurarevergiftung der Stoffwechsel von Kaninchen erheblich herabging und zog hieraus den Schluß, daß ein enger Zusammenhang bestehe zwischen Innervation und Stoffwechsel des ruhenden Muskels.

Eine Reihe wichtiger Beobachtungen aus jüngerer Zeit schien indessen der Lehre vom chemischen Tonus zunächst ihre besten Stützen zu entziehen. Es waren in erster Linie die Ergebnisse, die Bethe⁶⁾ sowie Parnas⁷⁾ am glatten Muskel gewisser Avertebraten gewannen, die unsere Auffassung von der Energetik der Tonusfunktion in neue Bahnen wiesen. Diese Forscher stellten übereinstimmend fest, daß die lang anhaltende tonische Kontraktur der Schließmuskeln gewisser Muscheln sowie des Muskelschlauches von Aplysien ohne die geringste Zunahme des O₂-Verbrauches bzw. der CO₂-Abgabe aufrecht erhalten bleibt und daß der Umsatz auch durch

1) Noyons und v. Uexküll, Ztschr. f. Biologie Bd. 56, S. 139 (1911).

2) Rieger, Untersuchungen über Muskelzustände, Jena 1906.

3) Sherrington, Proceed. of the Royal Soc. B. Bd. 86 (1913).

4) Zuntz und Röhrig, Pflügers Archiv Bd. 4, S. 57 (1871).

5) Pflüger, Pflügers Archiv Bd. 18, S. 247 (1878).

6) Bethe, Allgem. Anatomie u. Physiologie des Nervensystems 1903, S. 367; Pflügers Archiv Bd. 142, S. 291 (1911).

7) Parnas, Pflügers Archiv Bd. 134, S. 441 (1910).

beträchtlich erhöhte Belastung keine Änderung erfährt. Ohne Ermüdungserscheinung und ohne Energieverbrauch halten diese Muskeln jedes Gewicht in jeder Lage fest und funktionieren während der Belastung wie der Sperrhaken im treffenden Gleichnis von Grützner, oder wie ein totes elastisches Band (Bethe). Daß auf der Höhe solcher tonischer Kontraktur auch keine Aktionsströme erkennbar sind, haben erst neuerdings A. Froehlich und H. H. Meyer¹⁾ am Schließmuskel von *Anodonta* festgestellt.

Vergleicht man den Energieverbrauch eines belasteten glatten Schließmuskels mit der Erhöhung des Umsatzes eines quergestreiften tetanisch kontrahierten Muskels bei gleicher Belastung, so kommt man auf Grund der Berechnung von Parnas zu einem 5000fachen Mehrverbrauch für den letzteren. Es unterscheidet sich also die tonische Dauerspannung des glatten Muskels von der tetanischen Dauerkontraktur des quergestreiften in grundlegender Weise. Während der glatte Muskel in jedem Spannungs- bzw. Kontraktionszustande tatsächlich im Ruhezustand sich befindet und sich in diesem Zustand von einem toten elastischen Bande nicht unterscheidet, stellt die tetanische, durch eine Summe schnell folgender Einzelreize unterhaltene Dauerkontraktur des quergestreiften Muskels eine energetische Höchstleistung vor, gekennzeichnet durch großen Stoffumsatz, erhebliche Wärmeproduktion, periodischen Aktionsstrom und Ermüdbarkeit nach kurzer Zeit.

Es gibt nun eine Reihe von Erscheinungen, die beweisen, daß auch der quergestreifte Muskel der tonischen Kontraktion fähig ist. Die Tatsache einer steten Dauerkontraktur der Muskeln, die als Arbeit des Haltens derjenigen des Hebens beigeordnet ist, drängt sich jedem Beobachter so zwingend auf, daß sie von jeher ebenso bestimmt vorausgesetzt wurde, als sie schwer zu beweisen war. Sah man sich nach einem exakten Nachweis dieses »Tonuszustandes« um, so kam man immer wieder auf den einen Versuch von Brondgeest zurück, der zeigen konnte, daß an einem dekapitierten Frosch die Durchtrennung eines *N. ischiadicus* regelmäßig eine Erschlaffung des betreffenden Beines zur Folge hatte. Es gab also vom Gehirn unabhängige nervöse, tonische Impulse. Erst die neuere Zeit lehrte uns eine Reihe experimentell erzeugbarer Starre- bzw. Kontraktionszustände der quergestreiften Muskeln kennen, die als reine tonische Kontrakturen zu betrachten sind und insbesondere die wichtige Eigen-

1) A. Froehlich u. H. H. Meyer, *Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol.* Bd. 79, S. 55 (1915).

tümlichkeit besitzen, daß sie, wie die analogen Kontraktionszustände der glatten Muskeln niederer Tiere, ohne Energieverbrauch und ohne erkennbare Aktionsströme verlaufen. Es gehört hierher die von Sherrington entdeckte, von Roaf¹⁾ hinsichtlich ihres Energieverbrauchs, von Bayliss²⁾ bezüglich der Wärmeproduktion untersuchte reflektorische Enthirnungsstarre, die durch Tetanugift erzeugte, von Froehlich und Meyer (a. a. O.) eingehend studierte Muskelstarre. Bezüglich der tonischen Natur der eigenartigen Muskelverkürzung nach Veratrinvergiftung gehen die Meinungen noch auseinander. In jüngster Zeit hat de Boer³⁾ in seinen schönen Tonusstudien in interessanten Versuchen die normale Zuckungskurve des Froschmuskels in ihren durch Tonus bedingten und ihren rein tetanischen Anteil zerlegen können. Gerade diese Studien bilden den besten Beweis für die Annahme, die seit jeher geglaubt, aber nie bewiesen war, daß auch dem quergestreiften Muskel die Fähigkeit der tonischen Kontraktur zukommt. Ebenso wie sich in den Versuchen von Froehlich und Meyer (a. a. O.) über die tonische Muskelkontraktur des mit Tetanustoxin vergifteten Tieres die durch elektrischen Reiz auslösbaren Zuckungen hinüberlagern, ebenso wie nach Fano⁴⁾ am Schildkrötenherzen die normalen Kontraktionen über seine tonischen Schwankungen, so besteht ganz allgemein für den quergestreiften Muskel die Fähigkeit zur schnellen, äußere Arbeit leistenden Zuckung, neben und über der tonischen Spannung und ihren Schwankungen.

Wenn wir demnach für die tonische Kontraktur annehmen müssen, daß sie, unabhängig von der Belastung, ohne erhöhten Umsatz aufrecht erhalten werden kann, so erwächst hieraus die Frage, wie denn dieses Verhalten vereinbar ist mit der Annahme, daß der Muskeltonus wesentlich beteiligt sei an der Wärmeregulation. Denn diese Annahme schließt die Notwendigkeit wechselnden Energieverbrauches in sich. Demgegenüber ist aber darauf hinzuweisen, daß in den Versuchen sowohl von Bethe wie von Parnas das Gleichbleiben des Stoffwechsels auf der Höhe der tonischen Kontraktur, nicht aber während des Wechsels der Spannung erwiesen und letzteres auch nicht behauptet ist; daß dieser Übergang mit Energie-

1) Roaf, *Livre jubilaire du Richet*; zitiert nach Verzár, *Ergebnisse der Physiologie* Bd. 15, S. 1 (1916).

2) Bayliss, *Quartern. Journ. of experiment. Phys.* Bd. 6, S. 393 (1913).

3) de Boer, *Zeitschr. f. Biologie* Bd. 65 (N. F. 47), S. 238 (1914). Hier umfassende Literaturangaben über die Tonusfrage.

4) Fano, *Archiv. di fisiol.* Bd. 1, S. 550 (1904); zitiert nach Verzár, *Ergebnisse der Physiologie* Bd. 15, S. 1 (1916).

verbrauch bzw. mit Wärmeproduktion verbunden ist, setzt Bethe selbst voraus.

Jede Muskelzuckung, mag sie von einer glatten oder quergestreiften Faser ausgeführt werden, kann in drei Phasen zerlegt werden: den Anstieg der Kontraktur, die Höhe und den Rückgang zur Ausgangslage. Während bei der schnellen Zuckung die Phase 2 nahezu 0 ist, so daß die Zuckungskurve scheinbar nur aus Anstieg und Abstieg besteht, finden wir bei der langsamen tonischen Spannungsschwankung eine starke Dehnung aller Phasen, und zwar besonders der zweiten, derjenigen der Kontraktionshöhe; ja es scheint, als könne die dritte Phase, die der Entspannung, unter Umständen ganz ausfallen. Nur die zweite Phase, die Phase der Dauerspannung ist es aber, deren Energieverbrauch in den Versuchen von Bethe wie von Parnas gemessen und gleich 0 gefunden wurde. Diese Tatsache nun ist es, die uns an der Hand der neueren Anschauungen über den Mechanismus und die Energetik der Muskelkontraktion zu einer Erklärung jener eigenartigen Befunde führt und die den scheinbaren Ausnahmefall in das Schema allgemeiner Gesetzmäßigkeit einreilt.

Die seit Hermanns Untersuchungen bekannte Tatsache, daß der Muskel auch ohne Gegenwart von Sauerstoff sich zu kontrahieren vermag, gewann neuerdings eine besondere und allgemeine Bedeutung, nachdem Fletcher in der Bildung der Milchsäure aus Zucker, die ohne Sauerstoffverbrauch erfolgt, das Wesen der anoxybiotischen Muskelkontraktion erkannt hatte. Schon Fick, der in seinen berühmten Untersuchungen der alten Theorie vom Muskel als thermodynamischer Maschine ein für allemal ein Ende bereitere, kam auf Grund theoretischer Überlegungen zu der Überzeugung, daß der Chemismus der Muskelzusammenziehung zu trennen sei von dem Vorgang der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe. Bethe (a. a. O.) erörterte diese Theorie näher unter Heranziehung chemischer Gesichtspunkte und neuerdings haben Zuntz¹⁾ wie Pauli²⁾ ihr eine feste Form gegeben. Während Zuntz noch annimmt, daß die Milchsäure nur bei anoxybiotischer Arbeit des Muskels die Zusammenziehung bedinge, während normalerweise, d. h. also bei Gegenwart von O₂ der bei ihrer Verbrennung gebildeten CO₂ diese Rolle zufalle, kommt Pauli in seinen interessanten Darlegungen zu dem Schluß, daß unter allen Umständen die ohne Sauerstoffverbrauch erfolgende Bildung der

1) Zuntz, Handbuch der Biochemie Bd. IV, S. 826 (1911). Hier auch Literatur.

2) Pauli, Kolloidchem. Beihefte Bd. 3, S. 361 (1912).

Milchsäure, als des die Quellung der Muskelfaser bedingenden Agens, die erste Phase der Muskelzuckung, die Kontraktur, bedinge. Erst die Erschlaffung der Faser erfordere den Verbrauch von O_2 als Äußerung desjenigen Prozesses, der zur Entfernung der Milchsäure, sei es durch Wiederaufbau zur Ausgangssubstanz, sei es durch Verbrennung, führt und damit zur Entquellung der Muskelfaser. Eine äußerst wirkungsvolle Stütze findet diese Anschauung in den neuesten Ergebnissen der Gaswechselversuche Verzars¹⁾ am lebenden Gastrocnemius der Katze, sowie den thermochemischen Untersuchungen von Hill²⁾. Es geht aus ihnen hervor, daß tatsächlich, wie es die Paulische Vorstellung erfordert, der Gaswechsel der Kontraktur zeitlich nachfolgt, also in die Periode der Erschlaffung fällt, und daß sich die Wärmeproduktion bei der Zuckung genau so verhält.

In diese Theorie scheinen sich die Ergebnisse von Bethe und von Parnas (a. a. O.) zwanglos einzureihen. Was hier untersucht wurde, war tatsächlich nur die zweite Phase einer gleichsam protrahierten Zuckung, die der Höhe der Kontraktion entspricht. Ist nun der Gaswechsel wirklich nur mit der dritten Phase, derjenigen der Erschlaffung oder Restitution, verknüpft, so konnte er in jenen Versuchen nicht auftreten, und man wäre geneigt mit Pauli anzunehmen, daß der höchst interessante, von jenen Forschern untersuchte Kontraktionszustand der glatten Muskeln lediglich der zweiten Phase einer Zuckung entspricht, die auf der Höhe, sei es durch Ausbleiben eines erneuten nervösen Impulses oder durch seine Verzögerung, stehen bleibt. Für die oben erwähnten experimentell erzeugten tonischen Dauerkontrakturen quergestreifter Muskeln gilt diese Erklärung mit um so mehr Berechtigung, als eine Störung der normalen nervösen Impulse sich in diesen Fällen schon aus den experimentellen Bedingungen ergibt.

Als notwendige Folge solcher Betrachtung ergibt sich weiter aber die Annahme, daß die Tonusschwankung, deren Bestehen beim lebenden Muskel der höheren Tiere wir annehmen müssen und in der notwendig alle drei Phasen: des Anstiegs, der Kontraktionshöhe und des Abstiegs, enthalten sind, mit Energieverbrauch verläuft. Es sind demnach die Ergebnisse von Bethe und Parnas, so groß auch ihre Bedeutung für die gesamte Muskelphysiologie ist, weder geeignet noch bestimmt, jene Forderung eines Energieverbrauchs bei der Tonusschwankung zu widerlegen, die letzten Endes

1) Verzar, Ergebnisse d. Physiologie Bd. 15, S. 1 (1916). Hier auch Literatur.

2) Hill, Ergebnisse der Physiologie Bd. 15, S. 340 (Literatur) (1916).

die Grundlage jeder Theorie vom Zusammenhang zwischen Wärmeregulation und Muskeltonus bildet. Dabei brauchen wir nicht einmal von der Tatsache Gebrauch zu machen, daß Cohnheim und v. Uexküll¹⁾ bei dem glatten Muskel des Rüssels von *Sipunculus* ebenso wie beim Blutegel eine Erhöhung der tonischen Spannung stets mit Erhöhung des Gaswechsels verknüpft fanden, und wir brauchen bis auf weiteres nicht dem Schluß jener Autoren zu folgen, die in den Erscheinungen am Schließmuskel der Muscheln und bei *Aplysia* einen der Verallgemeinerung nicht zugänglichen Spezialfall sehen. Auch ohne eine solche Annahme dürften sich alle jene scheinbar widerstreitenden Angaben, wie wir sahen, unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt vereinigen lassen.

Den Stand der ganzen Frage möchte ich daher in den Satz zusammenfassen: daß die Höhe des tonischen Kontraktionszustandes ohne Vermehrung des Energieverbrauches als statischer Ruhezustand verläuft, während wir annehmen müssen, daß die Tonusschwankung mit Energieverbrauch verbunden ist.

Wenn sich somit die neuere Lehre vom Wesen der tonischen Kontraktur mit der Annahme vom Bestehen eines chemischen Tonus vereinen läßt, so erwuchs dieser Theorie eine neue Gefahr in den Stoffwechselversuchen von Frank und Voit²⁾ am kuraresierten Tier. Diese Forscher fanden nämlich in Versuchen an Hunden, daß bei vorsichtiger Kuraresierung, bis gerade zur Aufhebung der indirekten Muskelerregbarkeit, im Gegensatz zu den Befunden von Pflüger, der Stoffwechsel nicht absank, sondern eher, nach Maßgabe einer jeweils auftretenden Abkühlung, anstieg. Die Resultate Pflügers führten sie auf eine durch zu große Kuraredosen bewirkte Lähmung der Gefäße zurück. Ihre Versuchsergebnisse, die später von Tangl³⁾ voll bestätigt wurden, schienen zu beweisen, daß es keinen vom Nervensystem abhängigen tonischen Stoffwechsel des ruhenden Muskels gebe.

Erst neuesten Untersuchungen von Mansfeld blieb der Nachweis vorbehalten, daß die an sich unbestreitbaren Ergebnisse von Frank und Voit in ganz anderem Sinne zu deuten sind. Mansfeld⁴⁾ verweist auf die neuen Ergebnisse anatomischer Arbeiten von

1) Cohnheim und v. Uexküll, Zeitschrift f. physiolog. Chemie Bd. 76, S. 314 (1912).

2) Frank und Voit, Zeitschr. f. Biologie Bd. 43, S. 309 (1901).

3) Tangl, Verhandl. der Physiolog. Gesellsch. zu Berlin, Nov. 1913; zitiert nach Verzár, Ergebnisse der Physiologie Bd. 15, S. 1 (1916).

4) Mansfeld und Lukacs, Pflügers Archiv Bd. 161, S. 467 (1915).

Perroncito¹⁾, insbesondere aber von Boeke²⁾, durch die eine selbständige sympathische Innervation der quergestreiften Muskeln sichergestellt ist. Schon Mosso³⁾ hat im Anschluß an diese wichtige Entdeckung eindringlich darauf hingewiesen, daß möglicherweise in diesen sympathischen Bahnen die Impulse für die tonische Kontraktur verlaufen. de Boer⁴⁾ hat diese Hypothese zur wohlbegründeten Theorie durch den Nachweis erhoben, daß sowohl an Fröschen wie an Katzen die einseitige Durchschneidung der Rami communicantes des sympathischen Grenzstranges eine gleichseitige Aufhebung des Tonus der Muskulatur bewirkt. In weiteren interessanten Versuchen deckte er den Anteil der tonischen Innervation an der Form der normalen Zuckungskurve auf, indem er am gleichen Muskel die Zuckungskurve sowohl vor wie nach der Exstirpation des Grenzstranges aufnahm. Durch Aufdeckung eines wesentlichen Einflusses der sympathischen Innervation auf den Zeitpunkt des Eintritts der Totenstarre ergänzte er die Beweiskraft seiner Ergebnisse, durch die der Zusammenhang zwischen tonischer Kontraktur und sympathischer Erregung bewiesen erscheint. Schließlich wird daran erinnert, daß Pekelharing⁵⁾ in der Kreatinbildung einen für die tonische Kontraktur, und nur für diese, charakteristischen Stoffwechselvorgang erblickt, wobei er ebenfalls von der Annahme einer selbständigen sympathischen Innervation des Tonus geleitet wird.

Ausgehend von diesen neuesten Entdeckungen weist Mansfeld daraufhin, daß die Kurarevergiftung, die nur die motorischen, nicht aber die sympathischen Nervenendigungen lähmt, ohne Einfluß auf die tonischen Stoffwechselvorgänge im Muskel bleiben muß. Daß damit die Versuche von Frank und Voit eine ganz andere Deutung gewinnen, liegt klar zutage. Die Ergebnisse von Pflüger, der eine Abnahme des Stoffwechsels bei Kurarevergiftung fand, führt auch Mansfeld⁶⁾ auf die Anwendung zu hoher Dosen zurück, die, wie er beweisen konnte, auch die sympathischen Nervenendigungen schädigen und damit die tonischen Vorgänge herabsetzen.

Vor allem aber konnte Mansfeld⁷⁾ direkte Beweise für den Einfluß des sympathischen Nervensystems auf den Stoffwechsel im ruhen-

1) Perroncito, Arch. ital. de Biol. Bd. 38 (1902).

2) Boeke, Anat. Anzeiger Bd. 35, S. 193 (1909).

3) Mosso, Arch. ital. Biol. Bd. 41, S. 183.

4) de Boer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 65 (Neue Folge 47), S. 239 (1914).

5) Pekelharing und van Hoogenhuyze, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 64, S. 262 (1910).

6) Mansfeld, Pflügers Archiv Bd. 161, S. 478 (1915).

7) Mansfeld und Lukacs, Pflügers Archiv Bd. 161, S. 467 (1915).

den Muskel erbringen. Er zeigte erstens, daß der nach mäßigen, aber vollständig lähmenden Kuraredosen nicht absinkende Ruhestoffwechsel des Hundes um 15—20 % herunterging, als er mittels Durchschneidung der Ischiadici auch die sympathische Innervation der hinteren Extremitäten ausschaltete. Und er bewies in einer zweiten Versuchsreihe, daß, wenn durch vorherige Exstirpation des Sympathicusgrenzstranges der gesamte Tonus aufgehoben war, eine nachträgliche Durchtrennung der Ischiadici keine weitere Herabsetzung des Gaswechsels verursachte.

Auf Grund dieser Ergebnisse muß mit Mansfeld angenommen werden, daß tatsächlich im ruhenden Muskel vom sympathischen Nervensystem abhängige energetische Prozesse verlaufen. Es gibt also doch einen »chemischen Tonus«. Als funktioneller Ausdruck dieser Stoffwechselvorgänge sind die Schwankungen des Tonus zu betrachten, dessen Abhängigkeit von sympathischer Innervierung ebenfalls erwiesen ist.

Wir greifen nur auf eine allgemeine biologische Gesetzmäßigkeit zurück, wenn wir voraussetzen, daß einer Funktion besonderer Art mit eigener Innervation ein besonderer Stoffwechselvorgang entspreche. Es erscheint von vornherein wahrscheinlich, daß zwei so völlig verschiedenen Muskelfunktionen wie Tonus und Zuckung zwei verschiedene Stoffwechselprozesse zugrunde liegen. Dieser Annahme entsprechen alle bisherigen Beobachtungen.

Während Schwund und Verwertung des Glykogens seit langem als mit der Zuckungsarbeit eng verknüpft erkannt sind, fehlt eine derartige Korrelation völlig für die Arbeit tonisch kontrahierter Muskeln. Froehlich und Meyer (a. a. O.) beobachteten sogar neuerdings eine Ansammlung von Glykogen in den unter Tetanustoxinvergiftung tonisch erstarrten Muskeln, und Ernst¹⁾ zeigte in Mansfelds Laboratorium, daß die elektrische Reizung der Nerven kuraresierter Muskeln, durch die lediglich die sympathischen Bahnen betroffen werden, im Gegensatz zur Reizung der intakten Nerven, keine Verminderung des Glykogens bewirkt. Am wirkungsvollsten aber haben Pekelharing und van Hoogenhuyze (a. a. O.) in die Erörterung dieser Frage eingegriffen, indem sie eine Reihe von Nachweisen erbrachten, durch die eine enge Beziehung zwischen dem Kreatingehalt der Muskeln und ihrem Tonuszustand festgestellt wird. Sie fanden nicht nur Kreatinverminderung nach Nervdurchtrennung, sondern, was als Beweis ihrer Hypothese erheblich

1) Ernst, Pflügers Archiv Bd. 161, S. 483 (1915).

wertvoller ist, Kreatinvermehrung in allen Fällen, in denen eine Tonuserhöhung experimentell herbeigeführt wurde: bei der Entbirnungsstarre nach Sherrington, in den isolierten, elektrisch gereizten Froschmuskeln nach Behandlung mit tonussteigernden Substanzen, wie Veratrin, Coffein, NaCNS, Nicotin, CaCl_2 . Dagegen blieb die Kreatinsteigerung aus im tetanisch gereizten Muskel.

Die geniale Auffassung Pekelharings von der Stellung des Kreatins im Muskelstoffwechsel ist nicht nur durch seine eigenen Experimente aufs beste gestützt, sie steht auch mit allen wertvolleren Ergebnissen früherer Arbeiten im Einklang und sie beseitigt vor allem, wohl als bester Beweis ihrer allgemeineren Gültigkeit, zahlreiche scheinbare Widersprüche in den Angaben früherer Autoren. Neuerdings hat Jansma¹⁾ die Befunde Pekelharings in vollem Umfange reproduzieren können. Er erweiterte sie durch den interessanten Befund, daß Durchschneidung der Rami communicantes, in Analogie zu den Versuchen von de Boer, nicht nur eine Verminderung des Tonus der entsprechenden Seite, sondern zugleich auch eine Verminderung des Kreatingehaltes bewirkt. Seine Beobachtung, daß gleichzeitige Durchschneidung der Rami communicantes und des Plexus ischiadicus eine noch stärkere Kreatinverminderung bedingt, und daß die Durchtrennung des Plexus ischiadicus eine stärkere Tonuserabsetzung macht als die alleinige Durchschneidung der Rami communicantes, ist durchaus kein entscheidender Beweis gegen die Anschauungen von de Boer und von Pekelharing, wie Jansma meint. Wir wissen über den Verlauf der sympathischen Bahnen, insbesondere der Verbindungen zwischen den im Gehirn liegenden Zentren und den Endorganen tatsächlich überaus wenig. Und es darf daher keineswegs als ausgeschlossen gelten, daß es außer den durch die Rami communicantes verlaufenden sympathischen Fasern auch solche gibt, die in anderen, direkten Bahnen verlaufen und die ebenfalls für den Muskeltonus in Frage kommen. Fasern dieser Art würden dann auch bei der Durchschneidung des Nervus ischiadicus getroffen werden. Daß aber sympathische Innervation und Muskeltonus bzw. Kreatinmenge im Zusammenhang miteinander stehen, dafür glaube auch ich im Laufe dieser Arbeit neue Beweise erbringen zu können. Jedenfalls erscheint die Kritik, die Jansma auf Grund seiner an sich interessanten Befunde an de Boer sowie an Pekelharing übt, zum mindesten unzureichend begründet.

Wenn wir uns somit auf den Boden der Anschauungen von Pekelharing, de Boer und Mansfeld stellen, so sehen wir uns

1) Jansma, Zeitschr. f. Biologie Bd. 65 (Neue Folge 47), S. 376 (1914).

folgenden Tatsachen gegenüber: 1. Die tonische Funktion der Muskeln ist abhängig von sympathischen Impulsen (de Boer); 2. die Kreatinmenge ist ein Ausdruck bzw. ein Maß des Muskeltonus (Pekelharing); 3. der Muskeltonus verläuft als »chemischer Tonus« mit meßbarem Energieverbrauch (Mansfeld).

Wenden wir uns nun zurück zum Ausgangspunkt unserer Erörterungen, zur Frage der Beteiligung des Muskeltonus an den Vorgängen der regulatorischen Wärmebildung, so gelangen wir zu der Fragestellung: Steht die Kreatinbildung in Beziehung zur regulatorischen Wärmebildung, d. h. ist mit einer Erhöhung des chemischen Tonus eine Kreatinvermehrung, mit seiner Erniedrigung eine Kreatinverminderung verknüpft? Für Art und Umfang der Beteiligung des Muskeltonus an der Wärmebildung mußten sich aus der Bestimmung des Kreatingehalts wesentliche Anhaltspunkte gewinnen lassen.

Durch die Forschungen von H. H. Meyer und seiner Schule wissen wir, daß die erhöhte Wärmebildung bei Fieber wie bei Abkühlung auf der gleichen Ursache, und zwar auf der Erregung sympathischer Wärmzentren beruht. In der Tat sind alle fiebererregenden pharmakologischen Agenzien in mehr oder minder hohem Maße sympathisch erregende Gifte und auch die Kälte läßt sich, als gleichsam physiologischer sympathischer Reiz, hier einreihen.

Aus der gemeinsamen Unterordnung unter sympathische Zentren ergeben sich von vornherein Anhaltspunkte für die Beziehungen zwischen Tonus und regulatorischer Wärmebildung.

Die Tatsache, daß bei der Wärmeregulation gegenüber der Abkühlung eine Reihe verschiedenartiger Vorgänge, zum gleichen Ziele erhöhter Wärmebildung konkurrierend, den Vorgang zu einem etwas komplizierten gestalten, veranlaßte mich, zunächst an den einfacheren Fällen des auf künstlichem Wege erzeugten Fiebers die Frage des Zusammenhangs zwischen Kreatinbildung und Wärmeregulation zu studieren. Es handelt sich hier in erster Linie um eine Reihe von Giften, die als sympathisch erregend bekannt sind und in höherem oder geringerem Grade Fieber verursachen, und bei denen es von vornherein wahrscheinlich schien, daß sie auch den sympathisch innervierten Muskeltonus und damit den Kreatingehalt erhöhten. Von solchen Giften sind das Adrenalin, das Tetrahydro- β -naphtylamin und das Coffein von mir nach dieser Richtung hin am Kaninchen untersucht worden. Durch Kombination mit Kurarevergiftung sowie mit Nervdurchschneidung suchte ich im gegebenen Falle den Einfluß motorischer bzw. sympathischer Impulse festzustellen. Als Gegen-

beispiel diente ein gleichfalls erregend, aber hauptsächlich parasympathisch angreifendes Gift, das Pikrotoxin. Eine besondere Versuchsreihe galt dem Verhalten des Muskelkreatins bei der direkten Reizung von Wärmzentren durch den Fieberstich. Endlich habe ich dann, gestützt auf die Ergebnisse all dieser Versuche, ein Bild von den Beziehungen zu gewinnen gesucht, die sich in besonderer Versuchsreihe zwischen der einfachen Abkühlung und dem Muskelkreatin ergeben haben.

Die Grundlage für diese Versuche ist in der zuerst von Myers und Fine¹⁾, sodann von mir²⁾ selber festgestellten Konstanz des Kreatingehalts im Gemisch der Gesamtmuskulatur normaler ausgewachsener Kaninchen gegeben. So fanden jene Autoren in 12 von 17 Fällen 0,450 %, in den übrigen 5 ganz naheliegende Werte: 0,466, 0,460, 0,446 und 0,445 %, deren Mittel wiederum 0,454 % ergibt. Ich selbst fand früher in der Gesamtmuskulatur in 6 Fällen 5 mal 0,450 und 1 mal 0,455 %. Beker³⁾ fand im Durchschnitt von 4 Versuchen (weiße Muskeln) 0,451 %, Baumann⁴⁾ in 4 Versuchen 0,446, 0,456, 0,450 und 0,458 %. Endlich fand ich neuerdings in dem Gemisch der Hinterbeinmuskeln von Kaninchen in 17 Fällen 10 mal 0,450, 4 mal 0,458, 2 mal 0,478 %. Die beiden letzten Zahlen sind unter insgesamt 48 Bestimmungen demnach die einzigen aus der Reihe fallenden. An dem Durchschnitt, der 0,452 % beträgt, ändern sie nahezu nichts (0,453 %). Ich nahm daher für alle folgenden Versuche den Wert 0,452 % als normalen Wert an, habe aber alle Werte, die die Zahl 0,478 % nicht überschritten, nicht als Vermehrung betrachtet. Nur bei jungen, insbesondere bei jungen und schlecht ernährten Tieren, deren Muskulatur schon äußerlich einen kümmerlichen Eindruck machte, fand ich mehrmals erheblich geringere Werte; solche Tiere sind daher für die Versuche nicht gebraucht worden. Man wird im allgemeinen Tiere unter 1500 g Gewicht nicht benutzen dürfen.

Es wurde stets nur das Gesamtkreatinin bestimmt.

Bezüglich der allgemeinen Methodik der Versuche ist nur wenig zu bemerken. Es wurde diesmal nicht die Gesamtmuskulatur, sondern lediglich ein Gemisch sämtlicher Muskeln der hinteren Extremitäten auf ihren Kreatingehalt untersucht. Ein Unterschied zwischen dem Kreatingehalt beider Beine, die stets getrennt zu untersuchen

1) Myers und Fine, Journ. of Biol. Chem. Bd. 14, S. 19 (1912).

2) Riesser, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 86, S. 415 (1913).

3) Beker, Ebenda Bd. 87, S. 21 (1913).

4) Baumann, Journ. of biol. Chemie Bd. 16, S. 169 (1913).

waren, war kaum je festzustellen und hielt sich in den wenigen Fällen, wo er auftrat, innerhalb der Fehlergrenzen der Methodik. Diese betrug $\pm$ oder $-$ 1 Teilstrich meines Kolorimeters, was $\pm$ oder $-$ 2,0 % des normalen Kreatingehalts entspricht.

Die Bestimmung des Gesamtkreatinins erfolgte unter genauer Einhaltung der von mir in einer früheren Arbeit¹⁾ eingehend geschilderten Bedingungen. Die frisch mit der Fleischmaschine verriebenen Muskeln wurden zu je 40 g mit 5 %iger Kochsalzlösung unter Zusatz von verdünnter Essigsäure koaguliert, worauf das Koagulum noch fünfmal mit Wasser ausgekocht wurde. Die filtrierten Extrakte wurden auf dem Wasserbade zu einem kleinen Volum eingedampft und unter Zusatz von 9 cem 25 %iger Salzsäure in kleinen Kölbchen auf 100 cem gebracht. Nach dreistündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wurde die abgekühlte Lösung auf 150 cem verdünnt; 4 cem davon dienten zur kolorimetrischen Bestimmung nach Folin unter Benutzung des Kolorimeters von Autenrieth und Königsberger, das von mir in einem Abstand von vier Monaten zweimal geeicht worden war, wobei sich absolute Übereinstimmung der abgelesenen Werte ergab. In der Tat ist die Ablesung für einen geübten Beobachter so genau, daß selbst Abweichungen von einem Teilstrich, wie sie immerhin als Fehlergrenze angenommen werden müssen, bei der Bestimmung gleicher Kreatinmengen so gut wie nie vorkommen.

I. Das Verhalten des Muskelkreatins beim kuraresierten erwärmten Tier und die Abhängigkeit des Kreatingehalts von der Innervation.

Nach Frank und Voit sowie Tangl ist der Gaswechsel des kuraresierten, durch Erwärmen auf normaler Temperatur gehaltenen Tieres gegenüber dem Gaswechsel in der Ruhe des nicht vergifteten Tieres nicht herabgesetzt, und zwar, wie Mansfeld fand, aus dem Grunde nicht, weil die den tonischen Stoffwechsel regierende sympathische Innervation durch Kurare nicht geschädigt wird. Die Pekelharingsche Theorie würde fordern, daß unter diesen Umständen dem normal erhaltenen Tonus auch ein normaler Kreatingehalt der Muskeln entspricht.

Weiterhin: Nach Mansfeld bedingt die Durchschneidung der Nervi ischiadici eine Herabsetzung des Stoffwechsels beim kuraresierten Tier, entsprechend der Aufhebung des Tonus in einem beträchtlichen Muskelgebiet. Es wäre demnach zu erwarten, daß auch der Kreatingehalt nach Ischiadikus-Durchschneidung auch am kuraresierten Tiere abnimmt, ebenso wie dies Pekelharing schon für das normale Tier zeigen konnte. Ich prüfte diese Frage, indem ich in

1) Riesser, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 86, S. 415 (1913).

einem Teil der Versuche auf der einen Seite den Nervus ischiadicus hoch durchtrennte und den Kreatingehalt dieser Seite mit dem der nicht entnervten verglich.

Versuch 1 (Normalversuch).

Kaninchen, 1700 g Körpergewicht.

Linkes Bein:	Abgelesen	Teilstrich 45,	entsprechend	0,450 %.
Rechtes » :	»	» 44,	»	0,458 %.

Versuch 2.

Kaninchen, 1760 g Körpergewicht.

Venenkanüle, Karotiskanüle (Blutdruckschreibung), Trachealkanüle. Kurare in kleinen Dosen, bis gerade die direkte Reizbarkeit, am linken Ischiadikus geprüft, aufhört. Künstliche Atmung. Durchschneidung des rechten Ischiadikus, sowie des gleichseitigen N. femoralis. Hierbei wird die Art. femor. verletzt und muß unterbunden werden. Trotzdem dauernd gute Durchblutung des Beines festgestellt. Die Temperatur des Tieres wird ständig kontrolliert und durch Erwärmen des Operationsbrettes auf 37 bis 39° gehalten. Die indirekte Erregbarkeit wird ebenfalls, am linken N. ischiadicus, fortlaufend kontrolliert und nach Bedarf die Kurarezufuhr erneuert. Herzaktion dauernd gut. Dauer des Versuches 3 Stunden. Während der ganzen Zeit fällt auf, daß die entnervte Seite schlaff, die andere Seite im Tonus gebeugt ist. Man hat den Eindruck, als ob diese Beugung unmittelbar nach jeder kontrollierenden Reizung des N. ischiadicus am stärksten ausgeprägt ist, um ganz allmählich im Lauf einiger Minuten wieder nachzulassen. Dieses Phänomen wiederholt sich in allen späteren Versuchen dieser Art (mit »Beinunterschied« in den späteren Protokollen bezeichnet). Entblutung aus der Carotis. Von beiden Beinen werden je 40 g Muskelbrei, aus sämtlichen Muskeln der Beine hergestellt, verarbeitet.

Linkes Bein: Abgelesen Teilstrich 45, entsprechend 0,450 % Gesamtkreatinin.

Rechtes Bein: Abgelesen Teilstrich 49, entsprechend 0,408 %.

Abnahme rechts 9,3 %. Links normaler Gehalt.

Versuch 3.

Kaninchen, 1740 g Körpergewicht.

Der Versuch wird genau in der gleichen Weise wie der vorhergehende durchgeführt, indessen ohne Schreibung des Blutdrucks. Die Nerven werden am linken Bein durchtrennt, die Gefäße bleiben intakt. Nach 3¼ Stunden entblutet. Wegen schon eingetretener Herzschwäche ist die Entblutung nicht vollkommen. Das Blut sieht venös aus.

Versuchsdauer 3 Stunden.

Linkes Bein: Ablesung Teilstrich 44, entsprechend 0,458 %.

Rechtes » : » » 44, » 0,458 %.

Abnahme im entnervten, linken, Bein 0. Kreatingehalt normal.

Der Unterschied in den Ergebnissen dieser beiden Versuche könnte zweierlei Ursache haben. Entweder war die Unterbindung der Arterie im ersten Falle die Ursache der Kreatinverminderung, durch verschlechterte Ernährungsbedingungen, und nicht die Nervdurchschneidung; oder es war im zweiten Versuch gerade die ungehinderte Zirkulation, die das Versuchsergebnis verschleierte. Denn es ist nicht nur möglich, sondern sogar wahrscheinlich, daß bei einem etwa entstehenden Mindergehalt an Kreatin in einem einzigen Bein gegenüber dem normalen Gehalt in der gesamten übrigen Muskulatur, bei ungestörter Blutzirkulation durch Abgabe von Kreatin ans Blut und Aufnahme aus ihm ein recht schneller Ausgleich stattfindet, indem gleichsam ein Gefälle der Kreatinkonzentration zwischen jenen Muskelpartien eintritt. Traf diese Annahme zu, so mußte es gelingen, den Unterschied klarer zutage treten zu lassen, wenn durch beiderseitige Unterbindung der Arteria und Vena femoralis eine Verzögerung des Blutstroms in den Extremitäten bewirkt, wenn also gleichsam die Beine vom übrigen Kreislauf teilweise isoliert wurden. Daß hierbei die Durchblutung immer noch eine recht genügende bleibt, lehrt der Augenschein, am eindringlichsten aber die Tatsache, daß auch bei abgebundener Art. femoralis stets unmittelbar auf Zufuhr von Kurare durch die Halsvene, die indirekte Erregbarkeit der Beinmuskeln vom Ischiadikus aus aufgehoben wurde. Zunächst mußte allerdings festgestellt werden, daß die doppelseitige Unterbindung der Femoralgefäße an sich die Kreatinmenge in der Beinmuskulatur kuraresierter Tiere nicht ändert. Dazu diente der folgende Versuch.

Versuch 4.

Kaninchen, 1600 g Körpergewicht.

Versuchsanordnung wie vorher: Venenkanäle, Trachealkantile, Kurare intravenös, künstliche Atmung, Erwärmung des Operationsbrettes. Die Temperatur des Tieres bleibt dauernd zwischen 37 und 38°. Die Gefäße (Art. und Vena femor.) werden beiderseits tunlichst hoch unterbunden, unter sorgfältiger Schonung der sie begleitenden Nerven. Die Herzaktion ist dauernd gut.

Entblutung nach 3½ stündiger Versuchsdauer.

Linkes Bein: Abgelesen Teilstrich 45, entsprechend 0,450 ‰.

Rechtes » : » » 45, » 0,450 ‰.

Der Kreatingehalt der Muskulatur ist also unbeeinträchtigt geblieben. Die Ergebnisse zahlreicher folgender Versuche zeigen uns übrigens das gleiche Resultat.

In allen weiteren Versuchen, bei denen Nervdurchtrennung erfolgte, wurden auch die Gefäße in der angegebenen Weise beiderseits abgebunden.

Versuch 5.

Kaninchen, etwa 1800 g Körpergewicht.

Venenkanüle, Trachealkanüle, Kurare, künstliche Atmung. Temperatur dauernd 38 bis 39°. Die Nerven werden rechts durchtrennt, beiderseits die Gefäße abgebunden. Herzaktion gut. Versuchsdauer 3 Stunden. Entblutung.

Linkes Bein: Ablesung Teilstrich 44, entsprechend 0,458 ‰.

Rechtes » : » » 48, » 0,423 ‰.

Abnahme im entnervten, rechten Bein: 7,2 ‰.

Hier war also, unter Abbindung der größeren Gefäße, die Abnahme nach Nervdurchtrennung wieder deutlich ausgeprägt.

Versuch 6.

Kaninchen, 1350 g Körpergewicht.

Venenkanüle, Trachealkanüle, Kurare, künstliche Atmung. Temperatur wird dauernd auf 38 bis 39° gehalten. Rechts werden die Nerven durchtrennt, beiderseits die Gefäße abgebunden. Herzaktion dauernd gut. Entblutung nach 2 stündiger Versuchsdauer.

Linkes Bein: Ablesung Teilstrich 42, entsprechend 0,478 ‰.

Rechtes » : » » 44, » 0,458 ‰.

Abnahme im entnervten, rechten Bein: 4,2 ‰; Gehalt im linken Bein höher als normal.

In diesem Versuch ist der Normalgehalt ausnahmsweise hoch; die Differenz im entnervten Bein ist ziemlich gering, was möglicherweise auf die nur 2 stündige Dauer des Versuches zurückzuführen ist, statt einer 3 stündigen in den vorigen Versuchen.

Vergleichsweise seien hier zwei Versuche angeführt, in denen die einseitige Nervdurchschneidung am normalen, nicht kuraresierten Tier vorgenommen wurde; gleichzeitig wurden die Gefäße beiderseits unterbunden. 15 bzw. 20 Stunden nach der Operation, wenn die Tiere sich von dem nicht unbeträchtlichen Schock erholt hatten und völlig munter und bei gutem Appetit waren, wurden sie entblutet.

Versuch 7.

Kaninchen, 1600 g Körpergewicht.

Nervdurchschneidung rechts und Gefäßabbindung beiderseits um 5,30 Uhr nachmittags. Temperatur vor der Operation 39,2, unmittelbar danach 36,6. Am nächsten Morgen um 9 Uhr Temperatur 39,4. Entblutet.

Linkes Bein: Ablesung 42, entsprechend 0,478 ‰.

Rechtes » : » » 46, » 0,436 ‰.

Differenz bzw. Abnahme rechts: 8,8 ‰.

Versuch 8.

Kaninchen, 1500 g Körpergewicht.

Nervdurchschneidung rechts und Gefäßunterbindung beiderseits um 6 Uhr nachmittags. Am folgenden Tage um 2,45 Uhr Temperatur 38,8. Entblutet.

Linkes Bein: Ablesung 45, entsprechend 0,450 %.

Rechtes » : » 48, » 0,417 %.

Differenz bzw. Abnahme rechts: 8,9 %.

Die Differenzen im Gehalt der entnervten Beine gegenüber den normalen sind in diesen Versuchen nach 15- bzw. 20stündiger Dauer der Nervdurchtrennung mit 8,8 und 8,9 % annähernd die gleichen wie in den beiden Kurareversuchen (2 und 5) mit 9,3 und 7,2 % bei nur 3stündiger Versuchsdauer. Die indirekte Erregbarkeit der Muskeln, vom peripheren Nervenstumpf aus, war auch nach 20 Stunden noch völlig erhalten.

Die Versuche dieser Reihe zeigen folgendes:

Die Lähmung der motorischen Nervenendigungen durch Kurare bleibt beim künstlich auf normaler Temperatur gehaltenen Tiere ohne Einfluß auf den Kreatingehalt der Muskulatur. Durchtrennt man jedoch den Nervus ischiadicus und hebt damit auch die von Kurare nicht beeinflussten nervösen, wahrscheinlich sympathischen, Impulse auf, so bleibt die Kreatinmenge im entnervten Bein hinter der des anderen Beines zurück und zwar um nicht weniger als in den entsprechenden Versuchen am nicht kuraresierten Tier.

Versuch 2 scheint anzudeuten, daß bei völlig intakter Zirkulation durch Aufnahme von Kreatin aus dem Blut der Gehalt in den Muskeln sich unter Umständen gegenseitig so schnell ausgleichen kann, daß ein etwaiger durch Nervtrennung entstehender Unterschied nicht zur Geltung kommt.

II. Die Wirkung des Tetrahydro- β -Naphthylamins auf den Kreatingehalt des Kaninchenmuskels.

Das Tetrahydro- β -Naphthylamin ist der Typus eines sympathisch-zentral erregenden Giftes; die eindeutige Art seiner Wirkungsweise läßt uns seinen Einfluß auf den Kreatingehalt des Muskels an erster Stelle erörtern.

Seit Stern¹⁾ diese Substanz zuerst eingehend pharmakologisch untersuchte, haben eine Reihe späterer Arbeiten²⁾ stets übereinstimmend die gleichen Wirkungen festgestellt.

1) Stern, Virchows Archiv f. Pathologie Bd. 115, S. 14 (1889).

2) Saccharow, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 7, S. 224 (1909); Jonescu, Schmiedeb. Archiv Bd. 60, S. 345 (1909); Cloetta und Waser, Ebenda Bd. 73, S. 398 und 436 (1913).

Nach subkutaner Injektion von 0,03—0,035 g der Base, bzw. 0,05 g des Chlorids pro kg Körpergewicht, entwickeln sich beim Kaninchen sehr schnell die Symptome einer starken zentralsympathischen Erregung: Pupillenerweiterung, Exophthalmus, Gefäßverengung, Unruhe¹⁾ und, was stets am meisten auffiel und am eingehendsten studiert wurde, starkes Fieber mit Temperaturen bis zu 43 und 44°. Für die Lehre von der sympathischen Natur der Wärmezentren bietet die Wirkung des T.-H. den sinnfälligsten Ausdruck.

Es erschien in mehr als einer Richtung von Interesse, den Einfluß dieser Substanz auf den Kreatingehalt der Muskeln zu untersuchen. Die Annahme der sympathischen Innervation des Tonus und des Zusammenhangs zwischen Tonus und Kreatinbildung lassen eine Vermehrung des Muskelkreatins als Folge starker zentralsympathischer Reizung durch T.-H. erwarten. Der Befund einer Kreatinvermehrung wäre dann ein Zeichen für eine durch T.-H. bewirkte Tonuserhöhung. Er bedeutete aber weiterhin einen Beitrag für die wichtige Frage, inwieweit Reizung des Wärmzentrums mit Tonuserhöhung als einem wesentlichen Mittel zur Temperaturerhöhung, einhergeht.

Versuch 9.

Kaninchen, 1560 g Körpergewicht. Temp. 39,6.

2,10 Uhr. 0,08 g T.-H.-Chlorid subkutan.

2,20 Uhr. Pupillenerweiterung. Exophthalmus.

2,25 Uhr. Unruhe. Das Tier macht einen »nervösen« Eindruck. Sitzt meist eng in sich zusammengekauert in eigenartig gespannter Haltung. Ohrgefäße verengt. Häufiges Stöhnen.

2,30 Uhr. Häufiger Platzwechsel. Dabei bleibt der Typus der gespannten Haltung bestehen; insbesondere wird der Kopf im Nacken rückwärts gebeugt gehalten. Temp. 39,6.

2,35 Uhr. Zunehmende Unruhe. Hin und wieder Klappen mit den Hinterbeinen. Schnuppert überall im Käfig herum, sieht ängstlich aus.

2,40 Uhr. Bei zunehmender Unruhe fällt dennoch die geschlossene Haltung auf, in der das Tier selbst während der Bewegung verbleibt. Temp. 40,0.

2,50 Uhr. Kopf in unaufhörlicher Bewegung. Alle Muskeln fühlen sich hart und gespannt an.

3,00 Uhr. Wie vorher. Temp. 40,3.

3,10 Uhr. Temp. 40,5.

3,20 Uhr. Temp. 40,7.

3,40 Uhr. Dauernd ängstliche Unruhe. Schnupfern usw. Temp. 41,0.

3,50 Uhr. Entblutung.

1) Auch Hyperglykämie ist von Morita, Schmiedeb. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78, S. 245 (1915) nachgewiesen.

Versuchsdauer 1 Stunde, 50 Minuten. Temp. 39,6—41,0.

Linkes Bein: Ablesung 36, entsprechend 0,539 ‰.

Rechtes » : » 36, » 0,539 ‰.

Zunahme 19,3 ‰.

Versuch 10.

Kaninchen, 1430 g Körpergewicht. Temp. 39,2.

8,15 Uhr. Erhält 0,075 g T.-H.-Chlorid subkutan. Es entwickeln sich die gleichen Symptome der Pupillenerweiterung, Unruhe usw. wie im vorhergehenden Versuch. Besonders häufig ist das klappende Aufsetzen beider Hinterbeine zugleich. Die Temperatur steigt indessen zunächst nicht.

8,45 Uhr. Temp. 38,3.

9,10 Uhr. Bei dauernder typischer Unruhe Temp. 39,2.

9,30 Uhr. Temp. 39,4.

9,35 Uhr. Es werden weitere 0,01 g des Chlorids injiziert.

9,50 Uhr. Durchfall. Temp. 39,4.

10,20 Uhr. Nochmals 0,02 g subkutan. Temp. 39,3.

10,40 Uhr. Dauernd unruhig. Temp. 39,4.

11,00 Uhr. Heftiges Zittern nach Art eines Schüttelfrostes. Macht einen stark vergifteten Eindruck. Pupillen riesig. Exophthalmus äußerst stark. Temp. 39,8.

11,20 Uhr. Temp. 39,9.

11,30 Uhr. Entblutet.

Versuchsdauer $3\frac{1}{4}$ Stunden. Temp. 39,2—39,9.

Linkes Bein: Abgelesen 40, entsprechend 0,502 ‰.

Rechtes » : » 40, » 0,502 ‰.

Zunahme 11,1 ‰.

Versuch 11.

Kaninchen, 1400 g Körpergewicht. Temp. 39,2.

9,00 Uhr. 0,08 g T.-H.-Chlorid subkutan.

9,10 Uhr. Beginnende Unruhe.

9,20 Uhr. Schüttelfrost und Unruhe. Stöhnen.

9,30 Uhr. Sehr unruhig. Temp. 39,4.

9,50 Uhr. Alle Symptome ausgeprägt. Temp. 39,8.

10,00 Uhr. Temp. 40,2.

10,30 Uhr. Temp. 40,7.

10,40 Uhr. Temp. 41,5.

11,00 Uhr. Temp. 42,1.

11,20 Uhr. Temp. 42,1.

Entblutet.

Versuchsdauer 2 Stunden 20 Minuten. Temp. 39,2—42,1.

Linkes Bein: Abgelesen 36, entsprechend 0,539 ‰.

Rechtes » : » 35, » 0,548 ‰.

Mittel: 0,545 ‰.

Zunahme 20,6 ‰.

Diese Versuche erweisen eine sehr erhebliche Zunahme des Muskelkreatins unter der Einwirkung des T.-H. Sie tritt, was besonders

bemerkenswert ist und worauf ich im Zusammenhang weiterer Erörterungen noch näher eingehen werde, auch dann ein, wenn (Versuch 13) die Temperaturerhöhung ausnahmsweise ausbleibt. Auch frühere Untersucher haben ein derartiges Versagen der fiebersteigernden Wirkung des T.-H. mitunter beobachtet.

Daß diese Vermehrung des Muskelkreatins im wesentlichen auf einer zentralen Erregung beruht, geht aus folgendem Versuch hervor.

Versuch 12.

Kaninchen, 1500 g Körpergewicht.

Nervdurchtrennung rechts, Gefäßunterbindung beiderseits um 6,15 Uhr nachmittags. Am folgenden Tage um 1,20 Uhr, also nach 19 Stunden (Temp. 39,4°), Injektion von 0,08 g T.-H.-Chlorid. Eintritt aller typischen Symptome, insbesondere starker Aufregung. Die Temperatur erreicht um 3 Uhr bei 40,1 ihren Höchststand. Um 3,30 Uhr entblutet. (10 Minuten später ist schon vollkommene Totenstarre eingetreten! Folge der sympathischen Erregung? Vgl. de Boer.)

Linkes Bein: Ablesung 38, entsprechend 0,520 ‰.

Rechtes » : » » 43, » 0,469 ‰.

Zunahme links 15,6, rechts 4,2 ‰.

Differenz 10,9 ‰.

Die Differenz zwischen entnervtem und normalem Bein beträgt in den entsprechenden Versuchen am nicht vergifteten Tiere (Versuche 8 und 7) 8,9 bzw. 8,8 ‰. Die Tatsache, daß die Differenz nach T.-H. noch größer ist, läßt sich am besten dadurch erklären, daß die Nervdurchtrennung die Wirkung der zentralen Erregung aufhebt. Daß die Kreatinmenge auch im entnervten Bein vermehrt ist, und zwar unter Berücksichtigung der sonst eintretenden erheblichen Verminderung um etwa 12 ‰, läßt zweierlei Deutung zu. Entweder es handelt sich um eine Aufnahme des in vermehrter Menge im Blute kreisenden Kreatins, da ja die Zirkulation zwar vermindert, aber keineswegs aufgehoben ist. Oder es kommt auch eine schwächere periphere Wirkung des T.-H. zur Geltung, an die man um so eher denken könnte, als auch sonst für dieses Gift, insbesondere für seine vasomotorische Wirkung die periphere Angriffsmöglichkeit angenommen wird. Eine Entscheidung läßt sich vorläufig nicht treffen.

In den folgenden Versuchen wurde die zentralmotorische Innervation durch Kurare ausgeschaltet und in einem der Hinterbeine auch die sympathische Innervation mittels Ischiadikusdurchschneidung aufgehoben. Die Temperatur wurde durch Erwärmen auf normaler Höhe gehalten. Die Protokolle sind in abgekürzter Form wiedergegeben.

Versuch 13.

Kaninchen, 1500 g Körpergewicht.

10,30 Uhr. Venenkanüle, Trachealkanüle, Kurare, künstliche Atmung, Erwärmen. Temp. 39,0.

11,10 Uhr. Nerven rechts durchtrennt, beiderseits Gefäße unterbunden. Temp. 39,0.

11,15 Uhr. 0,032 g T.-H.-Chlorid subkutan.

11,30 Uhr. 0,016 g T.-H.-Chlorid subkutan. Temp. 38,8.

11,40 Uhr. Deutlicher Beinunterschied, Pupillen weit.

11,45 Uhr. 0,016 g T.-H.-Chlorid subkutan.

11,55 Uhr. Bei totaler Aufhebung der indirekten elektrischen Erregbarkeit tritt ein unaufhörliches Zucken der Lippen, Nase und der Zungenspitze auf. Die Mundhöhle füllt sich mit Speichel. Temp. 39,2.

12,00 Uhr. 0,016 g T.-H.-Chlorid subkutan. Temp. 39,4.

12,15 Uhr. Dauernd Lippenzucken und Speichelfluß. Temp. 39,8.

12,20 Uhr. Desgleichen. Temp. 39,7.

12,35 Uhr. Entblutet. Da Herzschwäche eingetreten ist, ist die Entblutung mangelhaft. Temp. 39,5.

Versuchsdauer (Wirkungsdauer des T.-H.) 1 Stunde 20 Minuten.

Linkes Bein: Abgelesen 39/40, entsprechend 0,505 ‰.

Rechtes » : » 43, » 0,469 ‰.

Zunahme links 11,7, rechts (entnervt) 3,8 ‰.

Versuch 14.

Kaninchen, 1800 g Körpergewicht.

9,15 Uhr. Venenkanüle, Trachealkanüle, Kurare, künstliche Atmung, Erwärmen. Temp. 38,6.

9,45 Uhr. Nerven rechts durchtrennt, beiderseits Gefäße durchtrennt.

9,55 Uhr. Beinunterschied außerordentlich stark. Temp. 38,6.

10,00 Uhr. 0,09 g T.-H.-Chlorid subkutan.

10,17 Uhr. Pupillen weit.

10,25 Uhr. Lippenzucken und Speichelfluß wie im vorigen Versuch. Temp. 38,8.

10,40 Uhr. Pupillen ungeheuer weit. Lippenzucken und Speichelfluß fortdauernd. Beinunterschied äußerst stark ausgeprägt. Temp. 38,6.

10,50 Uhr. Temp. 38,2.

11,05 Uhr. Entblutet. Temp. 37,9.

Dauer der Einwirkung des T.-H. 65 Minuten.

Linkes Bein: Abgelesen 40, entsprechend 0,502 ‰.

Rechtes » : » 42, » 0,478 ‰.

Zunahme links 11,1, rechts (entnervt) 5,8 ‰.

Die Versuchsreihe mit T.-H. führt uns demnach zu folgenden Ergebnissen. Das typisch zentralsympathisch erregend wirkende Gift bewirkt beim normalen Tier eine erhebliche Vermehrung des Muskelkreatins. Eine Erhöhung des Tonus läßt sich aus der eigenartigen

Körperhaltung des Tieres schließen, die auf einer dauernd erhöhten Spannung der Muskeln zu beruhen scheint. Die Erhöhung des Kreatingehalts bleibt auch dann nicht aus, wenn der seltene Fall eintritt, daß keine Temperaturerhöhung zustande kommt (Versuch 13). Man geht wohl mit der Annahme nicht fehl, daß in diesen Fällen die Regulationsmaßnahmen des Tieres ausreichen, um der gesteigerten Wärmebildung entgegenzuarbeiten. Der Erfolg der zentralsympathischen Reizung auf den Kreatinstoffwechsel blieb zwar nicht aus, doch ist es auffallend, daß die Kreatinvermehrung gegenüber der in den anderen Versuchen beobachteten merklich zurückbleibt. Die Erregbarkeit der Zentren scheint also in diesem Falle ganz allgemein weniger intensiv gewesen zu sein, das Tier war »resistenter«.

Vergleicht man die vier Versuche 9—12 hinsichtlich des Verhältnisses zwischen erreichter Temperaturhöhe und Kreatinvermehrung, so ordnen sie sich folgendermaßen:

Versuch 10.	Temperaturerhöhung von 39,2—39,9°.
	Kreatinvermehrung 11,1 %.
Versuch 12.	Temperaturerhöhung von 39,2—40,1°.
	Kreatinvermehrung 15,0 %.
Versuch 9.	Temperaturerhöhung von 39,6—41,0°.
	Kreatinvermehrung 19,3 %.
Versuch 11.	Temperaturerhöhung von 39,2—42,1°.
	Kreatinvermehrung 20,6 %.

Es ergibt sich hieraus, daß, je höher die erreichte Körpertemperatur war, um so größer auch der Anstieg der Kreatinmenge.

Die Versuche am kuraresierten Tier zeigen zunächst, daß die Kreatinvermehrung durch T.-H. auch dann eintritt, wenn der Einfluß zentralmotorischer Impulse aufgehoben ist, und nur noch die auf anderen Bahnen geleiteten Reize, insbesondere also solche sympathischer Natur, den Muskel erreichen. Daß auch eine erhöhte Wärmeproduktion im Kurarezustand eintrat, ließ sich sehr deutlich daran erkennen, daß zur Aufrechterhaltung der normalen Temperatur die Heizung des Operationstisches sehr viel weniger in Anspruch genommen werden mußte, als im reinen Kurareversuch.

Aus der Tatsache, daß die Kreatinvermehrung im entnervten Bein erheblich zurückblieb, geht hervor, daß die Zunahme der Kreatinmenge unter dem Einfluß des Giftes mindestens zum überwiegenden Teil zentral bedingt ist. Daß sie auch im entnervten Bein erhöht ist, läßt die gleichen Deutungen zu, die wir schon oben, im Anschluß

an Versuch 12 erörterten und die eine Entscheidung über die Frage, inwieweit auch eine periphere Wirkung neben der hauptsächlich in Erscheinung tretenden zentralen in Frage kommt, nicht gestatten.

III. Die Wirkung des Adrenalins auf den Kreatingehalt der Muskeln.

Zwischen den Sympathikusgiften Tetrahydro- β -Naphthylamin und Adrenalin besteht der charakteristische Unterschied, daß ersteres im allgemeinen zentral, letzteres fast stets peripher angreift. Neben der hauptsächlichlichen Angriffsweise kommt aber beiden auch in bestimmten Fällen die andere Art des Angriffspunktes zu. So vermag auch das Adrenalin zentral erregend auf gewisse sympathische Zentren zu wirken. Solches ist schon früher verschiedentlich für die Erregung des Wärmezentrums durch Adrenalin wahrscheinlich gemacht und von Hashimoto¹⁾ erneut nachgewiesen worden.

Inwieweit dem Adrenalin überhaupt eine Wirkung auf den Tonus der quergestreiften Muskulatur zukommt, ist noch gar nicht bekannt. Wir sollten sie bei einem so intensiv sympathisch erregenden Gifte wohl erwarten, wobei dann noch zu entscheiden wäre, ob es sich um eine Wirkung auf tonische Zentren oder um eine Erregung peripherer Endapparate handelt.

Ich verfüge nur über eine beschränkte Zahl von Versuchen zu dieser Frage, die erst am Schluß dieser Arbeit in Angriff genommen und deren weiteres Studium durch die Schwierigkeit der Beschaffung von Versuchstieren schließlich gehemmt wurde. Immerhin geben die gewonnenen Resultate einen Beitrag zur Frage: Sympathische Erregung und Kreatingehalt, der hier eingefügt zu werden verdient.

Versuch 15.

Kaninchen, 1600 g Körpergewicht.

- 9,40 Uhr. 1,5 ccm Adrenalin 1 : 1000 subkutan. Temp. 38,6.
- 10,00 Uhr. Keine besonderen Symptome. Temp. 38,6.
- 10,10 Uhr. Weitere 1,0 ccm Adrenalin (1 : 1000). Temp. 38,4.
- 10,15 Uhr. Atmung stoßend. Meist in Bauchlage. Ohrgefäße maximal verengt.
- 10,30 Uhr. Sieht krank aus. Temp. 38,0.
- 10,45 Uhr. Meist liegend. Unlustig. Temp. 37,6.
- Hält man das Tier freischwebend an der Rückenhaut, so gerät es zeitweise in eine Art von Streckkrampf.
- 11,15 Uhr. Temp. 37,2.

¹⁾ Hashimoto, Schmiedebergs Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmakologie Bd. 78, S. 394 (1915).

11,40 Uhr. Entblutet. Temp. 36,9.
 Insgesamt 2,5 ccm Adrenalin 1 : 1000.
 Versuchsdauer 2 Stunden.
 Linkes Bein: Abgelesen 38, entsprechend 0,520 ‰.
 Rechtes » : » 39, » 0,511 ‰.
 Mittel 0,516 ‰.
 Zunahme 14,2 ‰.

Versuch 16.

Kaninchen, 1500 g Körpergewicht.

9,40 Uhr. Nerven rechts durchtrennt, Gefäße beiderseits unterbunden.
 Hautnaht. Temp. 39,0.

10,00 Uhr. Vom Schock einigermaßen erholt, aber noch ziemlich matt.
 1,0 ccm Adrenalin 1 : 1000 subkutan. Temp. 38,2.

10,20 Uhr. Leichte Erregung. Temp. 38,0.

10,30 Uhr. Wechselt häufig seinen Platz. Temp. 37,8.

10,45 Uhr. Spontan Harn gelassen. Stark zuckerhaltig. Meist Bauchlage.

11,00 Uhr. 0,5 ccm Adrenalin 1 : 1000. Temp. 37,2.

11,30 Uhr. Recht matt. Muskelzittern. Temp. 37,0.

Diurese. Harn stark zuckerhaltig.

11,45 Uhr. 0,5 ccm Adrenalin 1 : 1000. Temp. 36,8.

11,55 Uhr. Schreckhaft.

12,00 Uhr. Entblutet. Temp. 36,6.

(12,45 Uhr Totenstarre.)

Adrenalin insgesamt 2,0 ccm.

Versuchsdauer 2 Stunden 20 Minuten.

Linkes Bein: Abgelesen 41, entsprechend 0,488 ‰.

Rechtes » : » 42, » 0,478 ‰.

Zunahme links 8,0, rechts 5,8 ‰.

Differenz 2,1 ‰.

Versuch 17.

Kaninchen, 1750 g Körpergewicht.

Nachmittags 5,30 Uhr Nerven rechts durchtrennt, Gefäße beiderseits unterbunden, Hautnaht.

10,30 Uhr am folgenden Tage. 1,5 ccm Adrenalin 1 : 1000 subkutan.
 Temp. 38,6.

11,00 Uhr. Ruhig in Bauchlage.

11,05 Uhr. Beginnende Unruhe.

11,15 Uhr. Wieder Bauchlage.

12,00 Uhr. Wie bisher. 0,5 ccm Adrenalin 1 : 1000. Temp. 37,6.

12,30 Uhr. 1 ccm Adrenalin 1 : 1000.

1,00 Uhr. Entblutet. Beide Beine stehen in auffallender, extremer Bengestellung. Temp. 38,2.

Adrenalin insgesamt 3,0 ccm. Versuchsdauer 2½ Stunden.

Linkes Bein: Abgelesen 41, entsprechend 0,488 ‰.

Rechtes » : » 43, » 0,469 ‰.

Zunahme links 8,0, rechts 3,8 ‰.

Differenz 4,1 ‰.

Diese Versuche zeigen uns bisher folgendes. Auch das Adrenalin wirkt vermehrend auf den Kreatingehalt des Muskels, was voraussichtlich auf einer Tonuserhöhung der Muskulatur beruht. In dieser Hinsicht waren die eigenartigen Muskelspannungen auffallend, die ich mehrfach am frei in die Luft gehaltenen AdrenalinTier beobachtete und die einem Streckkrampf ähnlich sahen. Ob es sich hier, wie bei dem T.-H., um eine zentrale Wirkung handelt, oder ob nicht vielmehr, der sonstigen Wirkungsweise des Adrenalins entsprechend, der Angriffspunkt peripher zu suchen ist, kann auf Grund der bisherigen Ergebnisse nicht entschieden werden. Allerdings fällt auf, daß in den Versuchen mit einseitiger Nervdurchschneidung die Differenzen zwischen dem Kreatingehalt des entnervten und dem des normalen Beines außerordentlich niedrige sind, wenn man sie mit den in den Normalversuchen 7 und 8 erhaltenen (8,5—8,8%), vor allem aber mit den Zahlen des T.-H.-Versuches (Nr. 12) vergleicht, in dem der Unterschied 10,9% beträgt. Man könnte diese Erscheinung wohl im Sinne einer peripheren Wirkung des Adrenalins auch auf den Kreatingehalt bzw. den Tonus deuten, doch sind zur Entscheidung der Frage noch weitere Versuche nötig.

Merkwürdigerweise erhielt ich in keinem der Adrenalinversuche Temperatursteigerung, sondern regelmäßig das Gegenteil, und zwar auch nach solchen Dosen, die nach Hashimoto¹⁾ stets Fieber erzeugen. Ähnlich haben auch andere Autoren (Literatur siehe bei Hashimoto) Temperaturerniedrigung durch Adrenalin gefunden.

Die Erhöhung des Kreatingehaltes als Ausdruck verstärkter sympathischer Erregung tritt indessen auch ohne die zu erwartende Temperatursteigerung ein. Wir werden auf diesen Befund im Zusammenhang allgemeiner Erörterungen noch zurückkommen. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß in allen drei Versuchen die Tiere in Bauchlage verharrten, eines der wirksamsten Mittel zu erhöhter Wärmeabgabe, über das die Tiere verfügen, und das wohl imstande ist, selbst stärkerer Erhöhung der Wärmebildung das Gegengewicht zu halten.

IV. Die Wirkung des Coffeins auf den Kreatingehalt der Muskeln.

Weniger klar wie bei den bisher betrachteten rein sympathischen Giften liegen die Wirkungsverhältnisse beim Coffein. Daß es sym-

1) Hashimoto, Schmiedebergs Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie Bd. 78, S. 394 (1915).

pathische Zentren zu erregen vermag, wissen wir. In den Kreis dieser seiner zentral-sympathischen Wirkungen gehören: die Erregung des Vasomotorenzentrums, die Reizung des Zuckerzentrums, sowie die Temperaturerhöhung, die allerdings niemals hohe Grade erreicht. Bezüglich der Muskelwirkung bestehen indessen komplizierte Verhältnisse, insbesondere soweit eine tonische Wirkung in Frage kommt. Das Zusammenwirken einer Reihe ganz verschiedenartiger zentraler Erregungen erschwert die Beurteilung. Coffein ist in der Tat ein allgemein zentral erregendes Gift. Die Reflexerregbarkeit ist erhöht, ähnlich wie beim Strychnin. Erregungszustände beim höheren Tier deuten auf eine Beteiligung des Großhirns. Dazu kommt eine direkte Wirkung auf die Muskelfaser, die in ihrer intensivsten Form als Erstarren der Muskeln bei der Berührung mit Coffeinelösung extra corpus in Erscheinung tritt. Muskelstarre kann auch am lebenden Tiere durch Überschwemmen des Blutes mit großen Coffeindosen zustande kommen, und sie ist auch in diesem Fall zweifellos als direkte, periphere Wirkung aufzufassen. Eine tonische, anscheinend zentral bedingte Wirkung auf die Muskulatur tritt uns dagegen erst als Wirkungskomponente geringer Coffeindosen in den Erscheinungen erhöhter Arbeitskraft und Arbeitsfähigkeit entgegen, wie sie insbesondere auch am Menschen im Ergographenversuch nachweisbar sind¹⁾.

Eine Bestimmung des Kreatins im Muskel nach Coffeinvergiftung könnte zur Klärung der Frage beitragen, inwieweit der Charakter des Coffeins als sympathisch erregendes Gift auch in seiner Wirkung auf den Muskeltonus zutage tritt.

Versuch 18.

Kaninchen, 1500 g Körpergewicht. Temp. 38,4.

8,30 Uhr. 0,1 g Coffein in 2%iger wässriger Lösung subkutan injiziert.

8,45 Uhr. Sitzt ängstlich zusammengekauert im Käfig; überaus schreckhaft. Beim Versuch, es zu fassen, rast es in krampfartigen Sätzen im Käfig herum, mit dem Kopf blindlings gegen Wand und Decke rennend.

9,00 Uhr. Tier sitzt, wenn nicht erschreckt, ängstlich zusammengekauert. Temp. 38,9.

9,15 Uhr. Ebenso. Temp. 39,3.

9,30 Uhr. Erhält weitere 0,6 g Coffein subkutan. Temp. 39,0.

9,35 Uhr. Ungeheuer schreckhaft. Beim geringsten Schrecken tobt es gegen die Wände. Sonst ängstlich zusammengekauert.

¹⁾ Vgl. hierzu Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, 3. Aufl., S. 410 (1914).

9,45 Uhr. Nochmals 0,04 g Coffein subkutan. Temp. 39,0.
 10,00 Uhr. Weniger schreckhaft. Schwach. Temp. 39,2.
 10,15 Uhr. Meist ruhig hockend. Bleibt, auf die Seite gelegt, ruhig in dieser Lage.
 10,20 Uhr. Entblutet.
 Linkes Bein: Ablesung 39, entsprechend 0,511 $\frac{0}{0}$.
 Rechtes » : » 38, » 0,520 $\frac{0}{0}$.
 Mittel 0,516 $\frac{0}{0}$.
 Zunahme 14,2 $\frac{0}{0}$.

Die folgenden Versuche wurden im Kurarezustand des Tieres gemacht. Ihre Durchführung erwies sich als recht schwierig, da das Herz der mit Kurare vergifteten Tiere überaus empfindlich gegen Coffein ist. Einige Tiere gingen so schnell ein, daß die Versuche nicht verwertbar waren. Bei anderen wieder blieb das Herz plötzlich stehen, wenn der Versuch sich gerade seinem Ende näherte, und es war unmöglich, die Tiere zu entbluten. Die Bestimmung des Kreatins in den unter solchen Umständen meist noch blutreichen Muskeln führte, soweit sie überhaupt vorgenommen wurde, zu extrem niedrigen Werten, wie es ja auch nicht anders zu erwarten war. Andererseits durfte die Einwirkung des Coffeins auch nicht zu sehr abgekürzt werden, wenn überhaupt eine merkbare Wirkung eintreten soll. Die wenigen unter solch' erschwerenden Umständen leidlich gelungenen Versuche sind im folgenden in abgekürzten Protokollen wiedergegeben:

Versuch 19.

Kaninchen, 1750 g Körpergewicht.

8,30 Uhr. Venenkanüle, Trachealkanüle, Kurare, künstliche Atmung, Erwärmung. Temp. 39,6.

9,20 Uhr. Durchtrennung der Nerven rechts, der Gefäße beiderseits. Temp. 39,5.

9,35 Uhr. Das rechte Bein schlaff, das linke kräftig gebeugt.

9,40 Uhr. 5 ccm 2 $\frac{0}{0}$ iger Coffeinelösung (0,1 g) subkutan. Temp. 39,7.

10,00 Uhr. Beinunterschied sehr stark ausgeprägt. Temp. 39,4.

10,10 Uhr. Nochmals 0,1 g Coffein subkutan.

10,20 Uhr. Temp. 39,4.

10,45 Uhr. Plötzlicher Herzstillstand infolge Versagens der künstlichen Atmung. Entblutung äußerst unvollkommen.

Dauer der Coffeinwirkung: 65 Minuten.

Linkes Bein: Abgelesen 41, entsprechend 0,488 $\frac{0}{0}$.

Rechtes » : » 44, » 0,458 $\frac{0}{0}$.

Zunahme links: 8,0 $\frac{0}{0}$, rechts 0 $\frac{0}{0}$.

Die gefundenen Werte sind, angesichts der schlechten Entblutung, sicher Minimalwerte.

Versuch 20.

Kaninchen, 1500 g Körpergewicht.

8,30 Uhr. Venenkanüle, Trachealkanüle, Kurare, künstliche Atmung.
Temp. 39,1.

9,30 Uhr. Nerven rechts durchtrennt, beiderseits Gefäße unterbunden. Temp. 36,8.

9,45 Uhr. 2,5 ccm 2 % iger Coffeinelösung (0,05 g) subkutan.

9,50 Uhr. Beinunterschied sehr deutlich. Temp. 36,7.

10,00 Uhr. Temp. 37,7.

10,10 Uhr. 2 ccm Coffeinelösung (0,05 g) subkutan. Temp. 38,4.

10,30 Uhr. Nochmals 0,05 g subkutan. Temp. 38,7.

10,45 Uhr. 0,05 g Coffein subkutan. Temp. 39,7.

11,00 Uhr. Plötzliche Herzschwäche. Entblutung unvollkommen. Bei der Inspektion zeigt sich, daß ein hoch abgehender Ast des N. peroneus nicht durchtrennt ist.

Verbraucht 0,20 g Coffein; Dauer der Einwirkung 80 Minuten.

Linkes Bein: Abgelesen 40, entsprechend 0,502 %.

Rechtes » : » 42, » 0,478 %.

Zunahme links 11,1 %, rechts 5,8 %.

Versuch 21.

Kaninchen, 2300 g Körpergewicht.

10,00 Uhr. Venenkanüle, Trachealkanüle, Kurare, künstliche Atmung.
Temp. 39,1.

10,35 Uhr. Nerven rechts durchtrennt, Gefäße beiderseits abgebunden. Temp. 39,1.

10,45 Uhr. 0,05 g Coffein subkutan. Beinunterschied sehr deutlich.
Temp. 39,4.

11,05 Uhr. 0,05 g Coffein subkutan. Temp. 39,5.

11,15 Uhr. Beinunterschied sehr markiert. Temp. 40,0.

11,30 Uhr. 0,05 g Coffein subkutan.

11,40 Uhr. Temp. 39,6.

11,45 Uhr. 0,1 g Coffein subkutan.

12,10 Uhr. Temp. 40,0.

12,15 Uhr. 0,1 g Coffein. Unmittelbar danach Herzschwäche. Entblutet, wobei nur wenig Blut entleert wird.

Coffeindosis insgesamt 0,35 g. Dauer der Coffeinwirkung 90 Minuten.

Im linken Oberschenkel findet sich ein bei der Operation gesetzter großer, intramuskulärer Bluterguß, der eine Kreatinbestimmung in dieser Seite illusorisch macht.

Rechtes Bein: Abgelesen 45, entsprechend 0,450 %.

Linkes » : —.

Versuch 22.

Kaninchen, 1800 g Körpergewicht.

9,00 Uhr. Venenkanüle, Trachealkanüle. Kurare, künstliche Atmung, Erwärmen.

9,30 Uhr. Nerven rechts durchtrennt, beiderseits die Gefäße unterbunden. Temp. 37,0.

9,45 Uhr. 0,1 g Coffein subkutan. Temp. 37,2.

10,00 Uhr. Beinunterschied sehr stark ausgeprägt. Temp. 38,4.

10,10 Uhr. Temp. 38,6.

10,25 Uhr. 0,05 g Coffein subkutan. Temp. 38,9.

10,40 Uhr. Entblutet.

Coffein insgesamt 0,15 g; Dauer der Einwirkung 55 Minuten.

Linkes Bein: Abgelesen 43, entsprechend 0,462 %.

Rechtes » : » 44, » 0,458 %.

Zunahme links: 2,2 %.

Diese Versuche haben folgendes ergeben. Coffein bewirkt eine erhebliche Vermehrung des Muskelkreatins. Diese tritt auch dann ein, wenn durch Kurare die zentral-motorische Innervation aufgehoben ist (Versuche 20 und 21), soweit es gelingt, die Coffeinwirkung stark und lange genug im Kurarezustand aufrecht zu erhalten, was in Versuch 22, der aus dem Rahmen fällt, vielleicht nicht der Fall war (Dosis und Versuchsdauer erheblich geringer als in den übrigen Versuchen).

Die durch Coffein beim kuraresierten Tiere bewirkte Kreatinvermehrung bleibt aus oder ist wenigstens teilweise unterdrückt, wenn die Nerven der betreffenden Muskelpartie durchtrennt und damit auch die sympathische Innervation aufgehoben wird (Versuche 19, 20 und 21). Die Kreatinvermehrung scheint somit, mindestens zum überwiegenden Teil, durch zentrale Erregung sympathischer Zentren bedingt zu sein. Daß die Kreatinmenge im entnervten Bein niemals unternormal wurde, sondern eher (Versuch 20) ebenfalls ein wenig erhöht war, muß auf die gleiche Weise erklärt werden, wie es bei den ganz ähnlichen Ergebnissen der T.-H.-Versuche geschah: Es kann diese Vermehrung ebensogut auf einer peripheren Wirkung des Coffeins beruhen, wie sie etwa in den Versuchen von Pekelharing zutage tritt, oder auf einem Ausgleich durch Kreatinaufnahme aus dem Blute, das zweifellos die Tendenz haben wird, aus dem großen Bereich der gesamten übrigen, an Kreatin reicher gewordenen Muskulatur Kreatin nach der durch Entnervung daran verarmten Stelle abzugeben. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten läßt sich an Hand unserer Versuche nicht fällen, doch dürfte sie zum mindesten das Vorwiegen der zentralen Erregung auch bei der Tonuserhöhung durch Coffein erweisen.

V. Das Verhalten des Muskelkreatins bei der Pikrotoxin-Vergiftung.

Nachdem die Versuchsreihen II, III und IV ergeben hatten, daß zentral erregende Mittel, soweit und in dem Maße, als sie sympathische Zentren erregen, Kreatinvermehrung im Muskel verursachen, schien es von Interesse, in dieser Richtung ein weiteres typisches Krampfgift zu untersuchen, dessen Wirkung auf sympathische Zentren gering oder gar nicht ausgeprägt ist, während es dagegen als besonders starker Erreger parasymphathischer Zentren gilt. Man sollte, wenn man unserer Theorie der Abhängigkeit der Kreatinbildung von der Erregung sympathischer Zentren folgt, annehmen, daß ein derartiges, mehr auf parasymphathische Zentren eingestelltes Gift, wie das Pikrotoxin, das Santonin und andere, keine Kreatinvermehrung verursacht; ja man könnte, im Hinblick auf die Annahme eines allgemeinen Antagonismus zwischen sympathisch und parasymphathisch innervierten Funktionen, daran denken, daß vom parasymphathischen System auch auf den Muskeltonus ein dem sympathischen entgegengewirkender Einfluß ausgeübt werde, und daß dementsprechend parasymphathische Gifte den Kreatingehalt der Muskulatur herabsetzen.

Es ist bekannt, daß Gifte dieser Art die Temperatur des tierischen Körpers erniedrigen. Die Hypothese von Hans Meyer¹⁾, daß diese Wirkung durch die Erregung des parasymphathischen Kühlzentrums zustande komme, wurde neuerdings in einer unter Leitung des gleichen Forschers von Hashimoto (a. a. O.) angestellten Versuchsreihe aufs beste bestätigt. Man könnte demnach um so eher erwarten, daß unter solchen Umständen eine Herabsetzung der Intensität der Wärme liefernden Prozesse insbesondere des Muskeltonus eintrete und damit eine Verminderung des Kreatingehaltes. Unsere Resultate sind in den folgenden Versuchsprotokollen niedergelegt.

Versuch 23.

Kaninchen, 1850 g Körpergewicht.

- 2,55 Uhr. 0,5 g Pikrotoxin subkutan.
- 3,10 Uhr. Keine sichtbare Wirkung. Weitere 0,5 mg.
- 3,20 Uhr. Temp. 39,1.
- 3,30 Uhr. Keine Symptome; nochmals 0,5 mg Pikrotoxin.
- 3,40 Uhr. Sehr unruhig. Beschleunigte Atmung. Nochmals 0,5 mg Pikrotoxin. Ohrgefäße sehr stark erweitert.
- 4,00 Uhr. Wie vorher, keine Krämpfe. 1 mg Pikrotoxin subkutan.
- 4,20 Uhr. 2 mg Pikrotoxin subkutan.
- 4,25 Uhr. Temp. 38,0.

1) Hans Meyer, Verhandl. des 30. Kongresses f. innere Medizin 1913.

4,30 Uhr. Krämpfe. Zeitweise aussetzend bis

4,50 Uhr. Temp. 38,2.

Entblutet.

Pikrotoxin 5 mg. Versuchsdauer 1 Stunde 35 Minuten. Temp. 39,1
bis 38,2.

Linkes Bein: Ablesung 47, entsprechend 0,431 ‰.

Rechtes » : » 47, » 0,431 ‰.

Abnahme: 4,7 ‰.

Versuch 24.

Kaninchen, 1450 g Körpergewicht.

8,50 Uhr. 1 mg Pikrotoxin subkutan. Temp. 38,6.

8,55 Uhr. Ohrgefäße erweitert. Temp. 37,6.

9,25 Uhr. Temp. 36,0.

9,30 Uhr. Krampfanfall. Temp. 36,6.

9,35 Uhr. Langsame Erholung. Temp. 36,4.

9,40 Uhr. Weitere 0,5 mg Pikrotoxin subkutan.

9,50 Uhr. Matt, aber ruhig. Nochmals 0,5 mg Pikrotoxin.

10,00 Uhr. Sehr schwach. Temp. 36,4.

10,35 Uhr. Ebenso. Temp. 35,9.

10,50 Uhr. 1 mg Pikrotoxin subkutan.

11,05 Uhr. Leichte Zuckungen. Temp. 36,4.

11,12 Uhr. 2 mg Pikrotoxin subkutan.

11,15 Uhr. Sehr heftige Krämpfe.

11,17 Uhr. Entblutet.

Pikrotoxin insgesamt 5 mg. Versuchsdauer 2 Stunden 27 Minuten.
Temp. 38,6—36,4.

Linkes Bein: Abgelesen 43, entsprechend 0,469 ‰.

Rechtes » : » 43, » 0,469 ‰.

Zunahme: 3,8 ‰.

Versuch 25.

Kaninchen, 1700 g Körpergewicht.

3,05 Uhr. 2 mg Pikrotoxin subkutan. Temp. 38,8.

3,40 Uhr. Temp. 37,8.

3,50 Uhr. Krämpfe mittlerer Stärke bei aufrechter Haltung. Temp. 37,6.

4,00 Uhr. Unsichere Haltung, sonst ruhig. Temp. 37,8.

4,05 Uhr. 1 mg Pikrotoxin subkutan.

4,10 Uhr. Heftige Krämpfe, von da ab mit kleinen Pausen andauernd.

4,20 Uhr. Temp. 38,4.

4,40 Uhr. Andauernd Krämpfe. Temp. über 39,0.

4,50 Uhr. Entblutet. Blut etwas venös. Temp. 40,4.

Pikrotoxin insgesamt 3 mg. Versuchsdauer 1 Stunde 45 Minuten.
Temp. 38,8—37,6—40,4.

Linkes Bein: 45/46, entsprechend 0,448 ‰.

Rechtes » : 45, » 0,450 ‰.

Mittel 0,449 ‰.

Es ergibt sich aus den Versuchen, daß Pikrotoxin der Erwartung gemäß keine Kreatinvermehrung bewirkt. Wir haben hier wieder

ein Beispiel dafür, wie wenig selbst die heftigste rein motorische Erregung mit der Kreatinvermehrung zu tun hat. Eine Kreatinverminderung geringen Grades ist indessen nur in Versuch 23 eingetreten, während Versuch 24 eine, allerdings nur minimale, Erhöhung aufweist, die aber innerhalb der Fehlergrenzen liegt.

VI. Das Verhalten des Muskelkreatins beim Fieberstich; Erörterungen über Stichfieber und chemisches Fieber in ihren Beziehungen zum Muskeltonus.

Die Versuche mit Tetrahydro- β -Naphtylamin hatten uns zu dem Ergebnis geführt, daß in diesem Falle Fieber und Kreatinvermehrung parallel gehen. Wir betreten damit das vielumstrittene Gebiet des Zusammenhanges zwischen Temperaturerhöhung und Steigerung des chemischen Tonus, die Frage also, ob bei der erhöhten Wärmeproduktion im Fieber die Umsetzungen im ruhenden Muskel beteiligt sind. Aus den Versuchen mit T.-H. läßt sich nur ersehen, daß die Kreatinmenge, als Ausdruck einer Tonuserhöhung, hier ebenso ansteigt wie die Temperatur, und daß diese Vermehrung unter dem Einfluß der durch Kurare nicht gelähmten Nerven, also vermutlich sympathischer Zentren, steht.

Es erschien uns wertvoll, zu untersuchen, ob auch beim Fieberstich eine Änderung im Kreatingehalt der Muskeln eintritt, die auf eine Beteiligung des Muskelstoffwechsels an der Temperaturerhöhung hindeuten.

Versuch 26.

Kaninchen, 2000 g Körpergewicht.

10,30 Uhr. Einseitiger Fieberstich. Temp. 39,8.

11,15 Uhr. Temp. 40,4.

12,00 Uhr. Temp. 41,0.

12,30 Uhr. Temp. 41,0.

12,45 Uhr. Entblutet.

Versuchsdauer $2\frac{1}{4}$ Stunden. Temp. 39,8—41,0.

Linkes Bein: Ablesung 42, entsprechend 0,478 %

Rechtes > : > 42, > 0,478 %.

Vermehrung: 5,8 %.

Versuch 27.

Kaninchen, 2100 g Körpergewicht.

10,00 Uhr. Einseitiger Fieberstich. Temp. 39,4.

10,45 Uhr. Temp. 40,0.

11,15 Uhr. Temp. 40,6.

12,00 Uhr. Temp. 40,6.

1,00 Uhr. Temp. 40,8.

2,30 Uhr. Temp. 41,0.

2,45 Uhr. Entblutet. Temp. 41,0.

Versuchsdauer $4\frac{1}{2}$ Stunden. Temp. 39,4—41,0.
 Linkes Bein: Ablesung 45, entsprechend 0,458 ‰.
 Rechtes » : » 44, » 0,450 ‰.
 Normaler Gehalt.

Versuch 28.

Kaninchen, 2300 g Körpergewicht.

12,30 Uhr. Einseitiger Fieberstich. Temp. 39,4.
 1,00 Uhr. Temp. 39,8.
 1,30 Uhr. Temp. 40,4.
 2,30 Uhr. Entblutet. Temp. 41,2.
 Versuchsdauer 2 Stunden. Temperatur 39,4—41,2.
 Linkes Bein: Ablesung 45, entsprechend 0,450 ‰.
 Rechtes » : » 45, » 0,450 ‰.
 Kreatingehalt normal.

Es folgen zwei Versuche im Kurarezustand. Es wurde zuerst der Fieberstich ausgeführt. Sobald dieser sich wirksam erwies, wurde das Tier aufgebunden und in der üblichen Weise in Kurarelähmung versetzt und gehalten.

Versuch 29.

Kaninchen, 2200 g Körpergewicht.

9,45 Uhr. Einseitiger Fieberstich. Temp. 39,6.
 11,45 Uhr. Temp. 40,2.
 11,30 Uhr. Venenkanüle, Trachealkanüle, Kurare, künstliche Atmung,
 Erwärmen. Die Temperatur wird dauernd auf 39,4—39,8 gehalten.
 3,45 Uhr. Entblutet.
 Dauer des Versuchs (Kurarezustand) 3 Stunden.
 Linkes Bein: Ablesung 44, entsprechend 0,458 ‰.
 Rechtes » : » 45, » 0,450 ‰.
 Gehalt normal.

Versuch 30.

Kaninchen, 2600 g Körpergewicht.

9,00 Uhr. Einseitiger Fieberstich. Temp. 39,0.
 10,20 Uhr. Temp. 40,0.
 10,35 Uhr. Venenkanüle, Trachealkanüle, Kurare, künstliche Atmung.
 Das Tier wird nicht erwärmt.
 11,30 Uhr. Temp. 37,6.
 12,00 Uhr. Temp. 35,9.
 12,30 Uhr. Temp. 35,0.
 1,00 Uhr. Temp. 34,3.
 1,30 Uhr. Temp. 33,2.
 2,00 Uhr. Temp. 32,0.
 2,30 Uhr. Entblutet (nicht vollkommen). Temp. 30,0.
 Versuchsdauer (Kurarezustand) 4 Stunden.
 Linkes Bein. Ablesung 40/41, entsprechend 0,497 ‰.
 Rechtes » : » 41, » 0,488 ‰.
 Mittel 0,493 ‰.
 Zunahme 9,1 ‰.

Ein Überblick über die Versuche dieser Reihe zeigt uns, daß der Fieberstich keine Kreatinvermehrung macht. Die geringe Zunahme um 5,8% in Versuch 26 ist schon als absoluter Wert gering zu veranschlagen und verliert an Wert gegenüber den völlig normalen Zahlen der Versuche 27, 28 und 29, sowie der Tatsache, daß solche Werte gelegentlich, wenn auch sehr selten, an normalen Tieren beobachtet werden.

In Versuch 30 ließ ich das kuraresierte Tier sich abkühlen. Die stark verzögernde Wirkung des Fieberstiches auf die Abkühlung des Tieres, im Vergleich zu ähnlichen Versuchen ohne Fieberstich (vgl. Versuche 32 und 33) machte sich sehr deutlich bemerkbar. Die Abkühlung an sich kann nun, wie wir im folgenden zeigen werden, den Muskel-Kreatingehalt durch Erregung des zugehörigen sympathischen Tonuszentrums erhöhen. Diese Erhöhung tritt, wie Versuch 30 zeigt, auch nach Fieberstich, am abkühlenden, kuraresierten Tiere ein.

Es erhebt sich nun die Frage, warum bei der erhöhten Wärmeproduktion nach Fieberstich die Erhöhung des Muskeltonus keine Rolle zu spielen scheint, während sie als regelmäßige Begleiterscheinung des T.-H.-Fiebers von uns nachgewiesen ist. Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir uns über das Wesen der Fieberwirkung in diesen Fällen klar zu werden suchen.

Der Fieberstich verletzt gewisse Anteile der zentralen grauen Hirnsubstanz des Thalamus¹⁾. Daß er nicht immer die gleiche Stelle und diese nicht immer in gleicher Ausdehnung verletzt bzw. reizt, ist bei der verhältnismäßig groben Art des Eingriffes begreiflich. Das Resultat ist denn auch nach Intensität und Verlauf der Temperaturerhöhung in keiner Weise einheitlich. Ist die Stelle richtig getroffen, was meist leicht gelingt, so pflegt die Temperatur schon nach etwa $\frac{3}{4}$ Stunden deutlich anzusteigen und erreicht mehr oder weniger schnell Grade bis 41, selten darüber. Niemals wohl hat man nach Fieberstich Temperaturen von 42—44° beobachtet, wie man sie nach T.-H. häufig erhält. Dieser Unterschied erscheint einleuchtend, wenn man sich klar macht, daß der Fieberstich nur einen lokal begrenzten Teil derjenigen sympathischen Zentren trifft, die, in der grauen Substanz des Thalamus liegend²⁾, die Stoffwechselvorgänge in allen Organen beherrschen und von denen neben

1) Eine gute Darstellung der anatomischen und physiologischen Verhältnisse beim Fieberstich s. bei Isenschmidt, Mediz. Klinik 1914, Nr. 7. Hier auch Literatur.

2) Über die graue Substanz des Thalamus als Zentrum sympathischer Natur siehe Edinger, Nervöse Zentralorgane, 8. Aufl., S. 367 (1911).

dem Zuckerzentrum für die Leber nunmehr auch ein Tonuszentrum für die Muskulatur wahrscheinlich gemacht ist. Dagegen gelangt das T.-H., im Blute zirkulierend, zu sämtlichen Zentren sympathischer Natur. Es ist daher einleuchtend, daß der Fieberstich, lokal mehr oder weniger eng beschränkt, nur einen Teil solcher Zentren zu erregen vermag. Er stellt einen Spezialfall zentral-sympathischer Reizung vor und verstärkt die Stoffwechselvorgänge nur soweit, als es dem Umfang und dem Grade der jeweils gesetzten Verletzung zentral-sympathischer, in der grauen Substanz gelegener Apparate entspricht.

Auf Grund dieser Überlegungen muß von vornherein ein quantitativer Unterschied in der Wirkung von Fieberstich einerseits, zentral-sympathischen Giften andererseits angenommen werden. Art und Umfang des Reizes bestimmen Art und Zahl der jeweils erregten Zentren und damit diejenigen Organe, die sich durch Erhöhung ihrer Tätigkeit an der Vermehrung der Wärmeproduktion beteiligen.

Unsere oben aufgestellte Frage beantwortet sich daher mit dem Satze, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die enge lokale Begrenzung beim Stichreiz die Ursache für die fehlende Erregung des Tonuszentrums ist, während das T.-H., mit dem Blute zu allen Zentren gelangend, auch das Tonuszentrum zu erregen vermag.

Diese Anschauungen stimmen, soweit sie den Fieberstich betreffen, mit den neueren Untersuchungen über den Ort der Wärmebildung beim Stichfieber aufs beste überein. Es steht fest, daß Kurarevergiftung den Fieberstich nicht unwirksam macht, eine Tatsache, die bei unserer heutigen Kenntnis der sympathischen Innervation der Muskeln allerdings keinen entscheidenden Wert mehr hat. Durch die direkten, thermoelektrischen Messungen von Hirsch, Müller und Rolly¹⁾ ist nun aber nachgewiesen worden, daß nach dem Fieberstich die absolut größte und zeitlich früheste Erhöhung der Temperatur in den Unterleibsorganen, speziell in der Leber, eintritt, während die Temperatur der Muskeln erheblich dahinter zurückbleibt. Es schwindet das Glykogen in der Leber²⁾, dagegen, zunächst wenigstens, nicht in den Muskeln. Es hat demnach den Anschein, als ob der Fieberstich in erster Linie die Umsetzungen in den großen Drüsen der Leibeshöhle, insbesondere in der Leber, erhöhe, während die Stoffwechselvorgänge in den Muskeln nicht wesentlich beteiligt sind.

1) Hirsch, Müller und Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin Bd. 75, S. 307 (1903).

2) Rolly, Ebenda Bd. 78, S. 250 (1903).

Unsere Ergebnisse, die eine Vermehrung des Kreatingehalts der Muskeln nach Fieberstich vermissen lassen, reihen sich somit jenen früheren auf ganz anderem Wege erhobenen Befunden, zur gleichen Deutung führend, an.

Wenn wir nunmehr auf Grund unserer Befunde und Überlegungen uns die Bedeutung des Muskeltonus für die Prozesse der erhöhten Wärmebildung im Fieber klar zu machen suchen, so zeigt uns schon der Fall des Stichfiebers, daß Temperaturerhöhung auch ohne Beteiligung des Tonus zustande kommen kann. Dagegen ist die Tonuserhöhung bei dem durch sympathische Gifte erzeugten Fieber allemal beteiligt, aber nur als eines der Symptome allgemeiner sympathischer Erregung, als einer von vielen Faktoren, die sich an der vermehrten Wärmeproduktion beteiligen. Ebenso wie es Fieber ohne Tonuserhöhung gibt, so gibt es auch Tonuserhöhung ohne Fieber, wie wir es beim Adrenalin sahen. Hierbei müssen wir uns vergegenwärtigen, daß zum Zustandekommen einer Temperaturerhöhung nicht die Wärmebildung allein maßgebend ist, sondern das Verhältnis von Wärmebildung zur Wärmeabgabe. Es kann ein Überwiegen der Wärmebildung über die Abgabe ebenso Fieber verursachen, wie ein Zurückbleiben der Wärmeabgabe allein, und es kann umgekehrt, selbst bei vermehrter Wärmebildung, eine übermäßige Wärmeabgabe zur Temperaturniedrigung führen, wie es wahrscheinlich in den Adrenalinversuchen der Fall war.

Wir haben zweifellos aus der Betrachtung unserer Versuchsergebnisse in ihrem Zusammenhang mit den Fieberstudien der letzten Jahre und den neueren Ergebnissen der Tonusphysiologie gelernt, daß es hinsichtlich der Faktoren, die jeweils an der Herbeiführung erhöhter Körpertemperatur beteiligt sind, nicht so sehr auf die Frage ankommt, welche einzelnen Organe mitwirken, als vielmehr auf die Erforschung des Maßes und des Umfanges der sympathischen und der ihnen entgegenwirkenden parasymphatischen Erregungen.

Dieser Standpunkt wird auch die Erörterungen über die normale Wärmeregulation beherrschen müssen.

VII. Die Regulation bei der Abkühlung und der Kreatingehalt der Muskeln.

Gemäß den neueren, insbesondere von H. H. Meyer vertretenen Anschauungen gilt die Kälte als der adäquate, physiologische Reiz des sympathischen Wärmencentrums. Durch direkte Abkühlung des Wärmencentrums erzielte Barbour¹⁾ Vermehrung, durch Erwärmen

1) Barbour, Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 1 (1912).

Einschränkung der Wärmebildung. Es wirkt somit die Kälte als »fiebererregendes Mittel«, die Wärme als »Antipyreticum«.

Wir können nun die Kälte noch allgemeiner als ein sympathisch-zentral wirkendes Erregungsmittel betrachten. Sie vermag als solches verstärkend auf von sympathischen Nervenimpulsen beeinflusste Stoffwechselvorgänge einzuwirken, so auf die Zuckerbildung in der Leber (Kälte-Hyperglykämie¹⁾ bzw. Glykosurie) und aller Wahrscheinlichkeit nach auch auf die Umsetzungen in anderen Organen, soweit sie vom Sympathikus beherrscht werden. Sie wirkt analog den zentral-sympathischen Giften und stellt einen physiologischen Reiz für die sympathischen, stoffwechselbeherrschenden Zentren dar. Indem sie die Erhöhung wärmeliefernder Prozesse in den Organen bewirkt und gleichzeitig die Wärmeabgabe durch Erregung des sympathischen Vasomotorenzentrums einschränkt, dient sie der Wärmeregulation. Wir stellen die Wirkung der Kälte derjenigen injizierter, sympathisch erregender Gifte um deswillen näher als der des Fieberstiches, weil die Kälte, wie das im Blut zirkulierende Gift, zu allen sympathischen Apparaten zu gelangen vermag, und nicht, wie der Fieberstich, lokal begrenzt ist.

Wir betrachten daher als Wärmzentrum die Summe aller in der grauen zentralen Substanz gelegenen sympathischen Apparate, deren Erregung die Stoffwechselvorgänge und damit die Wärmebildung in einer Reihe von Organen zu erhöhen und durch Gefäßverengung die Wärmeabgabe zu vermindern vermag.

Die Kälte, ebenso wie gewisse chemische oder toxische Reize, erregen jene Zentren und bewirken eine mit erhöhter Wärmeproduktion verbundene Steigerung der Stoffwechselprozesse in vielen, wenn nicht allen Organen. Hierbei mögen Zahl und Art der jeweils erregten Zentren von der Intensität und Art des Reizes, vielleicht auch vom Zustand der Zentren oder der von ihnen versorgten Organe abhängen. Zugleich wird durch Erregung des ebenfalls sympathischen Vasomotorenzentrums die Wärmeabgabe eingeschränkt.

Bei Giften, wie dem T.-H., dauert diese Erregung so lange ungeschwächt an, als das Gift unzersetzt oder unzerstört im Körper zirkuliert, und vermag mitunter die sofort einsetzende Gegenregulation dauernd, d. h. bis zum Tode des Tieres, zu überwinden.

Anders im Falle des physiologischen Reizes, der Abkühlung. Die von ihr bewirkte Stoffwechselerhöhung bewirkt eine Erwärmung

1) Embden, Luthje und Liefmann, zitiert nach Silberstein, Verhandlungen des XXX. Kongresses f. innere Medizin, 1913.

des Blutes. In dem Maße, als dessen Temperatur ansteigt, erlischt der Reiz auf die stoffwechselsteigernden Zentren, die Wärmzentren.

Steigt die Blutwärme über das normale Maß, so wirkt die höhere Temperatur als Reiz auf das dem Wärmzentrum antagonistische (nach H. Meyer parasymphatische) Kühlzentrum, bzw. auf die Summe dieser Zentren, deren Erregung die Stoffwechselvorgänge einschränkt und gleichzeitig die Wärmeabgabe durch Gefäßerweiterung erhöht. In dem Maße, als die Temperatur des Blutes abnimmt und sich der normalen nähert, erlischt der Reiz auf das Kühlzentrum.

So wirken, gemäß den schönen Ideen von H. H. Meyer¹⁾, Kälte und Wärme, sich selbst regulierend, auf zwei getrennte Apparate, ein sympathisches Wärmzentrum und ein parasymphatisches Kühlzentrum, bzw. auf die Summe der Einzelzentren, die man sich unter dem Namen jener Zentren vereinigt vorstellen kann.

Wir gelangen mit diesen Erörterungen zum Ausgangspunkt dieser Arbeit zurück, zu der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Wärmeregulation und chemischem Tonus.

Wenn wir die Kälte als einen allgemein sympathisch erregenden physiologischen Reiz betrachten, so erscheint es von vornherein wahrscheinlich, daß sie auch den Tonus der Muskeln, durch Erregung des ihn regierenden sympathischen Zentrums, erhöht. Schon lange ist die verstärkende Wirkung der Abkühlung auf die tonische Kontraktur glatter Muskeln bekannt. Daß sie auch am quergestreiften Muskel die Form der tonischen Kontraktionskurve im Sinn einer Verstärkung beeinflußt, hat de Boer neuerdings erwiesen. Die Untersuchung des Kreatingehalts der Muskeln beim abkühlenden Tier sollte uns nun einen Anhaltspunkt dafür geben, ob, unserer Erwartung entsprechend, die Regulation gegenüber der Abkühlung mit Tonuserhöhung, also mit Kreatinvermehrung einhergeht. Leider steht die Zahl der dieser Frage gewidmeten Versuche (neun) nicht im Verhältnis zu der Wichtigkeit des Gegenstandes, da die Beschaffung der nötigen Versuchstiere auf immer größere Schwierigkeiten stieß. Immerhin geben sie uns einen brauchbaren Wegweiser zur Beurteilung der hier vorliegenden Verhältnisse.

Die erste Versuchsreihe betrifft kuraresierte Tiere. Es ist eine bekannte Tatsache, daß kuraresierte aufgebundene Kaninchen rapide an Körperwärme verlieren. Dies beruht, wie heute als feststehend gelten kann, nicht allein auf der Ausschaltung aller Bewegungen,

1) H. H. Meyer, Verhandl. des XXX. Kongresses für innere Medizin, 1913.

sondern vor allem auf der gleichzeitig wirkenden übergroßen Wärmeabgabe infolge der durch die Strecklage bedingten Vergrößerung der Körperoberfläche. Auch nicht kuraresierte Tiere haben in dieser Lage eine so starke Wärmeabgabe, daß ihre Temperatur mehr oder weniger stark sinkt, mitunter nicht weniger schnell und tief wie im Kurarezustand.

Ich ging von der Annahme aus, daß bei den motorisch völlig passiven, aber in ihrer sympathisch-tonischen Innervation nicht gestörten Tieren, die verstärkende Wirkung der Abkühlung auf den Tonus und die mit ihm verknüpfte Kreatinbildung aufrecht erhalten bleiben müsse.

Versuch 31.

Kaninchen, 1500 g Körpergewicht.

12,00 Uhr. Venenkanüle, Carotiskanüle (Blutdruckschreibung), Kurare, künstliche Atmung. Temp. 39,2.

12,30 Uhr. Die Blutdruckschreibung zeigt sehr deutlich die auf sensible Reizung eintretende reflektorische Blutdrucksteigerung.

2,30 Uhr. Die Temperatur ist auf 26° gesunken. Entblutet.

Versuchsdauer 2½ Stunden. Temp. 39,2—26,0.

Linkes Bein: Ablesung 41, entsprechend 0,477 ‰.

30 g Muskul.

Mittel 0,482 ‰.

Rechtes Bein: Ablesung 40, entsprechend 0,486 ‰.

30 g Muskul.

Zunahme 6,6 ‰.

Versuch 32.

Kaninchen, 1420 g Körpergewicht.

11,45 Uhr. Kanülen wie üblich. Kurare. Temp. 38,8. Künstliche Atmung.

1,50 Uhr. Entblutet. Temperatur ist auf 28,4 heruntergegangen.

Versuchsdauer 2 Stunden. Temp. 38,8—28,4.

Linkes Bein: Ablesung 41, entsprechend 0,488 ‰.

Rechtes » : » 41, » 0,488 ‰.

Zunahme 8,0 ‰.

Versuch 33.

Kaninchen, 1440 g Körpergewicht.

11,50 Uhr. Kanülen wie üblich. Kurare. Künstliche Atmung. Temperatur 37,2.

12,10 Uhr. Nerven rechts durchtrennt; beiderseits die Gefäße unterbunden. Temp. 35,4.

12,20 Uhr. Temp. 34,6.

12,50 Uhr. Temp. 33,6.

1,10 Uhr. Temp. 32,0.

1,40 Uhr. Temp. 31,4.

1,50 Uhr. Temp. 30,6.

2,00 Uhr. Temp. 30,0.

2,10 Uhr. Temp. 29,0.

2,20 Uhr. Temp. 28,0.

2,30 Uhr. Temp. 27,8.

2,50 Uhr. Temp. 27,5.

3,00 Uhr. Entblutet. Temp. 26,6.

Versuchsdauer 3 Stunden 10 Minuten. Temp. 37,2—26,6.

Linkes Bein: Ablesung 42, entsprechend 0,478 ‰.

Rechtes » : enthält einen kleinen intramuskulären Bluterguß, Ablesung 51, entsprechend 0,389 ‰.

Die Zahl ist, infolge der Blutbeimengung zum Muskelbrei, sicher zu niedrig. Eine, allerdings recht unsichere, Berechnung aus den quantitativ gesammelten, getrockneten und gewogenen Koagula der beiden Portionen führt zum Gehalt von 0,418 ‰.

Zunahme (?) links 5,8 ‰.

Abnahme rechts (entnervt) 7,5 ‰.

Versuch 34.

Kaninchen, 1700 g Körpergewicht.

11,00 Uhr. Kanülen wie üblich. Kurare. Künstliche Atmung. Temperatur 37,2.

12,00 Uhr. Nerven links durchtrennt; Gefäße beiderseits unterbunden.

12,20 Uhr. Temp. 35,8.

12,40 Uhr. Temp. 34,2.

1,00 Uhr. Temp. 33,6.

1,20 Uhr. Temp. 32,6.

1,40 Uhr. Temp. 32,0.

2,00 Uhr. Temp. 30,5.

2,20 Uhr. Temp. 29,2.

2,40 Uhr. Entblutet. Temp. 28,2.

Versuchsdauer 3 Stunden 40 Minuten. Temp. 37,2—28,2.

Linkes Bein: Ablesung 48, entsprechend 0,422 ‰.

Rechtes » : » 45, » 0,450 ‰.

Zunahme links 0.

Abnahme rechts 6,2 ‰.

Ich verweise hier noch auf Versuch 30, in dem eine Temperaturerniedrigung von 39,0 auf 30° innerhalb $2\frac{3}{4}$ Stunden eine Kreatinvermehrung von 9,1 ‰ gab. Diese aus den angegebenen Gründen zweifellos noch nicht ausreichende Versuchsreihe deutet immerhin auf eine Vermehrung des Kreatins im Muskel durch die Abkühlung. Die prozentische Zunahme betrug in fünf Versuchen: 6,6, 8,0, 5,8, 0,0 und 9,1 ‰. Sie sind gering, in der Mehrzahl aber außerhalb der Fehlergrenze liegend.

Versuch 34 zeigt, daß nach Nervdurchschneidung auch hier die Kreatinmenge zurückblieb, und zwar um 6,2 ‰. Versuch 32 scheint, bei einer Zunahme im normalen Bein, im entnervten eine nicht un-

erhebliche Abnahme zu beweisen, ein Befund, der, wenn er sich bestätigen läßt, besonders beachtenswert wäre. Er würde beweisen, daß auch die Kreatinvermehrung nach Kältereiz von der Erhaltung der motorischen Reizleitung unabhängig ist, dagegen ausbleibt, wenn auch die sympathischen Bahnen unterbrochen sind.

Auch die Versuche ohne Kurare, in denen die Tiere mehr oder minder tiefen Temperaturen ausgesetzt waren, während gleichzeitig ihre Wärmeabgabe durch Aufbinden in gestreckter Lage möglichst hoch gehalten wurde, reichen noch nicht aus, um die Entscheidung der zu lösenden Probleme zu sichern. Man gewinnt aus allen diesen Versuchen den Eindruck, daß die Tonuserhöhung auf Kältereiz nur einen, und nicht immer den am meisten in Anspruch genommenen, Anteil der regulatorischen Vorgänge darstellt. Die von Rubner aufgestellte Theorie der Kompensation im Bereich der verschiedenen regulatorischen Apparate kommt in eigenartiger Weise immer wieder zum Ausdruck. Es hat den Anschein, als ob im gegebenen Falle von den physikalischen und chemischen Regulationsmechanismen verschiedener Gebrauch gemacht wird, und zwar je nach der »Bereitschaft« bzw. der Erregbarkeit der betreffenden Zentren und nervösen Endorgane und nach dem Zustand der Organe, deren Funktionserhöhung jeweils in Frage kommt. In den folgenden vier Versuchen kommen drei ganz verschiedene Fälle zur Beobachtung, die schon in ihrem äußeren Verhalten auffallende Verschiedenheiten boten.

Versuch 35.

Kaninchen, 1500 g Körpergewicht.

Das Tier wurde zunächst bei ausreichender Fütterung 2 Tage und Nächte bei einer Außentemperatur von $+2$ bis $+10^{\circ}$ (im März) im Freien in einem sehr engen Käfig gehalten. Die Temperatur blieb aber konstant um $38,4-38,6$.

Am dritten Tage wurde es aufgebunden und bei $+9^{\circ}$ Außentemperatur ins Freie gestellt, wobei es in einem starken Windzug stand.

Beginn 8,30 Uhr. Temp. $38,0$.

Um 9,00 Uhr Temp. $36,6$.

Das Tier beginnt heftig und dauernd zu zittern. Man spürt kräftiges Schwirren der Muskulatur.

9,30 Uhr. Temp. $36,4$.

10,00 Uhr. Temp. $36,5$.

10,30 Uhr. Temp. $36,3$.

Während der ganzen Versuchsdauer von $2\frac{1}{2}$ Stunden heftiges, alle Muskeln ergreifendes Zittern.

10,30 Uhr. Entblutet.

Linkes Bein: Ablesung 45, entsprechend $0,450\%$.

Rechtes » : » 45, » $0,450\%$.

Versuch 36.

Kaninchen, 2370 g Körpergewicht.

Gut gefüttertes kräftiges Tier. Temp. 39,2.

9,10 Uhr. Aufgebunden und in den Kühlraum bei $+ 2^{\circ}$ gebracht (Monat Mai).

9,20 Uhr. Erhöhte Reflexerregbarkeit, kein Zittern. Temp. 38,4.

9,30 Uhr. Wie vorher.

9,45 Uhr. Zeitweise Zittern, das aber nur dann auftritt, wenn durch eine auch noch so geringe Luftbewegung in dem sonst völlig geschlossenen Raum ein Hautreiz gegeben wurde.

10,25 Uhr. Wie vorher. Zeitweise Schwirren in den Muskeln fühlbar. Temp. 37,0.

10,45 Uhr. Meist ruhig; wenig Schwirren.

10,45—11,00 Uhr in den Kälteschrank bei einer Temperatur von $- 5^{\circ}$.

11,00 Uhr. Kein Zittern. Temp. 36,6.

11,25 Uhr. Reflexerregbarkeit nicht mehr erhöht. Kein Zittern. Starke Peristaltik. Temp. 36,2.

11,25—11,45 Uhr nochmals in den Kälteschrank bei $- 5^{\circ}$.

11,45 Uhr. Temp. 36,0.

Das Tier scheint etwas matt, reagiert aber auf Berühren mit heftigen Bewegungsversuchen. Entblutet. Dauer des Versuches $2\frac{1}{2}$ Stunden. Temperatur 39,2—36,0.

Linkes Bein: Ablesung 41, entsprechend 0,488 %.

Rechtes » : » 41, » 0,488 %.

Zunahme 8,0 %.

Der abgedrückte Harn (8 ccm) gibt intensive Trommersche Probe. Er enthält neben Kreatinin (16 mg), Kreatin (3 mg).

Versuch 37.

Kaninchen, 1860 g Körpergewicht. Temp. 39,4.

10,00 Uhr. In den Kühlraum bei $+ 2^{\circ}$.

10,30 Uhr. Völlig ruhig. Kräftige Peristaltik. Temp. 37,4.

11,00 Uhr. Schwirren und fibrilläre Muskelzuckungen fühlbar. Reflexerregbarkeit gesteigert. Temp. 35,6.

11,45 Uhr. Ebenso. Temp. 35,0.

12,20 Uhr. Ebenso, Temp. 34,4.

12,25—12,40 Uhr. Bei $- 5^{\circ}$ in den Gefrierschrank.12,40 Uhr. Wieder bei $+ 2^{\circ}$. Temp. 34,0.

12,55 Uhr. Temp. 33,4.

Versuchsdauer 3 Stunden. Temp. 39,4—33,4.

Linkes Bein: Ablesung 41, entsprechend 0,488 %.

Rechtes » : » 41, » 0,488 %.

Zunahme 8,0 %.

Der abgedrückte Harn gibt intensive Trommersche Probe.

Nach Rubner spielt der Ernährungszustand eine wesentliche Rolle bei der Wärmeregulation insofern, als nach Maßgabe der vorhandenen verbrennbaren Nahrung die regulatorischen Stoffwechselprozesse eingespart werden. Ich habe daher ein weiteres Kaninchen 24 Stunden hungern lassen, eine Zeit, die bei der langsamen Verdauung dieser Tiere eine Verminderung der im Darm vorhandenen Nahrungsstoffe, aber noch keinen Hungerzustand bewirkt, und hoffte, bei diesem Tiere eine stärkere Kreatinvermehrung bei der Regulation gegen Kälte zu erhalten. Der Versuch verlief indessen völlig wider Erwarten.

Versuch 38.

Kaninchen, kräftig, 2670 g Körpergewicht.

Hat 24 Stunden gehungert. Um 9,10 Uhr werden, ohne Narkose, die Nerven des linken Beines durchtrennt und die Gefäße beiderseits abgebunden. Die Wunden vernäht. Das Tier kommt, aufgebunden, um 9,30 Uhr in den Kühlraum bei $+ 2^{\circ}$. Temp. 36,4.

9,45 Uhr. Unbeweglich. Temp. 35,0.

10,00 Uhr. Kein Zittern, kein Schwirren. Temp. 33,8.

11,00 Uhr. Ebenso. Temp. 31,4.

Das Tier liegt absolut ruhig; es macht einen matten Eindruck. Das Herz schlägt wenig kräftig. Temp. 28,8.

Es reagiert kaum oder nur schwach auf Schmerzreiz und befindet sich in einer Art von Narkose.

Entblutet. Versuchsdauer $1\frac{1}{2}$ Stunden. Temp. 36,4—28,8.

Linkes Bein: Ablesung 44, entsprechend 0,458 $\frac{0}{0}$.

Rechtes » : » 42, » 0,478 $\frac{0}{0}$.

Der Harn (2 ccm) reduziert kaum.

Zunahme (?) rechts 5,8 $\frac{0}{0}$; Differenz 4,4 $\frac{0}{0}$.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind nicht ohne Interesse und fordern zweifellos zu einer mehrfachen Wiederholung heraus, die leider zurzeit unausführbar ist.

In Versuch 35, in dem das Tier dauernd einem kühlen Luftzug von $+ 9^{\circ}$ ausgesetzt war, beobachtete man heftiges Kältezittern bei guter Regulation; die Kreatinmenge war indessen normal. Hier schien also die Regulation ohne Inanspruchnahme des Tonus zu erfolgen.

In den Versuchen 36 und 37 hielten die gut gefütterten Tiere bei $+ 2$ bis $- 5^{\circ}$ in nahezu unbewegter Luft ihre Körpertemperatur dauernd über 36° . Zittern und Muskelschwirren traten nur in ganz geringem Maße auf und schienen von etwaigen leichten Luftströmungen in starkem Maße abhängig zu sein. Die Regulation war dennoch eine vollkommene, die Kreatinmenge war in beiden Fällen um 8,0 $\frac{0}{0}$ vermehrt.

In Versuch 38 endlich wurde das seit 24 Stunden hungernde Tier unmittelbar nach der Durchtrennung der Nerven einer Temperatur von $+2^{\circ}$ ausgesetzt. Das Tier, das sehr merklich unter der Wirkung des schweren Schocks der Nervoperation stand, reagierte in keiner Weise auf die Abkühlung. Keine Spur von Muskelbewegung war bemerkbar. Die Temperatur, die schon infolge der Operation auf $36,6^{\circ}$ gesunken war, sank ununterbrochen weiter. Die Regulation schien völlig zu versagen. Die Kreatinmenge war nicht oder doch nur wenig erhöht. Ich glaube dies abnorme Verhalten nicht auf den Hungerzustand, sondern lediglich auf den schweren Schockzustand des Tieres zurückführen zu müssen, der eine schwere zentrale Erregbarkeitsherabsetzung mit sich brachte. In der Tat verhielt sich das Tier auch gegenüber sensiblen Reizen ganz passiv. Man kann sich daher wohl vorstellen, daß auch das Wärmezentrum nicht ansprach, woraus sich ebenso das hemmungslose Fallen der Körpertemperatur wie das Fehlen der Kreatinvermehrung erklärt. Aller Voraussicht nach werden Versuche, in denen die Abkühlung erst am Tage nach der Operation, analog den Versuchen 7, 8, 12 und 17, vorgenommen wird, wenn sich das Tier wieder völlig erholt hat, sowohl eine normale Regulation als eine erhöhte Kreatinmenge im Muskel ergeben. Daß selbst ein ausgesprochener Hungerzustand die Regulation nicht beeinträchtigt, ist insbesondere von Rubner eindringlich dargelegt worden. Sobald wieder Kaninchen erhältlich sind, hoffe ich, diese Versuche nachtragen zu können, wobei besonders die Frage interessieren wird, ob die Kreatinvermehrung im entnervten Bein ausbleibt, wie auf Grund der Kurareversuche zu erwarten ist.

Vorläufig wird man aus diesen Versuchen nur folgende Schlüsse ziehen können: Eine Kreatinvermehrung infolge der Abkühlung tritt in der Mehrzahl der Fälle auf. Ihre absolute Größe reicht an die bei zentral-sympathisch erregenden Giften beobachtete nicht heran, was auch nicht zu erwarten ist, wenn man sich vergegenwärtigt, daß der physiologische Reiz schwerlich so intensiv wirken dürfte, als die von uns gewählten starken Dosen der sympathischen Gifte.

Die Kreatinvermehrung durch Abkühlung tritt auch am kuraretierten Tiere ein, ist somit unabhängig von der motorischen Innervation.

Die Abhängigkeit vom sympathischen Nervensystem ist zwar wahrscheinlich gemacht, bedarf aber noch weiterer Bestätigung. Es erscheint möglich, durch Bestimmung des Kreatingehalts neue Auf-

schlüsse zu gewinnen über die jeweilige Beteiligung der Tonus-erhöhung an der regulatorisch erhöhten Wärmeproduktion unter verschiedenen Bedingungen.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit möchte ich im folgenden zu einer kurzen Darstellung der behandelten Probleme zusammenfassen.

Der Tonus der quergestreiften Muskulatur ist nach de Boer eine vom sympathischen Nervensystem abhängige Funktion. Seine Schwankungen um eine Mittellage sind mit Energieverbrauch verknüpft, den Mansfeld direkt nachweisen konnte. Die Stoffwechselvorgänge, die der Tonusschwankung zugrunde liegen und deren Chemismus uns noch völlig unbekannt ist¹⁾, sind, wie Pekelharing fand, charakterisiert durch die Bildung des Kreatins, dessen Menge als Maß der tonischen Funktion gelten kann.

Entsprechend der Voraussetzung, daß der Tonus normalerweise nur geringe Schwankungen um eine Mittellage ausführt, ist die Kreatinmenge der Gesamtmuskulatur eine konstante Größe. Sie ist unabhängig von den motorisch innervierten Zuckungen der Muskeln, steigt jedoch sobald der Tonus verstärkt wird (Pekelharing).

Kurare, das zwar die motorischen, nicht aber die sympathischen Nervenendigungen lähmt, bleibt ohne Einfluß auf den sympathisch innervierten tonischen Stoffwechsel. Dieser sinkt indessen, sobald durch Nervdurchschneidung auch die sympathische Innervation größerer Muskelpartien aufgehoben wird (Mansfeld). Dementsprechend finden wir, daß am kuraresierten, künstlich auf normaler Temperatur gehaltenen Tier die Kreatinmenge normal ist. Durchtrennt man indessen am kuraresierten Tier die Nervenstämmе des einen Hinterbeines, so sinkt mit der Aufhebung des sympathischen Tonus auch die Kreatinmenge ebenso wie, nach der gleichen Operation, am nicht kuraresierten Tier. Es ist somit die Kreatinmenge der Ausdruck der die Muskulatur treffenden zentralsympathischen, tonischen Impulse.

In vollem Einklang zu dieser Tatsache steht der Befund, daß sympathisch zentral erregende Gifte, wie Tetrahydro- β -Naphthylamin

1) Es liegt, wie auch besonders im Hinblick auf einige Ausführungen von de Boer betont sei, kein Anlaß vor, die Kreatinbildung als Ausdruck eines Eiweißverbrauches beim Tonus zu betrachten. Ich verweise hierzu auf meine Versuche über Kreatinbildung aus Cholin bzw. Betain, sowie die dort gegebenen Ausführungen. Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 86, S. 415 (1913).

und Coffein, die Kreatinmenge des Muskels stark erhöhen. Diese Erhöhung tritt auch dann ein, wenn durch Kurare jeder motorische Impuls aufgehoben ist und nur die sympathische Innervation intakt bleibt. Sie bleibt aus oder ist wenigstens stark vermindert, wenn die Nerven durchtrennt und damit auch die zentralen, sympathischen Impulse aufgehoben werden. Auch das meist peripher erregende Sympathikusgift Adrenalin macht Kreatinvermehrung; die Versuche mit Nervdurchschneidung haben noch nicht sicher ergeben, ob auch hier die Wirkung eine vorwiegend zentrale oder etwa eine periphere ist.

Sowohl beim Tetrahydro- β -Naphthylamin als beim Coffein geht die Kreatinmenge parallel der Temperaturerhöhung, beim Adrenalin dagegen sank gleichzeitig die Temperatur.

Das stark erregend wirkende, aber parasympathisch angreifende Pikrotoxin macht keine Kreatinvermehrung; in einem Versuche verursachte es sogar Verminderung der Kreatinmenge.

Im Gegensatz zu den zentralsympathisch erregenden Fiebergiften bewirkt der Fieberstich keine Erhöhung des Muskelkreatins. Der Unterschied dürfte darauf beruhen, daß beim Fieberstich, der eine mehr oder weniger eng begrenzte Reizung im Thalamusgebiet bewirkt, nur diejenigen Teile der zentralen grauen Substanz erregt werden, welche eine erhöhte Wärmeproduktion in den großen Unterleibsorganen bedingen. Dagegen gelangen die im Blut zirkulierenden Gifte zu allen sympathischen Zentren und erregen daher auch die zentralen tonischen Apparate.

Ähnlich wie jene sympathisch erregenden Gifte, indessen als physiologischer Reiz gelinder, wirkt auch die Abkühlung. Sie vermag zentrale sympathische Zentren zu erregen, insbesondere auch diejenigen, die den Tonus der Muskeln beherrschen. Bei normaler Regulation gegenüber stärkerer Abkühlung ist daher die Kreatinmenge erhöht. Diese Erhöhung tritt auch am abgekühlten kuraresierten Tier ein, ist also von willkürlichen Bewegungen unabhängig. Sie scheint dagegen zu fehlen, wenn auch die sympathische Innervation, nach Durchschneidung der Nerven, aufgehoben wird.

Es ergibt sich aus unseren Versuchen, daß der Tonus der Muskulatur bei der Wärmebildung sowohl im Fieber wie in der Abkühlung eine Rolle spielen kann, jedoch nicht unter allen Umständen beteiligt sein muß. Bei gleichzeitiger Erregung der Stoffwechselvorgänge in den großen Unterleibsdrüsen und der Vasomotorenzentren kommt es auch ohne Beteiligung des Muskeltonus zum Fieber (Fieberstich) und bei der Wärmeregulation gegenüber der Abkühlung ist die

Tonuserhöhung wahrscheinlich auch nur einer der Faktoren, die, der chemischen Regulation dienend, neben der physikalischen Regulation in Anspruch genommen werden.

Maßgebend bei der Wärmeregulation ist somit nicht der Muskeltonus, sondern die Gesamtheit aller der Prozesse, die von sympathischen Zentren aus erregt, von parasympathischen aus gehemmt, die Wärmebildung in allen Organen sowie gleichzeitig die Wärmeabgabe beherrschen.