

XXIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Über den Angriffsort der peripheren Guanidinwirkung.

Zugleich eine Erwiderung.

Von

Hermann Fühner.

In einer i. J. 1907 veröffentlichten am Frosche ausgeführten Untersuchung suchte ich ¹⁾ auf verschiedenem Wege nachzuweisen, daß die peripher erregende Wirkung des Guanidins ihren Angriffsort am motorischen Nervenende hat, wie dies, ohne genügende Beweise, schon früher von andern Autoren angenommen worden war.

Die Frage nach dem Angriffsort dieser Guanidinwirkung gewann dadurch erhöhtes Interesse, daß ich zeigen konnte, wie die anfänglich erregende Wirkung des Guanidins in eine curarinartig lähmende übergeht. Obige Feststellung lieferte somit zugleich einen Beitrag für die Frage nach dem umstrittenen Angriffsorte der peripheren Wirkung des Curarins bzw. der Substanzen mit Curarinwirkung, denn es ist durchaus wahrscheinlich, daß der Angriffsort für die peripher lähmende Wirkung des Guanidins, — welche ganz allmählich aus der peripher erregenden Wirkung sich entwickelt, bei Verminderung der Giftkonzentration aber wieder in dieselbe zurück geht, — mit demjenigen der erregenden Wirkung identisch ist.

Daß die erregende Wirkung des Guanidins auf den Froschmuskeln ihren Angriffsort am motorischen Nervenende und nicht in der Muskelsubstanz selbst hat, ließ sich dadurch mit Sicherheit nachweisen, daß dieselbe 1. nach Nervendegeneration nicht mehr auftritt, daß sie 2. durch den Anelektrotonus unterdrückt wird und daß sie 3. am nervenfreien Sartoriusende nicht hervorgerufen werden kann.

1) H. Fühner. Curarestudien. I. Die periphere Wirkung des Guanidins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 58. S. 1 (1907).

Meine Resultate und ihre experimentellen Grundlagen sind in einer Arbeit von M. Camis¹⁾, die auf Veranlassung von J. N. Langley im physiologischen Institut zu Cambridge unternommen wurde, angegriffen worden. Hieraus erwuchs mir die Aufgabe, meine früheren Versuche zu wiederholen, um dadurch womöglich die Ursache der verschiedenen Resultate von Camis und mir aufzuklären.

Meine Erwiderung erfolgt erst jetzt, da ich neue Versuche sowohl an Winter- wie an Sommerfröschen anstellen wollte und meine Versuchsreihen z. T. auf einen Zeitraum von über 6 Monaten ausgedehnt wurden.

Von den drei früher von mir angewandten Methoden zum Nachweis eines nervösen Angriffsortes der Guanidinwirkung ergibt sicherlich diejenige der Nervendegeneration die einwandfreisten Resultate. Sie allein ist von Camis nachgeprüft und darum von mir in meinen neuen Versuchen auch ausschließlich angewandt worden.

Bei seinen Versuchen gelangte Camis zu dem mir unverständlichen Resultate, daß nach völliger Degeneration des durchschnittenen Ischiadicus die von diesem innervierten Beinmuskeln in gleicher Weise („no difference is noticeable between the two limbs“ p. 87) auf Guanidinapplikation reagieren, wie die Muskeln des normalen Beines. Diese Angabe widerspricht so vollständig allen meinen früheren und neuen Beobachtungen, daß ich sie nur etwa durch Verwendung eines verunreinigten Guanidinpräparates durch Camis erklären könnte. Das von mir gebrauchte, von der Firma C. A. F. Kahlbaum, Berlin, bezogene Guanidinsalz (salzsaures Guanidin) wirkt jedenfalls verschieden an Muskeln des normalen und entnervten Froschbeines, wie meine neuen Versuche, konform den früheren, und erweitert durch eine von Camis bevorzugte Versuchsanordnung, dartun werden.

Ich habe die Mehrzahl meiner früheren, und wie vorweggenommen sei, auch meiner neuen Versuche, in der Weise angestellt, daß ich die ausgeschnittenen Muskeln in Lösungen von salzsaurem Guanidin in Ringerlösung einlegte. Nach den Untersuchungen von mir (S. 11, 12) und von Camis (S. 76) bestehen Unterschiede bei den verschiedenen Froschmuskeln in ihrer Reaktionsfähigkeit gegen-

1) M. Camis. Physiological and histological observations on muscles chiefly in relation to the action of guanidine. Journal of Physiology. Vol. 39. p. 73. (1909/10).

über Guanidinlösungen. Die charakteristische Guanidinwirkung läßt sich am besten an den Muskeln des Fußes zeigen, ebenso regelmäßig, wenn auch weniger sinnfällig, an Gastrocnemien, am wenigsten gut an Sartorien. Immerhin lassen sich auch an Sartorien von Grasfröschen selbst von Tieren, welche bis zu sechs Monaten im Laboratorium ohne Nahrungsaufnahme gehalten wurden, regelmäßig Guanidinzuckungen auslösen, d. h. unter den von mir angegebenen Bedingungen. Ich habe zu meinen Versuchen zur Herstellung der Guanidinlösungen eine Ringerlösung folgender Zusammensetzung verwandt: NaCl 6,0, CaCl₂ 0,1, KCl 0,075, NaHCO₃ 0,1 g in einem Liter dest. Wasser gelöst. Camis verwendet eine Ringerlösung mit viel größerem Kalk- und Kaligehalt, der Zusammensetzung NaCl 6,3, CaCl₂ 0,25, KCl 0,25, NaHCO₃ 0,15 g pro Liter Wasser. Daß man Ringerlösung mit größerem Kalkgehalt herstellen kann, als ich ihn für meine Zwecke für angebracht hielt, war mir bekannt, bevor mich Camis auf diese Möglichkeit hingewiesen hat. Z. B. verwandte Prof. Overton¹⁾, welcher zur Zeit meiner Untersuchung im pharmakologischen Institute zu Würzburg im dortigen physiologischen Institute arbeitete, bei seinen Froschmuskelversuchen eine Lösung der Zusammensetzung NaCl 6,5, CaCl₂ 0,3, KCl 0,2 g. Da ich aber beobachtet hatte (S. 15), daß Calciumchlorid imstande ist, die Guanidinzuckungen zu unterdrücken, so hatte ich ein Interesse daran, nur die minimal nötige Kalkmenge zur Herstellung meiner Ringerlösung zu verwenden, um optimale Guanidinzuckungen zu bekommen. Die Brauchbarkeit meiner Ringerlösung für Froschmuskelversuche war natürlich vor ihrer Verwendung genügend festgestellt worden. Aus einer größeren Anzahl von Versuchen, von welchen einige weiter unten wiedergegeben sind, geht dies von neuem hervor.

Daß Camis, im Gegensatz zu mir, und auch im Gegensatz zu seinen eigenen Versuchen am ganzen Tiere (S. 78), bei seinen Versuchen an isolierten Froschmuskeln z. T. keine Zuckungen durch die Guanidinlösungen erhielt, beweist nur die Unzulänglichkeit seiner Lösungen und dürfte wohl in der Hauptsache auf den hohen Kalk- vielleicht auch den hohen Kaligehalt seiner Ringerlösung zurückzuführen sein. Wenn Camis sich (S. 77) bei Verwendung dieser größeren Kalkmengen auf meine Angabe beruft, daß ich erst durch noch höhere Dosen von Calciumchlorid die Guanidin-

1) E. Overton. Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. III. Mitteilung. Pflügers Arch. Bd. 105. S. 186 (1904).

zuckungen unterdrücken konnte, so galt diese Angabe, wie aus S. 18 meiner Abhandlung zu ersehen ist, nur für Gastrocnemien, nicht für die, wie oben erwähnt, der Guanidinreizung gegenüber viel unempfindlicheren Sartorien, an welchen Camis seine negativen Erfolge zu verzeichnen hat. Bei letzteren genügen sicherlich viel geringere Kalkmengen, als die von mir an Gastrocnemien bestimmten, um die Zuckungen zu unterdrücken.

Noch auf eine Bemerkung von Camis muß ich hier eingehen, bevor ich zur Wiedergabe meiner neuen Versuche gelange. An isolierten Muskeln (Gastrocnemien) hatte ich gefunden, daß dieselben in starker, etwa 1 prozentiger Guanidinlösung, in welche sie eingelegt wurden, nur schwache, bald vorübergehende Zuckungen zeigen, damit zusammenhängend, daß die lähmende Wirkung des Guanidins bei dieser starken Konzentration der Lösung sich rasch geltend macht, daß man hingegen in Lösungen der Konzentration 1 : 1000 — 1 : 2000 optimale, lange andauernde Guanidinzuckungen erhalten kann, die erst spät der Lähmung Platz machen. Die isolierten Gastrocnemien wurden bei diesen Versuchen in Glasschalen mit 50 ccm Guanidinlösung eingelegt. (S. 12) Camis injiziert nun Fröschen unbekannten Gewichtes 2,5 — 5 ccm verschieden starker Guanidinlösungen in den Rückenlymphsack oder die Aorta, findet hierbei die stärkste erregende Wirkung bei der etwa 1 prozentigen, schwächere bei der 1 pro milligen Lösung und kommt auf Grund dieser Versuche zu dem Schlusse (S. 78): „I cannot agree therefore on this point with Fühners opinion that the most suitable concentrations are those at 1 : 1000 — 1 : 2000, above and below which the activity is progressively decreasing“. Wie Camis glauben kann durch seine Versuche meine Angaben diskreditieren zu können ist mir unklar. Es ist selbstverständlich, daß beide Versuchsergebnisse nicht miteinander vergleichbar sind.

Von meinen Versuchen seien zuerst diejenigen besprochen, welche ich zur Prüfung der Indifferenz meiner Ringerlösung unternahm.

Die Ringerlösung wurde in folgender Weise hergestellt. In eine 10 Literflasche wurden 10 Liter im Laboratoriumsapparat destilliertes Wasser¹⁾ gefüllt. In dieses wurde 1 g Natriumbicarbonat gegeben und nach dessen völliger Lösung 1 g trockenes Calciumchlorid zugesetzt. Darauf wurde 0,75 g Kaliumchlorid und 60 g Natrium-

1) Vergleichende Versuche mit einer Ringerlösung, zu welcher ich destilliertes Wasser verwandte, das nochmals aus Jenaer Glasgefäßen destilliert wurde, ergaben für meine, nur einige Stunden in Anspruch nehmenden Guanidinversuche, keine anderen Resultate.

chlorid beigelegt. Die drei ersten Substanzen wurden auf einer kleinen Handwaage, das Natriumchlorid auf einer Tarierwaage abgewogen. Die Genauigkeit der Wägungen wurde durch Zeugen kontrolliert. Zur Verwendung gelangten Kaliumchlorid in reiner Qualität von C. A. F. Kahlbaum, Berlin, Natriumbicarbonat, Natriumchlorid und ein völlig trockenes Präparat von Calciumchlorid, alle drei der Qualität „pro analysi“ von E. Merck, Darmstadt. Diese einmal angefertigte Menge Ringerlösung reichte für sämtliche sich über ein Jahr hinziehenden Versuche aus. Eine Abscheidung zeigte sich in dieser Lösung während der Zeit nicht. Nur ein Anflug einer Vegetation grüner Algen trat nach einigen Monaten am Boden der Flasche auf. Die Ringerlösung wurde Ende Oktober 1909 hergestellt.

Zu den Versuchen während des Winters 1909/1910 dienten Grasfrösche (*Rana fusca* [temporaria]), die Anfang Oktober aus Würzburg bezogen wurden; zu den Versuchen, welche im Sommer 1910 begonnen wurden, gleichfalls Grasfrösche, die Mitte April aus Würzburg in Freiburg eingetroffen waren, neben Kröten (*Bufo vulgaris*), welche in der Umgebung von Freiburg gefangen wurden.

Zur Prüfung der Ringerlösung an isolierten Froschmuskeln ist folgendes zu bemerken:

Verbringt man isolierte Gastrocnemien von Gras- oder Wasserfröschen in froschisotonische Kochsalzlösung (0,6 — 0,7 proz.), so kann es eine Stunde und darüber währen, bis in dieser kalkfreien Lösung schwache Zuckungen der Muskeln auftreten. Zur Prüfung von Guanidinlösungen an Froschgastrocnemien, an denen übrigens die Mehrzahl meiner früheren Versuche angestellt wurde, und die für meine Nervendegenerationsversuche neben Fußmuskeln ausschließlich in Betracht kommen, ist selbst Kochsalzlösung ohne Kalkzusatz ausreichend. Die Natriumchloridwirkung läßt sich von der Guanidinwirkung an Gastrocnemien jederzeit leicht unterscheiden durch die außerordentlich verschiedene Intensität der Zuckungen. Zuckungen von der Stärke, wie ich sie auf S. 8 meiner früheren Abhandlung an in Guanidinlösung eingehängten Gastrocnemien von *Rana fusca* graphisch registriert habe und welche in dieser Intensität schon einige Minuten nach dem Einbringen in die Guanidinlösung 1:1000 auftraten, lassen sich in physiologischer Kochsalzlösung niemals beobachten, geschweige denn in meiner Ringerlösung.

Anders verhalten sich Sartorien von Gras- und Wasserfröschen. Legt man solche, nach sorgfältiger Präparation (unverletzt) in physiologische Kochsalzlösung, so zeigen sie in dieser bald kräftige Zuckungen,

welche tagelang anhalten können. Durch Zusatz von Calciumchlorid werden dieselben unterdrückt. Da, wie erwähnt, Calciumchlorid aber auch die Guanidinzuckungen aufhebt, so mußte bei der Ringerlösung, die zur Herstellung meiner Guanidinlösungen diente, der Kalkgehalt an der niedersten gerade ausreichenden Grenze gehalten werden. Daß meine Ringerlösung mit den oben erwähnten geringen Kalkmengen auch für Sartorien unter den von mir angegebenen Bedingungen ausreicht, beweisen meine früheren wie die unten zum Teil wiedergegebenen neuen Versuche. Bei meinen früheren entscheidenden Sartoriusversuchen, hatte ich die zur Prüfung gelangenden Muskeln jeweilig erst längere Zeit in meine Ringerlösung eingelegt, bevor sie in die Guanidinlösung übertragen wurden. Wie aus meinen Angaben in den Versuchen auf S. 21 und 42 hervorgeht, betrug diese Zeit zwanzig Minuten, meist aber länger, und bis zu zwei Stunden. Ich hatte nämlich beobachtet, daß Sartorien im Anschluß an die Präparation beim Einlegen in meine Lösungen manchmal Zuckungen zeigten, die sich nach einiger Zeit aber verlieren. Nur ganz ausnahmsweise fand ich Muskeln, bei welchen dies selbst nach 1—2 Stunden nicht der Fall war. Solche wurden natürlich zu den Guanidinversuchen nicht verwandt. Die Erscheinung, daß in meiner Ringerlösung schon bald nach dem Einlegen von Sartorien an denselben leichte — mit Guanidinzuckungen übrigens nie zu verwechselnde — Zuckungen auftreten, habe ich namentlich bei etwas verletzten Muskeln gesehen, halte dieselbe darum, auch wenn die Zuckungen an unverletzten Sartorien auftreten, für bedingt durch die Schädigung des Muskels bei der Präparation. Die Tatsache, daß die Zuckungen nach einiger Zeit verschwinden, erscheint mir hierfür beweisend. Der genügende Kalkgehalt meiner Ringerlösung erhellt in den Versuchen am besten daraus, daß Sartorien, welche erst in 0,7 prozentiger Kochsalzlösung lebhafte Zuckungen zeigten, in der Ringerlösung rasch vollständig ruhig wurden, ein Versuch, den ich stets mit demselben Resultate wiederholte.

Nachstehend die Protokolle einiger Versuche an Sartorien von Winter- und Sommerfröschen.

Prüfung der Ringerlösung an Froschsartorien.

Versuch 1. 28. X. 09. *Rana fusca*. Weibl. 58 g. Zwei Sartorien präpariert mit Knochenansatz am Bein. Am Becken ohne Ansatz.

10 Uhr 13 Min. Sartorius I. in 30 cem Ringerlösung. Temperatur der Lösung 17°.

10 Uhr 15 Min. Zuckt von Schnittstelle am Beckenende aus schwach.

- 10 Uhr 25 Min. Letzte Zuckung beobachtet. Von da ab durch eine Stunde hindurch keine Zuckungen mehr.
- 11 Uhr 22 Min. In 30 ccm NaCl 0,7 proz. übertragen.
- 11 Uhr 34 Min. Zuckungen des Muskels beginnen (nach 12 Minuten) und dauern ununterbrochen fort bis zur Herausnahme des Muskels aus der Lösung.
- 11 Uhr 44 Min. Muskel in frische Menge von 30 ccm Ringerlösung verbraucht.
- 11 Uhr 45 Min. Muskel zuckt nicht mehr. Eine Viertelstunde in Ringerlösung beobachtet. Während dieser Zeit wurden keine Zuckungen gesehen.
- 12 Uhr Muskel in frische Menge von 30 ccm NaCl 0,7 proz. verbraucht.
- 12 Uhr 06 Min. Erste Zuckungen an der Nerveneinmündungsstelle beobachtet. Dann Ruhe.
- 12 Uhr 08 Min. Serie von Zuckungen; dann wieder Ruhe.
- 12 Uhr 10 Min. Muskel zuckt fast ununterbrochen. Durch 10 Minuten beobachtet.
- 12 Uhr 20 Min. Muskel zurück in Ringerlösung. Zuckt noch in der ersten Minute, dann Ruhe.
- 3 Uhr 30 Min. Muskel bisher in Ringerlösung ruhig. Jetzt in frische Menge NaCl eingelegt.
- 3 Uhr 32 Min. Einige Zuckungen am Beckenende. Dann Ruhe.
- 3 Uhr 43 Min. Einige Zuckungen, dann wieder Pausen. Zuckungen, unterbrochen von Ruhepausen, dauern an bis zum Zurückbringen in Ringerlösung.
- 3 Uhr 55 Min. Muskel zurück in Ringerlösung. Hier bald Ruhe.
- 4 Uhr 27 Min. Der in Ringerlösung andauernd ruhig liegende Muskel wird in Lösung von Guanidiniumchlorid 1 : 2000 übertragen.
- 4 Uhr 29 Min. Zuckungen, starke wurmförmige Krümmungen, beginnen (nach 2 Minuten.)
- 5 Uhr 27 Min. Muskel in Guanidinlösung zuckt noch andauernd, aber schon schwächer als früher und mehr rhythmisch.
- 5 Uhr 37 Min. Muskel in Guanidinlösung zuckt selten.
- 5 Uhr 47 Min. Muskel in Guanidinlösung zuckt kaum mehr. Ist gelähmt. Nunmehr in Ringerlösung übertragen, zeigen sich bald wieder intensive Zuckungen, die allmählich an Intensität abnehmen.
- Sartorius II verhält sich ähnlich dem ersten.

Versuch 2. 20. XII. 09. *Rana fusca* Weibl. 35 g. Seit mehreren Wochen in Zimmertemperatur gehalten. Zimmertemperatur 19°. Lösungen 18°.

- 3 Uhr 45 Min. Sartorius I. ohne Verletzung, ohne Knochenansätze präpariert, in Ringerlösung eingelegt.
- 3 Uhr 49 Min. Muskel zeigt 5—6 kleine Zuckungen am spitzen Ende. Dann Ruhe.
- 4 Uhr 08 Min. Sartorius II. präpariert und in Ringerlösung eingelegt. Zeigt keine Zuckungen.

- 4 Uhr 45 Min. Bisher an beiden Sartorien keine weiteren Zuckungen beobachtet. Jetzt Sartorius I in NaCl 0,7 proz. übertragen. Zeigt hierin nach $1\frac{1}{2}$ Minuten Tetanus, nach drei Minuten häufige kleine Zuckungen, die dann in mittlerer Intensität ununterbrochen andauern.
- 4 Uhr 55 Min. Sartorius I zurück in alte Menge Ringerlösung. Zuckungen sofort unterdrückt. Später treten keine mehr auf.
- 5 Uhr Sartorius II in NaCl 0,7 proz. Nach $1\frac{1}{2}$ Minuten Zuckungen. Diese wechseln mit Tetanis und kleinen Pausen ab. Zuckungen mittlerer Intensität. Dauern an, solange der Muskel in der Lösung verbleibt.
- 5 Uhr 30 Min. Beide Sartorien in Guanidinlösung 1 : 2000. Beide zucken nach 2 Minuten, Zuckungen bald maximal. Versuch abgebrochen.

Versuch 3. 26. III. 10. *Rana fusca*. Weibl. 37 g. Seit drei Wochen in Zimmertemperatur gehalten. Temp. der Lösungen 17° .

- 3 Uhr 15 Min. Sartorius I, mit beiden Ansätzen unverletzt präpariert, in Ringerlösung (30 ccm) eingelegt. Zeigt keine Zuckungen in dieser.
- 3 Uhr 28 Min. Sartorius II ohne Ansätze präpariert, am Beckenende etwas verletzt, in Ringerlösung eingelegt. Zeigt nach 12 Minuten Serie kleiner Zuckungen am Beckenende. Später keine Zuckungen mehr beobachtet.
- 4 Uhr 15 Min. Sartorius I in NaCl 0,7 proz. (30 ccm). Nach 20 Sekunden beginnen Zuckungen. Nach $2\frac{1}{2}$ Minuten Serie kräftiger Zuckungen. Dann Pause. Dann Tetanus. Pause. Serie von Zuckungen. Wieder Ruhe. So abwechselnd weiter.
- 4 Uhr 20 Min. Sartorius II in dieselbe Schale mit NaCl-Lösung. Zeigt nach 10 Sekunden Serie kleinster Zuckungen. Nach $1\frac{1}{2}$ Minuten den ersten Tetanus.
- 4 Uhr 25 Min. Beide Sartorien in frische Menge Ringerlösung zurück. Nach einer Serie lebhafter Zuckungen vollständige Ruhe. Eine Minute nach dem Zurückbringen in Ringerlösung keine Zuckungen mehr beobachtet.
- 4 Uhr 55 Min. Muskeln zeigen bisher in Ringerlösung keine Zuckungen. Guanidinlösung nicht geprüft. Versuch abgebrochen.

Versuch 4. 24. V. 10. *Rana fusca*. Männl. 35 g. Tier kräftig. Seit drei Wochen im Institut. Temperatur der Lösungen 18° .

- 10 Uhr Sartorius I mit zwei Ansätzen unverletzt präpariert; jetzt in Ringerlösung (40 ccm) eingelegt. Nach 4 Minuten zwei Zuckungen beobachtet. Ebenso nach 9 Minuten. Nach 12 Minuten eine Zuckung und ebenso nach 30 Minuten. Von da ab keine Zuckungen mehr. (Während einer vollen Stunde weiterhin beobachtet.)

- 10 Uhr 45 Min. Sartorius II ohne Ansätze mit minimaler Verletzung am Beckenende präpariert. Zeigt 4 Minuten nach dem Einlegen in Ringerlösung 5 Zuckungen, ebenso nach 5½ Minuten Nach 6½ Minuten 2 Zuckungen. Von da ab vollständige Ruhe.
- 11 Uhr 30 Min. Beide Muskeln in NaCl 0,7 proz. übertragen. Sartorius II zeigt gleich nach dem Einlegen starke fast ununterbrochene Zuckungen und Tetani. Bei Sartorius I treten nach 2½ Minuten die ersten Zuckungen auf, welche nach 5 Minuten kräftig geworden sind. Nach 15 Minuten beide Muskeln kräftige Zuckungen.
- 11 Uhr 45 Min. Beide Muskeln in die zuerst gebrauchte Ringerlösung zurück. Innerhalb der ersten sieben Minuten wurden noch einige Zuckungen an denselben beobachtet. Von da ab nicht mehr.
- 3 Uhr Beide Sartorien seit 11 Uhr 45 Min. in derselben Ringerlösung. Hier vollständig ruhig und gut ausgestreckt. Jetzt in Guanidinlösung 1:2000 übertragen. Sartorius I zuckt in derselben nach 1¾ Minuten, Sartorius II nach 2 Minuten erstmalig. Zuckungen bald sehr kräftig und fast ununterbrochen anhaltend. Versuch abgebrochen.

Versuch 5. 25. VI. 10. *Rana fusca*. Männlich 28 g. Abgemagert. Temp. der Lösungen 180.

- 10 Uhr 15 Min. Sartorius I in Ringerlösung eingelegt. Zeigt hier vom spitzen, wohl etwas verletzten Ende ausgehend, im Verlauf der ersten halben Stunde 3—4 Zuckungen. Später keine mehr.
- 10 Uhr 20 Min. Sartorius II in Ringerlösung eingelegt. Zeigt hier, vom verletzten Beckenende ausgehend, in den ersten 30 Minuten einige minimale Zuckungen. Von da ab Ruhe.
- 11 Uhr Sartorius I in 0,7 prozentige Kochsalzlösung. Zeigt nach 1½ Minuten die erste Serie kleiner Zuckungen, von der Spitze ausgehend. Nach 5 Minuten Serie kräftiger Zuckungen. Dann Ruhe, dann wieder Tetani und Zuckungen, mit Pausen abwechselnd.
- Sartorius II in Guanidinlösung 1:2000. Hier beginnen Zuckungen nach 2½ Minuten. Bald sind dieselben maximal und dauern fast ununterbrochen an.
- 11 Uhr 30 Min. Muskel I in Kochsalz spiralig aufgerollt, zeigt Zuckungen abwechselnd mit Ruhepausen. Muskel II in Guanidinlösung zuckt fortwährend.
- 12 Uhr Wie 11 Uhr 30 Min. Zuckungen in Guanidinlösung viel intensiver, als in Natriumchloridlösung und fast nicht von Pausen unterbrochen. Versuch abgebrochen.

Die hier wiedergegebenen Versuche, von denen Nr. 1 im Oktober, Nr. 2. im Dezember, Nr. 3. im März an Winterfröschen, Nr. 4. im Mai, Nr. 5

im Juni an Sommerfröschen ausgeführt wurden, dürften genügen, um zu zeigen, daß meine Ringerlösung für isolierte Froschsartorien, nachdem sich dieselben von der anfänglich durch die Präparation bedingten Reizung bzw. Schädigung erholt haben, eine indifferente Lösung darstellt, welche auf jeden Fall für Guanidinversuche in der Weise, wie sie von mir angestellt wurden, vollständig ausreicht.

In den oben wiedergegebenen Versuchen wurden die Muskeln, im Anschluß an die Prüfung der Ringerlösung, gewöhnlich noch nachträglich in Lösungen von salzsaurem Guanidin 1:2000 übertragen, in welchen sie, auch nach vorherigem stundenlangen Liegen in Ringerlösung, stets prompt reagierten. Dies gilt für Winterfrösche selbst für Tiere, welche sich, wie schon früher hervorgehoben wurde, 6 Monate in Gefangenschaft befanden. An Sommerfröschen habe ich allerdings beobachtet, daß sie schon nach vier Monaten (ohne Nahrung gehalten) so stark abgemagert waren, daß die Sartorien völlig atrophisch erschienen und nach dem Einlegen in Ringerlösung geschrumpft und zusammengekrümmt waren. An solchen Muskeln bekam ich dann auch in Guanidinlösung keine Zuckungen mehr, während die gleichfalls atrophischen Gastrocnemien derselben Tiere noch Zuckungen darin zeigten. Hieraus ergibt sich wiederum, daß Gastrocnemien (neben Fußmuskeln) zur Prüfung von Guanidinlösungen Sartorien vorzuziehen sind.

Wie in meinen früheren, an Wasserfröschen ausgeführten Nerven-degenerationsversuchen, habe ich darum auch in meinen neuen Versuchen an Grasfröschen und Kröten nur Gastrocnemien und Fußmuskeln Guanidinlösungen gegenüber geprüft und von einer Durchschneidung des den Sartorius innervierenden Ramus descendens communis, wie sie Camis (S. 85) neben der Durchschneidung des Hauptstammes vornahm, abgesehen. Hingegen erschien mir die von Camis angewandte Methode der Injektion von Guanidinlösungen in die Aorta des Frosches zur Prüfung der Reaktion der Muskeln nach der Nervendurchschneidung ganz zweckmäßig, wenn auch nicht besser, als meine Methode des Einlegens der isolierten Muskeln in die Lösungen. Ich habe darum neben der von mir immer bevorzugten Methode von Zeit zu Zeit Parallelversuche mit beiden Methoden angestellt, die sich, wie aus den später wiedergegebenen Protokollen zu ersehen ist, vollständig in ihren Resultaten decken.

Zu meinen Versuchen über die Nervendegeneration habe ich im ganzen 145 Tiere operiert. Davon am 15. und 16. Dezember 1909 45 Grasfrösche, am 26. April 1910 50 Grasfrösche und am 27. April 50

Kröten. Zur Verwendung gelangten bei den Fröschen ausschließlich männliche Tiere. Bei allen wurde am rechten Oberschenkel der Nervus ischiadicus freigelegt und aus diesem ein Stückchen von 2—3 mm Länge exzidiert. Die Hautwunde wurde vernäht. Die Vornahme der Operation an Winterfröschen geschah in Narkose. Die Tiere wurden hierzu einzeln in eine große Glasschale mit übergreifendem Deckel verbracht und in diese ein mit Aether getränkter Wattebausch gelegt. Es wurde nicht bis zur völligen Reflexlosigkeit der Frösche narkotisiert. Nach der Operation wurden dieselben gut mit Wasser abgespült. Die Sommerfrösche und Kröten operierte ich ohne Narkose. Ein Diener hielt dabei die Tiere fest unter Streckung des zu operierenden Beines.

Von den 45 Winterfröschen konnten 30, von den 50 Sommerfröschen 21 und von den 50 Kröten 24 zu den Guanidinversuchen verwandt werden. Die übrigen Tiere starben, die Mehrzahl davon bald im Anschluß an die Operation.

Nachstehend gebe ich eine Auswahl meiner Versuche an Winter- und Sommerfröschen wieder.

Versuche an Winterfröschen.

(Operiert am 15. und 16. XII. 09.)

Versuch 6. 21. XII. 09. 5—6 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 34 g. Tier lebhaft. Wunde in gutem Zustand. Temperatur der Lösungen 17°.

4 Uhr 45 Min. Beide Gastrocnemien in je 30 ccm Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Nach drei Minuten beginnt der normale Muskel, nach dreieinhalb Minuten der Muskel der operierten Seite zu zucken.

5 Uhr Beide Muskeln zeigen kräftige Zuckungen. Muskel der operierten Seite zuckt schwächer als der normale.

5 Uhr 05 Min. Beide Füße in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Nach drei Minuten zuckt der Fuß der operierten Seite, nach vier Minuten der normale Fuß. Beide zucken bald kräftig. Der Fuß der operierten Seite eher stärker als der andere.

Versuch 7. 29. XII. 09. 13—14 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 55 g. Tier in gutem Zustand. An operierter Stelle Muskulatur gerötet. Temperatur der Lösungen 17°.

Gastrocnemien und Füße in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Hierin zeigen die normalen Muskeln nach einigen Minuten kräftige Zuckungen.

An den Muskeln der operierten Seite ist keine Zuckung zu beobachten.

Versuch 8. 30. XII. 09. 14—15 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 39 g. Tier geköpft. Rückenmark zerstört. Herz freigelegt.

- 3 Uhr Guanidiniumchlorid 1 : 100 (in dest. Wasser gelöst und mit Natriumcarbonat neutralisiert) 2 ccm in rechte Aorta injiziert. Bald beginnen Zuckungen an den oberen Extremitäten. Nach drei Minuten am normalen Fuß. Am Fuße der operierten Seite keine Zuckungen.
- 3 Uhr 30 Min. Frosch liegt auf Teller in etwas Ringerlösung, den Rücken nach oben gekehrt. Die Füße hängen, zur besseren Beobachtung, frei über den Tellerrand herab. Zuckungen des Fußes an der normalen Seite sind jetzt maximal geworden. Die Zehen sind stark gespreizt, dadurch die Schwimmhäute ausgespannt. Fortwährende Bewegung aller Zehen. An operierter Seite keine aktive Bewegung von Unterschenkel und Fuß, keine Spreizung der Zehen. Nur manchmal bei starken Zuckungen im Oberschenkel wird der Fuß mitgerissen.
- 4 Uhr Tier abgehäutet. Dadurch treten die Unterschiede an normaler und operierter Seite noch deutlicher hervor, namentlich an den beiden Gastrocnemien. Gastrocnemius der operierten Seite absolut bewegungslos. Am Fuß der operierten Seite manchmal minimale Schläge, die vielleicht nicht nur auf Mitbewegung vom Oberschenkel aus zurückzuführen sind.
- 4 Uhr 15 Min. An Unterschenkel und Fuß der normalen Seite noch lebhaft Zuckungen. Versuch nicht weiter fortgesetzt. Die Wunde am Oberschenkel der operierten Seite hat sehr gutes Aussehen. Nur noch kleine rote Stelle an der Muskulatur zu bemerken.

Versuch 9. 4. I. 10. 19—20 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 43 g. Oberschenkelwunde Hautschnitt klaffend. Muskulatur rot. Temperatur der Lösungen 15°. Tier aus Raum von 12° entnommen.

Gastrocnemien und Füße in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Muskeln der normalen Seite zucken hierin nach wenigen Minuten. Muskeln der operierten Seite zeigen keine Zuckungen.

Versuch 10. 4. I. 10. 19—20 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 41 g. Vernähte Haut an Oberschenkel aufgerissen. Muskulatur gerötet.

- 4 Uhr 15 Min. In rechte Aorta 2 ccm Guanidinlösung 1 : 100 injiziert. Nach drei Minuten beginnt Fuß der normalen Seite zu zucken, nachdem vorher die Muskeln der vorderen Extremitäten und der Oberschenkel beiderseits zu zucken begonnen haben. Unterschenkel und Fuß der operierten Seite im Gegensatz zur andern, bleiben andauernd bewegungslos.

5 Uhr 15 Min. Tier abgehäutet. Einige Minuten nachher treten an Unterschenkel und Fuß der normalen Seite wieder starke Zuckungen auf. An denselben Muskeln der operierten Seite nur ab und zu Mitbewegung bei starken Zuckungen der Muskulatur des Oberschenkels, aber nie isolierte, für das Guanidin charakteristische, fasciculäre Zuckungen der einzelnen Fußmuskeln oder des Gastrocnemius. Versuch abgebrochen.

Versuch 11. 25. I. 10. 40—41 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 25 g. Tier lebhaft. Wundstelle gut verheilt. Muskulatur unter der Haut kaum mehr gerötet. Temperatur der Lösungen 17°.

4 Uhr 50 Min. Zwei Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Nach drei Minuten zuckt der Muskel der normalen Seite. Zuckungen werden weiterhin bald maximal. Gastrocnemius der operierten Seite zeigte beim Einlegen in Ringerlösung (vor dem Einlegen in die Guanidinlösung) am Kopfende einige kleine Zuckungen. Dann dauernd Ruhe in Ringerlösung und später in der Guanidinlösung.

4 Uhr 55 Min. Zwei Füße in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Nach zweieinhalb Minuten zuckt der normale Fuß. Der Fuß der operierten Seite bleibt andauernd ruhig. Beobachtungszeit 1 Stunde. In dieser Zeit zeigten die Muskeln der operierten Seite in den Guanidinlösungen keine Zuckungen.

Versuch 12. 25. I. 10. 40—41 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 50 g. Hautwunde schön verheilt. Tier kräftig und munter. Aus dem Froschraum der Temp. 10° bis 13° entnommen.

3 Uhr 50 Min. In linke Aorta 2,5 ccm Guanidinlösung 1:100 injiziert. Bald Zuckungen an beiden Armen und beiden Oberschenkeln. Bald auch die über den Tellerrand hängenden Füße bewegt, aber beiderseits mehr passiv, bei starken Bewegungen der Oberschenkelmuskulatur. Bald zuckt dann an der normalen Seite auch die Muskulatur des Unterschenkels, namentlich der Gastrocnemius gut, während derselbe auf der operierten Seite vollkommen ruhig ist.

4 Uhr 05 Min. Jetzt, 15 Minuten nach der Injektion, beginnen die Zehen der normalen Seite einzeln zu zucken, während bisher nur Gesamtbewegungen des Fußes auftraten. Diese Bewegung der Zehen führt zur allmählichen Spreizung der Zehen und Anspannung der Schwimmhäute. Zehen der operierten Seite vollständig bewegungslos. Schwimmhäute dehnen sich nicht.

4 Uhr 50 Min. Maximale Fußzuckungen und Spreizungen der Zehen auf der normalen Seite. Zuckungen der übrigen Körpermuskeln haben an Intensität schon verloren. Fuß der operierten Seite völlig ruhig.

- 5 Uhr 50 Min. Es treten noch Zuckungen, namentlich des normalen Fußes, auf, doch von abnehmender Intensität. Schwimmhaut am normalen Fuß maximal gedehnt. Am Fuße der operierten Seite ist dieselbe schlaff.

Versuch 13. 5. III. 10. 79 — 80 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 28 g. Hautwunde vollständig verheilt. Muskulatur darunter von normaler Seite nicht zu unterscheiden.

- 10 Uhr 30 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. Normaler Fuß zuckt anfangs gleich nach dem Einlegen in die Ringerlösung. Nach zwei Minuten nicht mehr. Von da ab alle Muskeln im Verlaufe einer halben Stunde ruhig.
- 11 Uhr Beide Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Normaler Gastrocnemius zeigt nach zweieinhalb Minuten die erste Zuckung, nach vier bis fünf Minuten sind die Zuckungen maximal geworden. Gastrocnemius der operierten Seite ist vollständig ruhig.
- 11 Uhr 15 Min. Beide Füße aus der Ringerlösung in 0,7 proz. Kochsalzlösung übertragen. Hier im Laufe einer halben Stunde keine Zuckungen.
- 11 Uhr 30 Min. Normaler Gastrocnemius zeigt in der Guanidinlösung fast keine Zuckungen mehr. In Ringerlösung gelegt zeigt er bald maximale Zuckungen, die allmählich an Intensität abnehmen. Gastrocnemius der operierten Seite hat bisher (im Verlaufe einer halben Stunde) in Guanidinlösung keine Zuckungen gezeigt. Nunmehr in physiologische Kochsalzlösung übertragen. Wird hier noch dreiviertel Stunden lang beobachtet. Auch hier treten keine Zuckungen auf.
- 11 Uhr 45 Min. Zwei Füße aus der Kochsalzlösung in Guanidinlösung. Nach eineinhalb Minuten beginnen die Zuckungen am normalen Fuße und sind nach vier Minuten maximal geworden. Der Fuß der operierten Seite zeigt während einer halbstündigen Beobachtungszeit keine Zuckungen.

Versuch 14. 25. V. 10. 160 — 161 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 42 g. Tier kräftig und wenig abgemagert. Gastrocnemius der operierten Seite nicht atrophisch. Dünne Brücke verbindet, entlang der Arterie, die beiden Nervenstümpfe. Bei Reizung des zentralen, abgeschnittenen Nervenstumpfes erfolgt bei völlig übereinandergeschobenen Rollen des Induktionsapparates schwache Zuckung des Gastrocnemius.

- 10 Uhr 15 Min. Füße und Gastrocnemien in Ringerlösung (Temp. 19°) eingelegt. Bis zur Übertragung in Guanidinlösung wurden keine Zuckungen beobachtet.
- 10 Uhr 45 Min. Die beiden Gastrocnemien werden in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Der normale Muskel zuckt nach drei Minuten. Zuckungen bald kräftig, doch nicht maximal. Der Muskel der operierten Seite zeigt nach 20 Minuten die ersten

Zuckungen: kleine, ziemlich häufige Bewegungen des Kopfendes. Nach 35 Minuten zuckt dieser Muskel fast ununterbrochen mit dem Kopfende, während die Zuckungen im normalen Muskel fast vorüber sind. 80 Minuten nach dem Einlegen der Muskeln in die Lösungen liegt der normale Muskel ruhig in der Lösung, während der andere noch andauernd die kleinen Zuckungen des Kopfes aufweist.

11 Uhr Die beiden Füße in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Der normale Fuß beginnt schon in der ersten Minute zu zucken, während der andere im Verlaufe einer Stunde (d. h. solange beobachtet wurde) keine Zuckungen zeigt.

Versuch 15. 20. V. 10. 155—156 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 29 g. Tier sehr mager, doch lebhaft. Operationswunde völlig verheilt. Auf der operierten Seite ist der Gastrocnemius deutlich dünner als auf der normalen Seite. Zerstörung von Gehirn und Rückenmark. Freilegung des Herzens.

4 Uhr 30 Min. In die linke Aorta werden 2 ccm Guanidinlösung 1:100 injiziert. Es zucken der Reihe nach: Linker Vorderfuß, rechter Vorderfuß; linker Hinterfuß, rechter Oberschenkel, linker Oberschenkel. Zuckungen bald kräftig, mit Ausnahme von rechtem Fuß und Unterschenkel. Hier vollständige Ruhe.

5 Uhr 30 Min. Auf der normalen Seite des Tieres erfolgen noch gute Zuckungen. Auf der operierten Seite im Verlauf dieser ersten Stunde keine Spur von Zuckungen an Unterschenkel und Fuß beobachtet. Auch kaum Mitbewegung bei starken Zuckungen des Oberschenkels. Die Operationsstelle wird eröffnet. Die beiden Nervenstümpfe sind durch eine feine Brücke verbunden. Elektrische Reizung des zentralen, abgeschnittenen Stumpfes bleibt erfolglos.

Versuch 16. 14. VI. 10. 180—181 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 21 g. Tier groß, aber außerordentlich abgemagert. Bewegt sich lebhaft. Zentraler und peripherer Ischiadicusstumpf durch Brücke verbunden. Zentraler Stumpf abgeschnitten. Elektrische Reizung des zentralen, wie des peripheren Endes bleibt erfolglos. Beide Gastrocnemien sind sehr mager. Der Muskel der operierten Seite aber deutlich dünner als der andere. Muskelfarbe auf beiden Seiten normal.

10 Uhr 30 Min. Füße und Gastrocnemien in Ringerlösung eingelegt. Hier treten im Verlaufe einer halben Stunde keine Zuckungen auf.

11 Uhr Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Nach eineinhalb Minuten beginnt der normale Gastrocnemius zu zucken, Zuckungen bald kräftig. Der Muskel der operierten Seite bleibt vollständig ruhig.

11 Uhr 30 Min. Der normale Gastrocnemius zuckt schwächer und seltener. Der andere Muskel hat bisher (im Verlauf einer halben Stunde) keine Zuckungen gezeigt.

- 11 Uhr 35 Min. Füße in Guanidin 1 : 2000 eingelegt. Der normale Fuß zuckt nach eineinhalb Minuten. Zuckungen bald maximal. Der andere ist vollkommen ruhig. Die beiden Gastrocnemien werden jetzt in Ringerlösung zurückgebracht. Der normale Muskel zeigt hier anfangs verstärkte Zuckungen, die bald an Intensität verlieren. Der andere Muskel ist vollkommen ruhig.
- 12 Uhr 10 Min. Fuß der operierten Seite hat bisher in Guanidinlösung keine Zuckungen gezeigt. Der normale Fuß zuckt noch mit allmählich abnehmender Stärke.

Versuch 17. 14. VI. 10. 180—181 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 32 g. Tier in sehr gutem Zustand. Nicht so stark abgemagert wie Tier vom vorhergehenden Versuch. Tier dekapitiert. Rückenmark zerstört. Herz freigelegt.

- 3 Uhr 50 Min. In linke Aorta 2 ccm Guanidinlösung 1 : 100 langsam injiziert. Erst zucken nach der Injektion die oberen Extremitäten, dann die Oberschenkelmuskulatur beiderseits, dann der normale Fuß. Frosch, wie immer, auf einem Teller auf die Bauchseite gelegt und die Füße zur besseren Beobachtung über den Tellerrand gehängt. Bei diesem Tiere wurde erstmalig beobachtet, daß der Gastrocnemius der operierten Seite isoliert, d. h. unabhängig von Bewegungen des Oberschenkels, einzelne Zuckungen zeigt, bei denen dann auch der Fuß mitgerissen mit. Es fehlen aber an der operierten Seite vollkommen die so charakteristischen, voneinander unabhängigen Zuckungen der einzelnen Zehen.
- 4 Uhr In rechte Aorta 2 ccm Guanidinlösung 1 : 100 injiziert.
- 4 Uhr 40 Min. Frosch auf Teller an den Füßen etwas trocken. Auf Teller unter Glasglocke in etwas Ringerlösung gelegt, Zuckungen sind noch immer vorhanden.
- 5 Uhr Tier abgehäutet. Elektrische Reizung des Ischiadicus auf der normalen Seite gibt noch gute Ausschläge (Curarinwirkung des Guanidins noch nicht maximal). Reizung auf der operierten Seite ohne Erfolg. Füße und Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Operierter Fuß und Gastrocnemius zeigen beim Einlegen kleine Zuckungen, die nach kurzer Zeit vorüber sind. Normaler Fuß und Gastrocnemius zeigen in Guanidinlösung wieder verstärkte Zuckungen, welche bald an Intensität verlieren.

Versuche an Sommerfröschen.

(Operiert am 26. IV. 10).

Versuch 18. 4. V. 10. 8 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 38 g. Elektrische Reizung des Ischiadicus ergibt beiderseits normale Werte.

- 11 Uhr Muskeln in Ringerlösung eingelegt.

- 11 Uhr 15 Min. Die Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Nach vier Minuten zuckt der Kopf beider Muskeln fast zu gleicher Zeit. Die Sehne etwas stärker. Zuckungen bald maximal.
- 11 Uhr 30 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Nach zwei Minuten beginnt der Fuß der operierten Seite zu zucken. Zuckungen nach vier Minuten kräftig. Nach fünf Minuten beginnt der normale Fuß zu zucken. Bald kräftig.

Versuch 19. 4. V. 10. 8 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männlich. 42 g. Tier das Zentralnervensystem zerstört. Herz freigelegt.

- 5 Uhr In rechte und linke Aorta je 1½ cem Guanidinlösung 1:100 injiziert. Bald zeigen sich Zuckungen auch an den Füßen. Schwimmhäute dehnen sich beiderseits. Gastrocnemius zuckt erst nur auf der operierten Seite. Später auch auf der normalen. Tier abgehäutet. Operierte Seite zeigt deutlich stärkere Zuckungen als normale Seite. Später gleichen sich die Verhältnisse aus. Operationswunde hat gutes Aussehen. Nervenstümpfe sind gut getrennt voneinander.

Versuch 20. 13. V. 10. 17 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 30 g. Elektrische Nervenreizung ergibt auf beiden Seiten fast dieselben Werte. Doch Zuckungen auf operierter Seite schwächer.

- 3 Uhr 30 Min. Füße und Gastrocnemien in Ringerlösung eingelegt.
- 4 Uhr Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Am normalen Muskel beginnen nach zweieinhalb Minuten Zuckungen, welche bald maximal werden. Am Muskel der operierten Seite beginnen nach zehn Minuten minimale Zuckungen in Serien, welche eine halbe Stunde andauern und sich später verlieren.
- 4 Uhr 20 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Nach drei Minuten beginnt der normale Fuß zu zucken. Bald kräftig. Nach fünf Minuten der Fuß der operierten Seite: Doch nur isolierte schwache Zuckungen der kleinen Zehe, die längere Zeit anhalten.

Versuch 21. 20. V. 10. 24 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 30 g. Tier normal. Hautschnitt klaffend. Muskulatur schwach gerötet. Elektrische Reizung des Nervenstumpfes ist erfolglos.

- 10 Uhr 40 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung (Temp. 21°) eingelegt.
- 11 Uhr 15 Min. Muskeln bisher in Ringerlösung ruhig. Nunmehr in Guanidinlösung 1:2000 die beiden Gastrocnemien übertragen. Normaler Gastrocnemius zuckt nach vier Minuten; bald kräftig, doch nicht maximal. Der andere zeigt keine Zuckungen.

- 11 Uhr 30 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Normaler Fuß zuckt nach zwei Minuten. Nach fünf Minuten kräftig, doch nicht maximal. Der andere Fuß zuckt nicht.
- 12 Uhr Gastrocnemius und Fuß der operierten Seite haben bisher in der Guanidinlösung keine Zuckungen gezeigt.

Versuch 22. 20. V. 10. 24 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 42 g. Tier normal. Gut beweglich. Hautwunde offen. Muskulatur hier circumscripte Röte. Herz freigelegt, nach Zerstörung des Zentralnervensystems.

Uhr 15 Min. In rechte und linke Aorta je 2 cem Guanidinlösung 1:100. Zuckungen beginnen an den Vorderbeinen, dann an Hinterbeinen. Am Hinterbein der operierten Seite zuckt nur die Oberschenkelmuskulatur. Bei starker Bewegung der Oberschenkelmuskulatur wird der Fuß ab und zu mitgerissen, doch isolierte Zuckungen der Fußmuskulatur treten auf der operierten Seite nicht auf. Dehnung der Schwimmhäute im Verlauf der Zuckungen des normalen Fußes bildet sich nur wenig aus. Zuckungen des Tieres treten noch nach zwei Stunden auf. Während dieser Versuchsdauer an operierter Seite weder in Unterschenkel noch Fuß isolierte Bewegungen beobachtet.

Versuch 23. 14. VI. 10. 49 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 32 g. Tier sehr lebhaft und kräftig. Wunde vollkommen verheilt. Elektrische Reizung des freigelegten Nervenstumpfes bleibt erfolglos.

- 3 Uhr 45 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung (Temp. 21°) eingelegt. Bleiben im Verlaufe einer Stunde vollkommen ruhig.
- 4 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 übertragen. Normaler Gastrocnemius zuckt nach zwei Minuten. Der andere bleibt dauernd ruhig.
- 5 Uhr Füße in Guanidinlösung eingelegt. Normaler Fuß zuckt nach zwei Minuten. Zuckungen bald maximal. Der andere zeigt keine Zuckungen.
- 5 Uhr 30 Min. Normaler Gastrocnemius und Fuß zucken noch in der Guanidinlösung. Die Muskeln der operierten Seite zeigen keine Zuckungen.

Versuch 24. 18. VII. 10. 83 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 35 g. Tier abgemagert, doch lebhaft. Die Nervenstümpfe sind durch dünne Brücke verbunden.

- 9 Uhr 45 Min. Füße und Gastrocnemien in Ringerlösung eingelegt. Hierin zeigen die Gastrocnemien nach dreiviertel Stunden einige schwache Zuckungen.
- 10 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 übertragen. Zuckungen im normalen Muskel beginnen nach eineinhalb

- Minuten. Im Muskel der operierten Seite beginnen nach vier Minuten Zuckungen, die ununterbrochen fort dauern und den Charakter von Guanidininzuckungen haben, nur weniger intensiv sind als am Muskel der normalen Seite.
- 10 Uhr 53 Min. Beide Gastrocnemien in eine Mischung von gleichen Teilen Guanidin 1:1000 und Calebassencurare (Gehalt fast 10 Proz. Curarin Boehm) 1:1000 übertragen.
- 11 Uhr Zuckungen beider Gastrocnemien stark vermindert.
- 11 Uhr 05 Min. Normaler Gastrocnemius zuckt in der Guanidin-Curarelösung noch fast ununterbrochen, aber schwach. Der andere Muskel ist ruhig.
- 11 Uhr 13 Min. Der normale Muskel zeigt immer noch ab und zu schwache Zuckungen. Der andere ist vollkommen ruhig.
- 11 Uhr 30 Min. Auch der normale Gastrocnemius zeigt in der Guanidin-Curaremischung keine Zuckungen mehr.
- 11 Uhr 45 Min. Die Füße lagen seither in Ringerlösung, in welcher derjenige der operierten Seite einzelne minimalste Bewegungen der Zehen ab und zu zeigte, während der normale Fuß vollkommen ruhig blieb. Füße in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Hierin zuckt der Fuß der normalen Seite nach zweieinhalb Minuten. Zuckungen bald maximal. Der andere Fuß zeigt abgesehen von den schwachen, schon in der Ringerlösung beobachteten Zuckungen, keine Beeinflussung durch die Guanidinlösung.

Versuch 25. 8. VIII. 10. 104 Tage nach der Operation. *Rana fusca*. Männl. 20 g. Tier normal. Gastrocnemius der operierten Seite dünner als der andere. Nervenstümpfe verwachsen. Elektrische Reizung des oben abgetrennten zentralen Nervenstumpfes ist ohne Erfolg.

- 3 Uhr 30 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung (Temp. 20°) eingelegt. Muskeln zucken zum Teil einige Male nach dem Einlegen in die Ringerlösung. Nach 15 Minuten sind alle vollkommen ruhig.
- 4 Uhr Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 übertragen. Nach drei Minuten zuckt der normale Gastrocnemius. Nach zehn Minuten der Muskel der operierten Seite. Zuckungen fast ununterbrochen, vom Charakter der Guanidininzuckungen.
- 4 Uhr 35 Min. Füße, die bisher in Ringerlösung sich ruhig verhielten, in Guanidinlösung übertragen. Nach zwei Minuten zuckt hierin der normale Fuß, nach zehn Minuten der andere. Doch wie Gastrocnemius der operierten Seite mit geringer Intensität.

Versuch 26. 8. VIII. 10. 104 Tage nach der Operation. 2 *Ranae fuscae*. 28 und 30 g. Beide Tiere kräftig und lebhaft. Nach Zerstörung des Zentralnervensystems wird das Herz freigelegt.

- 11 Uhr 10 Min. Tier von 30 g 2 cem Guanidinlösung 1:100 in die linke Aorta. Es zuckt der linke Arm, dann der rechte, dann

- Oberschenkel und der Fuß der normalen Seite. Füße über den Tellerrand gehängt. Operierter Fuß wird bei starken Zuckungen des Oberschenkels mitgerissen, zeigt aber keine selbständigen Zuckungen der einzelnen Zehen, welche am normalen Fuß zu einer Dehnung der Schwimmhäute führen.
- 11 Uhr 20 Min. Tier von 28 g injiziert. Verhält sich genau wie das andere.
- 11 Uhr 40 Min. Vorderbeine zucken nur noch wenig. Ebenso die Muskulatur der Oberschenkel, während die normalen Füße noch gut zucken.
- 12 Uhr Normale Füße zucken noch. Schwimmhäute gedehnt. Füße der operierten Seite vollkommen ruhig. Zehen nicht gespreizt.

Im Anschluß an diese Versuche an Grasfröschen seien gleich einige meiner Versuche an Kröten im Protokoll wiedergegeben.

Versuche an Kröten.

(Operiert am 27. IV. 10.)

Versuch 27. 4. V. 10. 7 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Weibl. 38 g. Tier normal. Elektrische Reizung beiderseits gleich wirksam.

- 4 Uhr 30 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. (Temp. 16°).
- 4 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Nach 2½ Minuten zuckt der Muskel der operierten Seite. Nach 4 Minuten der normale Muskel. Beide zeigen bald kräftige Zuckungen.
- 5 Uhr Füße in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Nach 3½ Minuten zuckt der Fuß der operierten Seite. Nach 5 Minuten der normale Fuß. Nach 10 Minuten zucken beide kräftig und ungefähr gleichstark.

Versuch 28. 13. V. 10. 16 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 26 g. Tier normal. Elektrische Reizung beiderseits ungefähr gleich wirksam.

- 5 Uhr Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt.
- 5 Uhr 30 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Nach 5 Minuten zuckt der normale Gastrocnemius. Zuckungen bald kräftig. Kurz darauf zuckt auch der Muskel der operierten Seite. Serie kleiner Zuckungen der Sehne, manchmal auch des Kopfes. Doch Zuckungen bleiben immer minimal und erfolgen serienweise.
- 6 Uhr 45 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Nach 4 Minuten zuckt der normale Fuß. Bald maximal. Nach 6 Minuten zuckt der Fuß der operierten Seite. Zuckungen erfolgen selten und bleiben andauernd minimal.

Versuch 29. 21. V. 10. 24 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Weibl. 42 g. Tier normal. Elektrische Reizung des Nervenstumpfes bleibt erfolglos.

10 Uhr 45 Min. Gastrocnemien und Füße in Guanidin 1 : 2000 eingelegt. Nach 3 Minuten beginnt normaler Fuß zu zucken. Nach 3 1/2 Minuten der normale Gastrocnemius. Zeigen beide nach 5—10 Minuten kräftige Zuckungen. Nach 10 Minuten bekommt der Gastrocnemius der operierten Seite kleine, ziemlich regelmäßig sich wiederholende Zuckungen der Sehne. Die Schläge erfolgen serienweise noch nach 3/4 Stunden. Am Fuß der operierten Seite keine Zuckungen beobachtet.

Versuch 30. 6. VI. 10. 40 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 32 g. Tier normal. Elektrische Reizung des Nervenstumpfes ist erfolglos.

10 Uhr 15 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. (Temp. 21°).

10 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 1000 eingelegt. Schon nach 1/2 Minute zuckt der normale Muskel. Von da ab fast ununterbrochen kräftige Zuckungen. Der Muskel der operierten Seite bleibt andauernd ruhig.

11 Uhr Füße in Guanidinlösung eingelegt. Nach 1 1/2 Minuten zuckt der normale Fuß. Der andere bekommt keine Zuckungen.

12 Uhr 45 Min. Normale Muskeln zeigen noch schwache Zuckungen. Muskeln der operierten Seite haben im Verlaufe der Beobachtungszeit nicht gezuckt.

Versuch 31. 16. VI. 10. 50 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 32 g. Tier normal. Wunde vollkommen verheilt. Elektrische Reizung des Nervenstammes ist erfolglos.

11 Uhr 10 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. (Temp. 19°). Hierin zeigt der Muskel der operierten Seite fast ununterbrochen kleine Schläge der Sehne, während der normale Muskel vollkommen ruhig ist. Füße beide ruhig.

11 Uhr 30 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach 4 Minuten zuckt der normale Muskel. Zuckungen erfolgen bald sehr kräftig und fast ohne Unterbrechung. Muskel der operierten Seite zuckt hier wie in der Ringerlösung. Zuckungen nicht deutlich verstärkt. Immer nur kleine Schläge der Sehnen. Keine Zuckungen des Muskelbauches.

11 Uhr 45 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Nach 4 Minuten zuckt der normale Fuß. Bald maximal. Der Fuß der operierten Seite bleibt ruhig.

Versuch 32. 6. VII. 10. 70 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 32 g. Tier mit offener Hautwunde. Muskulatur mit multiplen roten Flecken.

- 10 Uhr Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. (Temp. 17°). Hierin zeigt Gastrocnemius der operierten Seite rhythmische Zuckungen der Sehne. Normaler Gastrocnemius und Füße ruhig durch $\frac{3}{4}$ Stunden.
- 10 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:1000 eingelegt. Normaler Muskel zuckt nach 3 Minuten. Zuckungen bald maximal. Operierte Seite: Die Zuckungen erfolgen wie in der Ringerlösung serienweise und sind in der Guanidinlösung nicht verstärkt.
- 11 Uhr 15 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Der normale Fuß zeigt nach einigen Minuten maximale ununterbrochene Zuckungen. Der andere Fuß bleibt andauernd ruhig.
- 12 Uhr 15 Min. Normaler Gastrocnemius zuckt noch mit verringerter Intensität. Der andere zeigt immer noch von Zeit zu Zeit dieselben rhythmischen Zuckungen der Sehne. Der normale Fuß zuckt noch gut. Der operierte Fuß ist andauernd ruhig.

Versuch 33. 16. VII. 10. 80 Tage nach der Operation. 2 Bufo vulg. Männl. 17 g. Weibl. 45 g. Beide Tiere normal. Wunden gut verheilt. Nervenstümpfe nicht an die Arterie angelagert, wie bei den Temporarien. Durch keine Brücke verbunden. Muskulatur der Tiere von normaler Farbe.

- 9 Uhr 30 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung (Temp. 21°) eingelegt. Sowohl die Füße wie die Gastrocnemien der operierten Seite zeigen von Anfang an in der Ringerlösung Zuckungen. Am stärksten und ohne Unterbrechung der große Gastrocnemius; der kleine zuckt schwächer und mehr periodisch. Zuckungen der Gastrocnemien vor allem der Sehnen. Die Füße zucken nur schwach. Im Verlaufe der Beobachtungszeit von einer halben Stunde zucken die normalen Gastrocnemien und Füße in der Ringerlösung nicht.
- 10 Uhr 4 Gastrocnemien in Guanidinlösung übertragen. (Lösung 1:1000). Fast sofort beginnen die Zuckungen in den normalen Gastrocnemien und sind hier bald maximal. In den degenerierten Muskeln sind die Zuckungen wohl etwas verstärkt. Es zucken aber nur die Achillessehnen deutlich, die Muskelbäuche kaum.
- 10 Uhr 5 Min. Alle 4 Muskeln aus Guanidinlösung in eine Mischung von Guanidin 1:1000 + Curare 1:1000 übertragen.
- 10 Uhr 25 Min. Zuckungen der degenerierten Muskeln in der Lösung abgeschwächt. Normaler kleiner Gastrocnemius zuckt nur noch wenig, der große noch besser.
- 10 Uhr 35 Min. Normaler Gastrocnemius (klein) vollständig ruhig; der degenerierte Muskel desselben Tieres zeigt wie früher in der Ringerlösung noch die serienweisen Zuckungen der Sehne.

- 11 Uhr Normaler Gastrocnemius (groß) fast ruhig. Der degenerierte zeigt Schläge der Sehne, wie von Anfang an.
- 12 Uhr Normale Gastrocnemien in der Guanidin-Curaremischung schon lange vollkommen ruhig, während die Muskeln der operierten Seite noch ab und zu Serien kleiner Schläge der Sehne zeigen.
- Die Füße dieser Versuchstiere verhalten sich folgendermaßen. Diejenigen der normalen Seite zeigen nach einigen Minuten in der Guanidinlösung typische Zuckungen. Die Füße der operierten Seite, welche von Anfang an in der Ringerlösung schwache Bewegungen zeigten, verändern sich nicht in der Guanidinlösung.

Versuch 34. 8. VIII. 10. 103 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 18 g. Tier trägt. An Operationsstelle rote Geschwulst.

- 9 Uhr 30 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung. (Temp. 19°). Gastrocnemius der operierten Seite zuckt anfänglich serienweise, später fast ununterbrochen mit der Sehne. Der Fuß derselben Seite zeigt auch kleine Zuckungen. Muskeln der normalen Seite im Verlaufe von 30 Minuten vollkommen ruhig.
- 10 Uhr Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000. Der normale Muskel zuckt nach 12 Minuten schwach. Nach 20 Minuten besser. Der andere zeigt, wie in der Ringerlösung, fast ununterbrochen kleine Zuckungen der Sehne.
- 10 Uhr 25 Min. Füße in Guanidinlösung übertragen. Normaler Fuß zuckt nach 6 Minuten. Nach 10 Minuten ziemlich gut. Zuckungen des operierten Fußes nicht verstärkt.
- 11 Uhr 30 Min. Gastrocnemius und Fuß der normalen Seite zucken noch abgeschwächt. Gastrocnemius der operierten Seite zuckt noch ununterbrochen, wie früher in der Ringerlösung.

Versuch 35. 12. X. 10. 168 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 35 g. Tier lebhaft. Normal. Wurde zeitweise mit Mehlwürmern gefüttert. Nervenstümpfe nicht miteinander verwachsen.

- 10 Uhr 15 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. Hierin zeigt der Gastrocnemius der operierten Seite von Anfang an ziemlich kräftige Zuckungen von Sehne und Kopf. Der normale Muskel und die Füße verhalten sich andauernd ruhig.
- 10 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 übertragen. Nach 4 Minuten beginnt der normale Muskel zu zucken. Zuckungen nach 6 Minuten kräftig. Der Muskel der operierten Seite zeigt keine deutliche Verstärkung der Zuckungen.
- 11 Uhr Füße in Guanidinlösung eingelegt. Der normale zuckt nach 3 Minuten. Bald sind die Zuckungen maximal lebhaft geworden. Operierter Fuß zuckt nicht.

- 11 Uhr 10 Min. Gastrocnemien in Mischung von Guanidin 1:1000 + Curare 1:1000 übertragen.
- 12 Uhr Normaler Fuß zuckt in der Guanidinlösung noch lebhaft. Der andere hat von Anfang an bis jetzt Zuckungen gezeigt.
Der normale Gastrocnemius in der Guanidin-Curarelösung zuckt noch schwach, der Muskel der operierten Seite ist unverändert.
- 12 Uhr 10 Min. Der normale Gastrocnemius zuckt in der Guanidin-Curaremischung nicht mehr. Der Muskel der operierten Seite zuckt unverändert weiter, wie von Anfang an in der Ringerlösung.

Zu den hier wiedergegebenen an Grasfröschen und Kröten nach Durchschneidung des Nervus ischiadicus angestellten Versuchen ist folgendes zu bemerken:

Genau dasselbe gleichförmig wiederkehrende Resultat, wie die hier publizierten Versuche hatten auch alle meine andern. In keinem einzigen derselben wurde jemals ein abweichendes Verhalten beobachtet.

Die Resultate meiner Versuche an Grasfröschen und Kröten, welche sich vollständig mit denen meiner früheren Versuche an Wasserfröschen decken, sind nachstehende:

In der ersten Woche nach Exzision eines Ischiadicusstückes reagieren Füße und Gastrocnemien in Lösungen von salzsaurem Guanidin 1:2000 in normaler Weise. Die Muskeln der operierten Seite können sogar eine gesteigerte Reizbarkeit aufweisen und die Guanidinreizung früher und durch stärkere Zuckungen beantworten, als die normalen Muskeln. Im Verlauf der zweiten Woche nimmt die Reaktionsfähigkeit der Muskeln der operierten Seite auf Guanidinreizung ab. Bei einzelnen Tieren treten schon in dieser Zeit keine Zuckungen mehr auf, meist sind aber noch solche in verminderter Intensität festzustellen. Erst in der dritten Woche und später und zwar mehr oder weniger gleichzeitig mit dem Verlust der Reaktion auf elektrische Reizung, bildet auch das Ausbleiben von Zuckungen der Muskeln der operierten Seite in Guanidinlösungen die Regel. In dieser Hinsicht veranlassen mich meine neuen Versuche, meine frühere Auffassung etwas zu modifizieren. Ich hatte die schwachen rhythmischen Zuckungen, welche ich 16 Tage nach der Nervendurchschneidung (l. c. S. 36 und S. 38) beobachtet habe, schon für eine pathologische Erscheinung oder für zusammenhängend mit etwaiger Regeneration der Nervenenden gehalten. Beides dürfte nicht zutreffend sein. Die nach 16 Tagen beobachteten rhythmischen Zuckungen waren die letzten Reste

der Reaktion der degenerierenden Nervenenden auf die Guanidinreizung. Erst nach etwa drei Wochen war auch in jenen früheren Versuchen die Anspruchsfähigkeit der Unterschenkel- und Fußmuskulatur sowohl elektrischer Nervenreizung wie Guanidinreizung gegenüber vollkommen erloschen. Jedenfalls aber läßt sich die progressive Abnahme der Reaktionsfähigkeit der Muskeln nach Nervendurchschneidung früher feststellen durch Guanidinreizung derselben, als durch elektrische Reizung des Ischiadicusstumpfes. Genau verfolgen läßt sich diese Erscheinung am isolierten Gastrocnemius und Fuß, welche in die Lösungen eingelegt wurden, und zwar hier viel besser, als nach Injektion der Lösungen in die Aorta (Camis) am ganzen Frosche, an dem die Beobachtung kleiner Zuckungen und feiner Ausschläge der Muskeln der degenerierenden Seite durch die lebhaften Zuckungen der normalen Muskeln erschwert wird.

Zur Beobachtung des großen Unterschiedes in der Reaktion normaler Muskeln und solcher deren zugehöriger Nerv durchschnitten wurde gegenüber Guanidinlösungen empfiehlt sich für Grasfrösche als beste Zeit diejenige zwischen 25 und 50 Tagen. Vor dieser Zeit können von den degenerierenden Nervenenden noch rudimentäre Zuckungen ausgehen; nach derselben können von neuem Zuckungen auftreten. Es sei gleich bemerkt, daß die Erscheinung des Wiederauftretens von Zuckungen nach Nervendegeneration an Muskeln von Grasfröschen eine ganz unregelmäßige ist. Häufiger scheinen solche an Wasserfröschen, — soweit sich dies aus meinen wenigen Versuchen an diesen (l. c. S. 37) ersehen läßt, — wiederaufzutreten. Am regelmäßigsten konnte ich sie an Kröten beobachten.

Meine Versuche an Kröten habe ich weniger unternommen, um die Richtigkeit meiner früheren Beobachtungen an Wasserfröschen zu kontrollieren, als speziell um die interessante Erscheinung des Auftretens von Zuckungen nach Nervendegeneration weiter zu verfolgen. Kröten erschienen mir hierzu, nach einer Beobachtung von F. B. Hofmann¹⁾, besonders geeignet. Hofmann sah bei Kröten, etwa 100 Tage nach der Nervendurchschneidung, an den gelähmten Muskeln ein beständiges Muskelflimmern, das man sehr deutlich schon durch die Haut hindurch wahrnehmen konnte. An Fröschen hat er die gleiche Beobachtung nie machen können.

Ich habe dieses Muskelflimmern an meinen operierten Kröten nicht gesehen. Es ist aber sicher, daß die von mir beobachtete Er-

1) F. B. Hofmann. Nervenendorgan und Muskelfaser. Medizin. Klinik. 1909. Nr. 38, 39. Sonderabdruck S. 12.

scheinung des Auftretens von Muskelzuckungen in Ringerlösung namentlich am Gastrocnemius der operierten, nicht hingegen der normalen Seite, eine Vorstufe dieser von Hofmann beschriebenen intensiveren Zuckungen darstellt. Da ich diese bei Grasfröschen am wenigsten regelmäßig, bei Kröten aber fast immer nach Nervendegeneration auftreten sah, so dürfte die Erscheinung, wie schon Hofmann vermutet, mit dem Sarkoplasmagehalt der Muskeln zusammenhängen.

In meinen früheren Versuchen an Wasserfröschen mußte ich unentschieden lassen, ob die von mir längere Zeit nach der Nervendurchschneidung beobachteten Zuckungen der Muskeln in Guanididlösung „eine pathologische Reaktion der Muskelsubstanz“ darstellten oder ob dieselben auf eine „in der Peripherie einsetzende Regeneration“ zurückzuführen seien. Eine Entscheidung hierüber konnte ich in folgender Weise treffen.

Handelt es sich um eine pathologische Reaktion der Muskelsubstanz, so treten die Zuckungen des Muskels, wie mich meine neueren Versuche lehrten, nicht erst in der Guanididlösung, sondern schon in der Ringerlösung auf. Während der Muskel der normalen Seite sich in dieser vollkommen ruhig verhält, zeigt der degenerierende Muskel (Gastrocnemius) meist schon gleich beim Einlegen in die Ringerlösung gewöhnlich rhythmisch erfolgende Serien kleiner Zuckungen. Diese Zuckungen sind als pathologische dadurch charakterisiert, daß sie durch Guanidin nicht verstärkt andererseits durch Curarin nicht unterdrückt werden können.

Handelt es sich um, unabhängig von der pathologischen Reaktion, oder, wie meist der Fall, um gleichzeitig vorhandene Regeneration, so werden die Zuckungen beim Einlegen der Muskeln in Guanididlösung verstärkt. Verbringt man von hier in eine Guanidin-Curarinmischung, so verschwinden die durch Regeneration bedingten Zuckungen und nur die pathologischen Zuckungen des Muskels bleiben bestehen.

Wie erwähnt und wie aus den oben wiedergegebenen Versuchsprotokollen zu ersehen ist, konnten die pathologischen Zuckungen am häufigsten am Gastrocnemius der Kröte beobachtet werden. Hingegen sah ich an Krötenmuskeln meist keine Verstärkung dieser Zuckungen, welche schon in der Ringerlösung am entnervten Muskel auftraten, in Guanididlösungen. Regeneration der motorischen Nerven war also hier nicht festzustellen und dieser Beobachtung entsprach auch die andere, daß die Nervenstümpfe des Ischiadicus bei den Kröten sich nicht wieder, wie bei den Fröschen, an die Arterie anlegten und untereinander durch eine Brücke in Verbindung traten. Auch bei Grasfröschen konnte ich durchaus nicht regelmäßig, sondern nur ausnahmsweise charakteristische,

durch Curarin zu unterdrückende Zuckungen in den Guanidinlösungen in diesem Stadium beobachten. Nach meinen früheren Erfahrungen dürften sich junge lebhaftere Wasserfrösche zur Verfolgung der Nervenregeneration und des damit verbundenen Wiederauftretens der Guanidinreaktion besser als Grasfrösche eignen.

Entgegen den unverständlichen Angaben von Camis wird durch meine Versuche an Grasfröschen und Kröten, in Übereinstimmung mit meinen früheren Versuchen an Wasserfröschen, klar und eindeutig gezeigt, daß Gastrocnemien und Fußmuskeln nach Degeneration des Nervus ischiadicus nicht mehr auf Guanidinapplikation reagieren. Der Angriffsort der peripher erregenden Guanidinwirkung ist darum das **motorische** nach Nervendurchschneidung degenerierende **Nervenende**.

Nachdem die operierten Tiere einen Zeitraum durchlaufen haben, in welchem Guanidineinwirkung auf die Muskeln der operierten Seite vollkommen erfolglos bleibt, kann weiterhin die Guanidinreizung der Muskeln wieder mehr oder weniger wirksam werden. Diese erneute Reaktionsfähigkeit ist entweder zurückzuführen auf **Nervenregeneration** oder sie stellt eine **pathologische Erscheinung** des degenerierenden Muskels dar. In letzterem Falle — namentlich an Kröten beobachtet — treten die Zuckungen der Muskeln der operierten Seite schon beim Einlegen in Ringerlösung auf, während die Kontrollmuskeln der normalen Seite sich in dieser ruhig verhalten. Diese pathologischen Zuckungen lassen sich als solche dadurch kennzeichnen, daß sie durch Guanidin nicht verstärkt und durch Curarin nicht unterdrückt werden, im Gegensatz zu den nur an Fröschen beobachteten, durch Nervenregeneration bedingten Zuckungen.
