

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Innervation und Chemismus der quergestreiften Muskeln.

I. Mitteilung¹⁾.

Über den Kreatingehalt der Skelettmuskeln bei der Enthirnungsstarre und anderen Formen von Hyperinnervation.

Von

J. G. Dusser de Barenne und D. G. Cohen Tervaert.

(Aus dem Physiologischen Laboratorium der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. März 1922.)

Einleitung.

Die Untersuchungen von *Boeke*²⁾ haben dargetan, daß die quergestreiften Körpermuskeln außer von den gewöhnlichen cerebrospinalen motorischen Nervenfasern und Endplatten noch innerviert werden von dünnen, marklosen Nervenfasern und Endplatten. Die experimentell-anatomischen Untersuchungen von *Boeke* und dem einen von uns³⁾ sowie von *Agduhr*⁴⁾ haben bewiesen, was allerdings schon aus *Boekes* Angaben wahrscheinlich war, daß diese zweite, „akzessorische“ Innervation eine *autonome* ist; für die Intercoastal- und Extremitätenmuskeln ist durch diese Untersuchungen sichergestellt, daß die akzessorischen Nervenfasern und Endplatten dieser Muskeln *postganglionäre* Neurone sind, deren Perikarya (Ganglienzellkörper) im Grenzstrang des Sympathicus liegen.

Nach Durchschneidung der vorderen Wurzeln und Exstirpation der korrespondierenden Spinalganglien und nach Degeneration aller cerebrospinalen motorischen und sensiblen Apparate findet man in den betreffenden Nerven und Mus-

¹⁾ Der Inhalt der ersten 2 Mitteilungen dieser Reihe wurde mitgeteilt in der Sitzung der Sektion für Medizin des XVIII. „Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres“ zu Utrecht am 1. April 1921; siehe die Verhandlungen dieses Kongresses, 1921, S. 130. (Harlem, Kleijnenberg.)

²⁾ Für die betreffende Literatur sei hingewiesen auf: Nervenregeneration und verwandte Innervationsprobleme von *J. Boeke*, *Ergebn. d. Physiol.* **19**, 448. 1921.

³⁾ *J. Boeke* und *J. G. Dusser de Barenne*, The sympathetic innervation of the cross-striated muscle fibres of vertebrates. *Proc. roy. Acad. of Amsterdam* **21**, 1227. 1919.

⁴⁾ *E. Agduhr*, Are the cross-striated muscle fibres of the extremities also innervated sympathetically? *Proc. roy. Acad. Amsterdam* **21**, 1231. 1919.

keln die *Boekeschen* akzessorischen Nervenfasern und Endplatten in „Reinkultur“ erhalten¹⁾).

Die akzessorischen nervösen Apparate der genannten Muskeln sind somit *zentrifugalleitende* Apparate. Welche ist ihre Funktion? ist die noch immer nicht gelöste Frage. Während der letzten 2 Jahre haben wir uns wieder eingehend mit dieser Frage beschäftigt.

Der Ansicht *de Boers*²⁾, nach der der Tonus der quergestreiften Muskeln vom autonomen Nervensystem beherrscht sein sollte, können wir auch bei weiterer experimenteller Erfahrung nicht beistimmen.

Bei unseren zahlreichen Exstirpationen des Bauchstranges am Warmbluter der letzten Jahre, die alle fast ohne einen Tropfen Blut zu verlieren, sehr glatt verliefen, haben wir fast niemals, auch nicht im akuten Versuch, die geringste Spur einer Tonusabnahme in den Muskeln der betreffenden Hinterpfote auffinden können. Aus diesem Versuchsergebnisse geht hervor, daß die *Fortnahme des Sympathicus in vielen Fällen nicht von einer merkbaren Abnahme des Muskeltonus befolgt zu sein braucht*; daß in einzelnen Versuchen eine ganz leichte Abnahme sich wohl beobachten läßt, kann u. E. gegenüber das positive Ergebnis, das ungeschwächt Erhaltenbleiben des Muskeltonus nach dem speziell darauf gerichteten Eingriff, nicht ins Feld geführt werden.

Wie die in einigen Versuchen, auch beim Frosch zu beobachtende ganz leichte initiale Hypotonie zu erklären sei, ist auch jetzt noch eine ungelöste Frage. Es sei für die Diskussion derselben auf die Mitteilung von *Dusser de Barenne* in *Pflügers Archiv* **166**, S. 145, 161 ff., 1916, verwiesen. Wir sind noch immer nicht überzeugt, daß die Lösung dieser Frage in der Annahme *Langelaans* (*Brain* **38**, 1915, S. 235), nach der diese Hypotonie eben den vom sympathischen System beherrschten „plastischen“ Tonus representieren soll, während sein „contractiler“ Tonus über die motorischen Nervenfasern ablaufen sollte, zu finden ist. Es lassen sich gegen die *Langelaansche* Auffassung mehrere experimentelle Tatsachen anführen (s. die zitierte Mitteilung von *Dusser de Barenne* aus 1916, S. 164 u. 165).

Nach diesen weiteren experimentellen Erfahrungen am Warmbluter, wonach, wie gesagt, auch diese ganz leichte initiale Hypotonie in der übergroßen Mehrzahl der Fälle nicht auftritt, also nicht als ein *gesetzmäßig* eintretendes Phänomen nach Sympathicusexstirpation zu betrachten ist, können wir bis auf weiteres, d. h. bis nähere experimentelle Ergebnisse uns eines anderen belehren, nur als unsere Meinung aussprechen, daß der Muskeltonus, so wie er sich in dem Widerstand der Muskeln

¹⁾ Ob in den Extremitätenmuskeln auch noch autonome nervöse Apparate anderer Herkunft vorhanden sind, ist zur Zeit Gegenstand einer experimentell-anatomischen Untersuchung von Prof. *Boeke* und einem von uns (*D. de B.*).

²⁾ *S. de Boer*, *Zeitschr. f. Biol.* **65**, 239. 1915.

gegen Dehnung kundgibt, *nicht vom sympathischen Nervensystem beherrscht ist.*

Nachdrücklich wollen wir hier noch hervorheben, daß, wie auch die Frage nach der initialen Hypotonie gelöst werden mag, folgendes feststeht. Die in einigen Versuchen zu beobachtende Tonusabnahme ist eine ganz geringe; es handelt sich also dann nur um eine ganz leichte *Hypotonie*. Von einer *Atonie*, d. h. von einem *totalen* Tonusverlust nach Sympathicusexstirpation, wie *de Boer* behauptet hat, ist nicht die Rede.

Wer in dieser Hinsicht ein für allemal überzeugt werden will, mache nur den Versuch, der schon in Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 1916 auf S. 149 beschrieben und für den Frosch auf S. 150 abgebildet ist. Besonders am Warmbluter ist er sehr instruktiv. Bei einer Katze exstirpiere man auf einer Seite den ganzen Bauchgrenzstrang und überzeuge sich, daß nach diesem Eingriff man entweder keinen Tonusunterschied zwischen linker und rechter Hinterpfote oder in einzelnen Versuchen eine ganz leichte Hypotonie (initiale Hypotonie *D. de B.s*) auffindet. Dann werden auf der der Grenzstrangexstirpation gegenüberliegenden Seite die Hinterwurzeln der betreffenden Hinterpfote durchtrennt. Daraus resultiert in der ersten Zeit nach dem Eingriff eine totale Erschlaffung dieser Extremität (*Brondgeestsche Atonie*). Der Unterschied zwischen beiden Hinterpfoten ist jetzt enorm.

Wo die akzessorischen autonomen Apparate *Boekes*, deren zentrifugale Leitungsrichtung jetzt somit sichergestellt ist, unseres Erachtens an dem Zustandekommen des Muskeltonus als mechanisches Phänomen nicht beteiligt sind, lag es auf der Hand zu denken, daß sie vielleicht zu den chemischen Prozessen im Muskel in Beziehung stehen, und dies um so mehr, als schon einige Angaben in der Literatur sich vorfinden, die in dieser Richtung hinweisen. Es ist z. B. von *Mansfeld* und *Lukasz*¹⁾ angegeben worden, daß die respiratorischen Prozesse im Muskel unter autonomen Einfluß stehen sollten, eine Angabe, die allerdings in allerletzter Zeit von *Nakamura*²⁾ im Laboratorium *Langleys* bestritten wurde; weiter haben *Jansma*³⁾ und *Riesser*⁴⁾, fußend auf die Untersuchungen von *Pekelharing*⁵⁾ und seinen Schülern (*van Hoogenhuijze*, *Verploegh*,

¹⁾ *G. Mansfeld* und *A. Lukasz*, Untersuchungen über den chemischen Muskeltonus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, 467. 1915.

²⁾ *H. Nakamura*, The oxygen use of muscle and the effect of sympathetic nerves on it. Journ. of physiol. **55**, 100. 1921.

³⁾ *J. Jansma*, Untersuchungen über den Tonus und über die Leichenstarre der quergestreiften Muskeln. Zeitschr. f. Biol. **65**, 365. 1915.

⁴⁾ *O. Riesser*, Über Tonus und Kreatingehalt der Muskeln in ihren Beziehungen zu Wärmeregulation und zentral sympathischer Erregung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **80**, 183. 1916/1917.

⁵⁾ *C. A. Pekelharing* und *C. J. C. van Hoogenhuijze*, Die Bildung des Kreatins im Muskel beim Tonus und bei der Starre. Onderzoekingen Physiologisch Lab. der Universiteit Utrecht. V. Reeks, XI, 1910, S. 1; auch in Zeitschr. f. physiol. Chemie **64**, 262. 1910. — *C. A. Pekelharing* (und *J. Harkink*), Die Kreatinausscheidung beim Menschen unter dem Einfluß von Muskeltonus. Onderzoek. Physiol. Lab. Utrecht V, XII, 1911, S. 30; auch in Zeitschr. f. physiol. Chemie, **75**, 207. 1911.

Harkink) angegeben, daß der Kreatinchemismus in den quergestreiften Muskeln vom sympathischen Nervensystem beeinflußt werde.

Wir müssen hier auf die Hauptergebnisse der Untersuchungen von *Pekelharing* und seinen Mitarbeitern eingehen, weil diese Mitteilung sich gerade mit den darin behandelten Problemen beschäftigt.

Pekelharing und *van Hoogenhuijze* haben angegeben, daß der Kreatingehalt der quergestreiften Muskeln bei der gewöhnlichen, schnellen Kontraktion unverändert bleibt, bei der „tonischen“ Kontraktion eine Vermehrung zeigt. Hieraus schließen die Autoren, daß es sich bei diesen beiden Arten der Muskelkontraktion um zwei wesensverschiedene Prozesse handle. Sie gründen diese Ansicht auf folgende experimentelle Ergebnisse. Während der Gehalt an Kreatin bei rhythmischen Kontraktionen des Muskels durch indirekte Reizung, also vom Nerven aus, hervorgerufen, keine Änderung erfährt, fanden sie daß eine deutliche Kreatinvermehrung eintritt, wenn der Muskel während der rhythmischen indirekten Reizung vergiftet wird mit „tonus“steigernden Stoffen, wie Coffein, Nicotin, Veratrin, CaCl_2 . In Lösungen dieser Substanzen eingehängt, wird der gereizte Muskel starr, gerät er in „Tonus“, ohne diese Substanzen nicht. Im „Tonus“ spielen sich also nach *Pekelharing* offenbar andere chemische Prozesse im Muskel ab als bei der gewöhnlichen Kontraktion. *Pekelharing* bringt noch weitere Beweise für diese Ansicht bei. In Versuchen mit *Harkink* hat er beim Menschen, wo sich das Muskelkreatin nicht direkt experimentell bestimmen läßt, das Kreatinin im Harn bestimmt und gefunden, daß dasselbe nach angestrengtem Spazieren nicht zunimmt, während eine deutliche Vermehrung auftritt, wenn die Versuchsperson während längerer Zeit in strammer Haltung gestanden hatte. Weiter soll bei einer anderen Form der „tonischen“ Muskelkontraktion, nämlich bei der Enthirnungsstarre *Sheringtons*, nach *Pekelharing* und *van Hoogenhuijze* eine deutliche Vermehrung des Muskelkreatins auftreten. Bei der decerebrierten Katze, wobei die Hinterwurzeln einer Vorderpfote durchschnitten waren und somit in dieser Extremität die Enthirnungsstarre weniger ausgesprochen war als in der kontralateralen Vorderpfote, fanden die Autoren im Triceps der schlafferen Pfote weniger Kreatin als im Triceps des anderen Vorderbeines, das sich während der ganzen Dauer des Versuches in Enthirnungsstarre befunden hatte.

Das sind die hauptsächlichsten Angaben in der Literatur, die uns veranlaßten, in erster Linie den evtl. Einfluß der akzessorischen autonomen Muskelapparate auf den Kreatingehalt der Muskeln zu untersuchen. Dazu haben wir in mehreren Versuchsreihen die gewöhnliche motorische bzw. die autonome Innervation der Muskeln isoliert ausgeschaltet und den Einfluß dieser Eingriffe allein oder kombiniert mit verschiedenen Formen von Hyperinnervation auf den Kreatingehalt der

Muskeln untersucht. Als verschiedene Hyperinnervationen haben wir benutzt einerseits die Enthirnungsstarre als *kontinuierliche* Hyperinnervation, andererseits langedauernde Reflexversuche am Tier mit in der Höhe von C. I durchtrenntem Rückenmarke (geköpftes Präparat nach *Sherrington*) bzw. längeres Laufen des Tieres in einer Trittmühle als *phasische* Hyperinnervationen¹⁾.

Diese erste Mitteilung beschäftigt sich mit dem Einfluß der Enthirnungsstarre und der phasischen Innervation auf den Kreatingehalt der Muskeln; in der zweiten Mitteilung dieser Reihe werden wir dann unsere Versuchsergebnisse über den Einfluß der autonomen nervösen Apparate auf den Kreatingehalt der Muskeln bringen. Diesen beiden ersten Mitteilungen liegen 76 Versuche zugrunde, 5 davon sind am Hunde, alle 71 übrigen an der Katze gemacht worden²⁾. Das Muskelkreatin wird hier überall in Promille Gesamtkreatinin angegeben werden. Alle Kreatininbestimmungen sind von *Cohen Tervaert* im Laboratorium für Physiologische Chemie der hiesigen Universität, der operative Teil der Experimente ist von *Dusser de Barenne* ausgeführt.

Methodische Bemerkungen.

Die Bestimmung des Gesamtkreatinins der Muskeln geschah in den ersten 55 Versuchen mit der auch von *Pekelharing*³⁾ angewandten Methode, in den letzten 21 Versuchen nach *Folins*⁴⁾ einfacherer Methodik. Von jedem Muskelextrakt wurden immer 2 Bestimmungen gemacht.

Bei den Vorarbeiten, um sich in der Technik einzüben, ergaben sich verschiedene Schwierigkeiten, die allmählich beseitigt wurden, und die wir an dieser Stelle kurz besprechen möchten. *Pekelharing's* Methode ist folgende.

Der zerkleinerte und gewogene Muskel wird im Wasserbade mit Salzsäure von 1% gekocht, bis er zerfallen ist, die Flüssigkeit dann zur Enteiweißung bei fast neutraler Reaktion nochmals gekocht, nach Erkalten gemessen und filtriert. Vom Filtrat wird eine bekannte Menge auf dem Wasserbade eingeeengt, bis zu einer vermutlichen Kreatinkonzentration von etwa 1‰ und von dieser Flüssigkeit Portionen von 10 ccm mit 20 ccm norm. Salzsäure im Autoklav 30 Minuten lang auf etwa 115° erhitzt. Nach Abkühlung wird die zur Neutralisation nach vorheriger Bestimmung ausreichende Menge sehr starker Natronlauge zugegeben und zu jeder Portion 15 ccm gesättigter Pikrinsäure und 5 ccm Natronlauge von 10% zugesetzt und 5 Minuten später aufgefüllt bis 500 ccm. Die Intensität der

¹⁾ Wir werden uns auch weiter dieser nichts präjudizierenden Nomenklatur bedienen und nicht des Ausdruckes „tonische“ Innervation.

²⁾ Die ersten 17 Versuche sind im Pharmakologischen Institut der hiesigen Universität ausgeführt; wir möchten auch hier Herrn Prof. *Magnus* für sein Interesse an unserer Arbeit bestens danken.

³⁾ *C. A. Pekelharing* und *van Hoogenhuijze*, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **64**, 262. 1909.

⁴⁾ *O. Folin*, Journ. of biolog. Chem. **17**, 480. 1914.

entstandenen Farbe wird dann im Kolorimeter in der üblichen Weise gemessen durch Vergleichung mit einer $\frac{1}{2}$ norm. Kaliumbichromatlösung.

Folins Methode ist folgende:

Der gewogene Muskel (5—10 g) wird im Autoklav bei 130—135° C mit $\frac{1}{2}$ norm. H_2SO_4 während einer halben Stunde erhitzt. Nach Abkühlung wird aufgefüllt bis auf 200—250 ccm (Aq. destill.), sodann wird filtriert. Es werden dann Portionen von 10 ccm Filtrat mittels Natronlauge von 10% (Phenolphthalein) titriert. Sodann werden neue Portionen des Filtrats mit der gefundenen Menge Natronlauge neutralisiert und zu jeder Portion noch 1,5 ccm dieser Natronlauge in Überschuß zugesetzt. Dann werden je 20 ccm gesättigter Pikrinsäure zu den Portionen hinzugesetzt und nach Entwicklung der Farbe mit Wasser aufgefüllt bis auf 100 ccm und dann colorimetrisch das Gesamtkreatinin bestimmt. Mit dieser einfacheren Methode werden auch sehr gute Resultate erhalten, wie wir noch zeigen werden.

Beim Gebrauch des Autoklavs haben wir, gleich wie *Pekelharing*, darauf geachtet, daß das Volum der Flüssigkeit in den Erlenmeyerkolben sich so wenig wie möglich ändern konnte. Die Kolben wurden mit passenden Bechergläsern bedeckt. Nach Ablauf der für die Erhitzung bestimmten Zeit wurde die Gasflamme abgeschlossen und sogleich der Dampfahh geöffnet, bis die Temperatur resp. der Druck bis auf 100° resp. 0 Atmosphären abgefallen waren. Dann wurde der Autoklav geöffnet.

In Übereinstimmung mit dem, was *Folin* darüber sagt, braucht man keineswegs Kreatinverlust zu befürchten, wenn man einige Grade höher als 115° erhitzt. Dies ergibt sich aus folgender Tabelle.

Einfluß der Temperatur auf gleiche Mengen Kreatin in Salzsäure.

Temperatur	Gefundene mg Kreatinin
114—116°	6,11
	6,14
129—132°	6,17
	6,15

Nach Zusetzen der Pikrinsäure und der Lauge wartet man 5—10 Minuten zur Entwicklung der Farbe und füllt bis auf 500 ccm auf. Wir wählten dabei immer eine Wartezeit von 10 Minuten.

Die Reaktionstemperatur. Auch die Temperatur, bei der sich die Farbe entwickelt, beeinflusst deren Stärke; untenstehende Tabelle zeigt diesen Einfluß. Die darin angegebenen Werte wurden dadurch gewonnen, daß drei gleiche Portionen von 30 ccm bei verschiedenen Temperaturen 10 Minuten lang mit Pikrinsäure und Lauge behandelt wurden; sodann wurde mit Wasser aufgefüllt. Die Intensität der Farbe ist in mg Kreatinin angegeben.

Einfluß der Reaktionstemperatur.

Temperatur	mg Kreatinin
12°	8,1
20°	8,5
26°	8,9

Die Temperatur des Wassers, mit dem aufgefüllt wird. Schon *Pekelharing* erkannte die Notwendigkeit, zum Auffüllen Wasser von Zimmertemperatur zu benutzen. Nun ist aber die Zimmertemperatur sehr schwankend; ist sie niedrig, so nimmt man innerhalb der ersten Minuten nach der Auffüllung noch eine Zunahme der Färbung wahr, während das bei höheren Temperaturen des Wassers nicht der Fall ist. Bei Anwendung zu kalten Wassers ergeben sich, bei Ablesung innerhalb der ersten Minuten, unzuverlässige Werte. Man muß daher stets Wasser

von gleicher und nicht zu niedriger Temperatur nehmen. In Abb. 1 sind diese Verhältnisse veranschaulicht. Harn und Wasser, in gleichen Portionen zu 30 ccm,

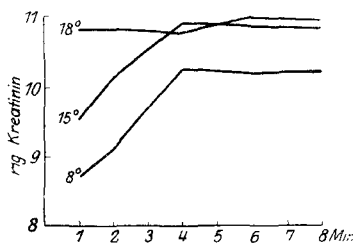


Abb. 1. Einfluß der Temperatur des Wassers, mit dem aufgefüllt wird.

welche unter den im obigen beschriebenen Bedingungen mit Pikrinsäure und Lauge behandelt worden waren, wurden mit Wasser von verschiedener Temperatur aufgefüllt; die Intensität der Farbe ist wiederum in mg Kreatinin ausgedrückt. Am zweckmäßigsten ist also die Anwendung einer Wassertemperatur von 18°.

Zur Prüfung der Fehlergrenze für das Verfahren nach *Pekelharing* wurden mehrere Doppelbestimmungen an Muskelfleisch ausgeführt, deren Zahlen aus untenstehender Tabelle hervorgehen.

Doppelbestimmungen an Muskelfleisch.

	Totalkreatinin in ‰		Differenz in ‰ des Mittelwertes (Versuchsfehler)
1.	4,098	4,097	0,024
2.	3,400	3,383	0,501
3.	2,766	2,875	3,864
4.	3,917	3,935	0,459
5.	4,687	4,512	3,804
6.	3,616	3,727	3,023
7.	2,272	2,273	0,044
8.	4,410	4,957	0,181

[in Versuch 8. war 0,555 mg Kreatin (als Kreatin) pro g Muskel zugefügt.]

Aus obiger Versuchsreihe ergibt sich eine mittlere Differenz einer Doppelbestimmung von 1,5% des Mittelwertes. Zur Prüfung der Fehlergrenze von *Folin's* Verfahren wurde auch hierfür eine Doppelbestimmung an Muskelfleisch ausgeführt, die für die eine Portion 3,579‰, für die andere 3,497‰ ergab. Weiter wurde eine Bestimmung gemacht unter Zusatz einer bekannten Kreatinmenge. In der ersten Portion fanden wir 3,358‰, in der zweiten, zu der 0,490‰ Kreatin zugesetzt worden war, 3,813‰. Daß tatsächlich die Leistungen auch dieser Methodik sehr gute genannt werden dürfen, zeigte sich in einer Bestimmung, wo das Totalkreatinin von den Tricepsmuskeln der beiden Vorderpfoten einer normalen Katze bestimmt wurde. Für den rechten Triceps fand sich ein Betrag von 3,562‰, für den linken Triceps ein solcher von 3,537‰, d. i. eine Differenz von nur 0,7% des Mittelwertes der beiden Kreatininzahlen.

*Rose*¹⁾ hat angegeben, daß bei den Kreatinbestimmungen im Harn die Werte sich bei Anwesenheit von Dextrose ändern. Es dürfte also bei Erhitzung mit Säure aus der Dextrose eine Substanz entstehen, welche Pikrinsäure in der Kälte reduziert. Da Muskeln immer Glykogen enthalten, so war es angezeigt, zu prüfen, ob dieser Faktor auch bei Muskelextrakten eine Rolle spielt. Wir nahmen dafür zwei Extrakte von bekanntem totalem Kreatiningehalt und setzten vor der Erhitzung zum einen eine Menge Glykogen, zum anderen eine Menge Glykose, entsprechend dem ungefähren Gehalt des Muskels an Glykogen. Es zeigte sich, daß durch die Zusätze keine Änderung der ursprünglichen totalen Kreatininmenge aufgetreten war.

¹⁾ W. C. Rose, Journ. of Biolog. Chem. 12, 73. 1912.

Einfluß von Zusatz von Glykogen und Glykose auf das Totalkreatinin.

Ursprüngliche Werte	3,880 ⁰ / ₁₀₀	4,014 ⁰ / ₁₀₀
Gefunden nach Zusatz von 1,49% Glykose	3,917 ⁰ / ₁₀₀	
Gefunden nach Zusatz von 1,02% Glykogen . . .		4,005 ⁰ / ₁₀₀

Aus diesen Zahlen geht außerdem nochmals die Genauigkeit unserer Kreatininbestimmungen hervor.

Ergebnisse.**Versuchsreihe I¹⁾.**

In dieser Versuchsreihe wurde die cerebrospinale, motorische Innervation für den Gastrocnemius einer Hinterpfote isoliert, d. h. ohne Störung der autonomen Innervation des betreffenden Muskels, ausgeschaltet. Dies wird für einen großen Teil der Muskeln der Hinterpfote, unter anderem auch für den Gastrocnemius erreicht, wenn man die vorderen Wurzeln caudal von Lumbalis IV (durchschnittlich die letzte vordere Wurzel, die präganglionären sympathischen Fasern führt) durchtrennt. Hierauf wurden die Tiere dieser Reihe enthirnt und nach der Decerebrierung einige Stunden am Leben erhalten. In diesen Versuchen war also fast die ganze Muskulatur einer Hinterpfote, jedenfalls der betreffende Streckmuskel, gelähmt, während die andere hintere Extremität sich während mehrerer Stunden in Enthirnungsstarre befand. In einigen Versuchen wurden beiderseits die Gefäße der Hinterpfoten unterbunden, ohne daß diese Maßnahme sich aber von Einfluß auf das Resultat gezeigt hat. Als Beispiel sei das Protokoll eines dieser Versuche angeführt.

Versuch XXVI. 4. XI. 1920.

Katze. Äthernarkose. Trachealkanüle. künstliche Atmung. Vagi durchschnitten. Carotiden abgebunden. A. und V. femoralis beiderseits abgebunden. *Rechts* vordere Rückenmarkswurzeln caudal von Lumbalis IV durchtrennt. Enthirnung um 11^h 55' a. m. Äther abgestellt. Künstliche Erwärmung des Tieres. Kopf gerade²⁾. 12^h 5' Sehr gute Enthirnungsstarre in beiden Vorderpfoten und in der linken Hinterpfote. Rechte Hinterpfote sehr schlaff.

Winkel am *linken* Sprunggelenk (bei gestrecktem Kniegelenk) etwa 140°,

Winkel am *rechten* Sprunggelenk (bei gestrecktem Kniegelenk) etwa 90°.

3^h 55'. Winkel am *linken* Sprunggelenk (gestrecktes Knie) etwa 170°,

Winkel am *rechten* Sprunggelenk (gestrecktes Knie) etwa 100°.

4^h. Tier durch Herzstich getötet. Versuchsdauer (d. h. Zeit nach der Enthirnung) 4 Stunden. Sektion: Vordere Wurzeln rechts durchschnitten von Lum-

¹⁾ Die Numerierung der Versuchsreihen ist nicht die chronologische, sondern eine durch publikatorische Zwecke bedingte.

²⁾ In allen Versuchen, wo das nötig war, wurde dafür Sorge getragen, daß der Kopf des Tieres sich in symmetrischer Stellung zum Rumpf während der ganzen Versuchsdauer befand, damit eventuelle Differenzen durch Einfluß von tonischen Reflexen (*Magnus* und *de Kleijn*) auf die chemischen Prozesse in den Muskeln vorgebeugt wurden. In allen betreffenden Protokollen wird diese Maßregel durch die Bezeichnung „Kopf gerade“ angeführt werden.

balis V, VI, VII, Sacralis I und II. Das Tier hat 13 rippentragende Wirbel und 7 Lendenwirbel.

Kreatiningehalt des rechten Gastrocnemius: 4,778⁰/₁₀₀,

Kreatiningehalt des linken Gastrocnemius: 4,767⁰/₁₀₀.

Differenz: 0,011⁰/₁₀₀; d. h. also praktisch 0.

Das Ergebnis der 6 Versuche dieser Reihe geht aus untenstehender graphischer Darstellung (Abb. 2) hervor. Man sieht daraus, daß in 2 Versuchen ein Unterschied im Kreatiningehalt des linken und rechten Gastrocnemius gefunden wurde, der außerhalb der mittleren Differenz,

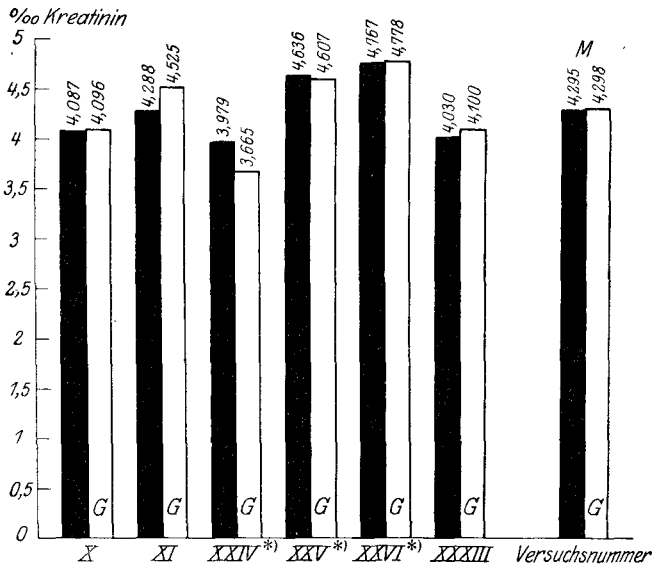


Abb. 2. Graphische Darstellung der Versuchsreihe I. (Einseitige Ausschaltung der motorischen Innervation des Gastrocnemius bei intakter sympathischer Innervation kombiniert mit Enthirnung). Mit schwarz ist der Kreatiningehalt der während mehrerer Stunden in Enthirnungsstarre verbliebenen Gastrocnemii angegeben, mit G der Kreatiningehalt der motorisch gelähmten gegenseitigen Gastrocnemii wiedergegeben. In den mit * angeführten Versuchen wurden im Anfang des Experimentes beiderseits die Art. und V. femoralis unterbunden.

aber in entgegengesetzter Richtung lag; in den 4 übrigen Versuchen dieser Reihe war der Unterschied zwischen den linken und rechten Wadenmuskeln weit innerhalb der mittleren Differenz liegend. Wenn man die gefundenen Zahlen mittelt (Spalte 7 [M] der Graphik), dann ergibt sich, daß *die Muskeln die während einigen Stunden sich in Enthirnungsstarre befunden haben, denselben Kreatiningehalt aufweisen als die, die während derselben Zeit motorisch gelähmt waren.*

Aus diesem Ergebnis geht hervor, daß unter diesen Umständen eine Vermehrung des Kreatingehaltes der starren Muskeln gegenüber den der schlaffen (motorisch gelähmten) Muskeln sich nicht zeigt. Es

wäre aber möglich, daß der Kreatingehalt nicht von den cerebrospinalen, motorischen Nervenfasern beeinflußt wird, sondern von den autonomen, zentrifugalen, „akzessorischen“ Apparaten, und daß, weil diese in diesen Versuchen auf beiden Seiten ungeschädigt erhalten waren, der Kreatingehalt der Muskeln beider Beine nach der Enthirnung in die Höhe gegangen wäre. Allerdings müßte man sich dann vorstellen, daß die Kreatinvermehrung im Muskel nach Enthirnung auftritt, sowohl wenn der Muskel starr wird als wenn er, infolge peripherischer, motorischer Lähmung, schlaff geblieben ist.

Wir haben daher diese Frage noch auf eine andere Weise zu beantworten versucht; es ist dies möglich, indem man den Gastrocnemius oder einen anderen Streckmuskel einer Pfote aus dem Körper herausnimmt und dessen Kreatinzahl als Normalzahl betrachtet, dann das Tier decerebriert und nach einigen Stunden den symmetrischen Muskel herausnimmt und auf seinen Kreatingehalt untersucht. Wir haben diesen Versuch bei 5 Tieren angestellt und werden hierüber untenstehend berichten.

Versuchsreihe II.

Es sei folgendes Experiment als Paradigma aus dieser Reihe herausgegriffen.

Versuch XXXVII. 2. II. 1921. Katze. Äthernarkose. Tracheotomie. Künstliche Atmung. Vagi durchschnitten. Carotiden unterbunden. *Rechter* M. gastrocnemius entfernt. Danach Enthirnung des Tieres um 11^h 30' a. m. Äther abgestellt. Künstliche Erwärmung des Tieres. Kopf gerade.

11^h 37'. Präparat in gutem Zustande. Starke Enthirnungsstarre in beiden Vorderbeinen und der linken Hinterpfote. 3^h 40' *linker* Gastrocnemius aus dem Körper genommen; danach erst Tier durch Herzstich getötet. Versuchsdauer: 3 St. 50 Min.

Kreatiningehalt des rechten Gastrocnemius (normaler Muskel): 3,641⁰/₁₀₀.

Kreatiningehalt des linken Gastrocnemius (starrer Muskel): 3,601⁰/₁₀₀.

Differenz: 0,040⁰/₁₀₀, d. h. innerhalb der mittleren Differenz.

Das Gesamtergebnis der 5 Experimente dieser Reihe geht aus der folgenden graphischen Darstellung, Abb. 3 (S. 380), hervor und ist, daß auch hier unter den betreffenden Versuchsumständen sich eine Erhöhung des Kreatiningehaltes der während einigen Stunden sich in Enthirnungsstarre befunden habenden Muskeln nicht nachweisen läßt.

Herr Prof. *Pekelharing* erhob, als wir ihm unsere Befunde mitteilten, gegen diese letzte Versuchsreihe den Einwand, daß es möglich wäre, daß von der ziemlich großen Wundfläche, durch die Exstirpation des Wadenmuskels gesetzt, Reize nach dem Zentralnervensystem emporstiegen, die einen deprimierenden Einfluß auf den Kreatingehalt des kontralateralen starren Muskels ausüben könnten. Um diesen Einwand zu prüfen, haben wir in erster Linie an zwei Katzen einen Versuch gemacht, wobei durch Durchschneidung der hinteren Rückenmarkswurzeln der

Pfote, dessen Gastrocnemius danach exstirpiert wurde, der Einfluß solcher Reize von der peripheren Wundfläche aus, verhindert wurde.

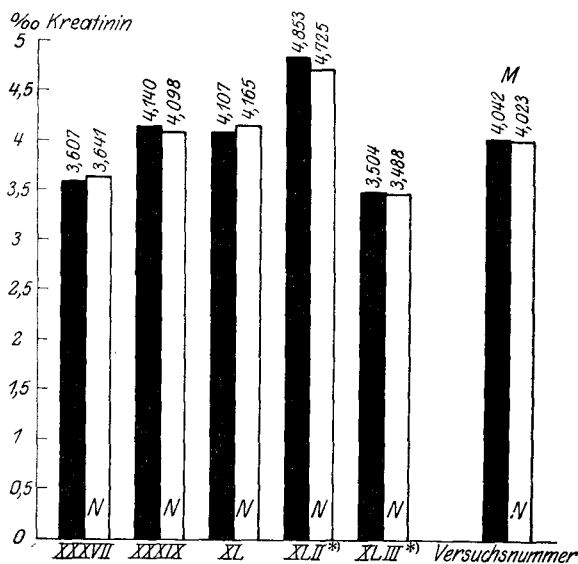


Abb. 3. Graphische Darstellung der Versuchsreihe II. (Exstirpation des einen Gastrocnemius vor der Enthirnung des Tieres.) Mit schwarz ist der Kreatiningehalt derjenigen Muskeln angegeben, die während einiger Stunden in Enthirnungsstarre sich befanden, mit N der Kreatiningehalt der vor der Enthirnung exstirpierten Muskeln. Unter M ist der mittlere Kreatiningehalt der fünf starren resp. normalen Muskeln wiedergegeben. Die mit * gemerkten Versuche sind am Triceps der Vorderpfote ausgeführt.

Die Protokolle dieser zwei Versuche lauten.

Versuch LXI. 30. IV. 1921. Katze. Äthernarkose. Tracheotomie. Links die hinteren Rückenmarkswurzeln caudal von Lumbalis IV durchschnitten, danach Exstirpation des linken Gastrocnemius. Künstliche Atmung, Vagi durchtrennt, Carotiden abgebunden. Enthirnung um 10^h 20' a. m. Äther abgestellt. Künstliche Erwärmung des Tieres. Kopf gerade. Während des ganzen Versuches besteht im rechten Gastrocnemius eine sehr starke Enthirnungsstarre, bis um 3^h 10' dieser Muskel ausgeschnitten wird und das Tier getötet. Versuchsdauer also 4 Std. 50 Min.

Kreatiningehalt des linken (normalen) Gastrocnemius: 4,469⁰/₀₀.

Kreatiningehalt des rechten (starren) Gastrocnemius: 4,576⁰/₀₀.

Differenz: 0,107⁰/₀₀.

Versuch LXX. 25. V. 1921. Äthernarkose. Künstliche Atmung. Vagi durchschnitten. Carotiden abgebunden Links hintere Wurzeln durchtrennt von Cerv. VI, VII, VIII und Thor. I. Linker M. triceps exstirpiert. Enthirnung um 2^h 52' p. m. Mäßige Starre im rechten Vorderbein. 5^h rechter Triceps herausgenommen. Versuchsdauer 2 Std. 8 Min.

Kreatiningehalt des linken (normalen) Triceps: 4,568⁰/₀₀.

Kreatiningehalt des rechten (starren) Triceps: 4,786⁰/₀₀.

Differenz: 0,218⁰/₀₀.

Derselbe Zweck wurde dann auch noch in zwei weiteren Versuchen auf eine schonendere Weise erreicht, indem der N. ischiadicus und der N. femoralis hoch oben am Becken durchschnitten wurden und danach der betreffende Muskel an dieser Extremität herausgenommen wurde.

Die Protokolle dieser beiden Versuche folgen hierunter.

Versuch LXXII. 28. V. 1921. Katze. Äthernarkose. Künstliche Atmung. *Links* N. ischiadicus und N. femoralis durchtrennt. *Linker* Gastrocnemius exstirpiert. Vagi durchschnitten. Carotiden abgebunden. Enthirnung um 9^h 12' a. m. Äther ab. Künstliche Erwärmung des Tieres. Kopf gerade. Bis 10^h 15' sehr starke Starre im rechten Hinterbein, die dann innerhalb einiger Minuten sehr stark abnimmt. Darum schon um 10^h 23' Exstirpation des rechten Gastrocnemius.

Kreatiningehalt des linken (normalen) Muskels: 4,259⁰/₁₀₀,

Kreatiningehalt des rechten (starren) Muskels: 4,300⁰/₁₀₀.

Differenz: 0,041⁰/₁₀₀.

Versuch LXXIII. 31. V. 1921. Katze. Äthernarkose. *Links* N. ischiadicus und N. femoralis hoch am Becken durchschnitten. *Linker* Gastrocnemius exstirpiert. Enthirnung um 2^h 30'. Äther ab. Künstliche Erwärmung des Tieres. Kopf gerade. Maximale Enthirnungsstarre bis zuletzt. Winkel im rechten Sprunggelenk 170°(!). 5^h 7' Exstirpation des rechten Gastrocnemius. Versuchsdauer 2 St. 37 Min.

Kreatiningehalt des linken (normalen) Muskels: 4,141⁰/₁₀₀,

Kreatiningehalt des rechten (starren) Muskels: 4,234⁰/₁₀₀.

Differenz: 0,093⁰/₁₀₀.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß tatsächlich nach der Durchschneidung der hinteren Wurzeln bzw. der peripheren Nerven der kontralaterale, enthirnungsstarre Gastrocnemius bzw. Trizeps einen etwas höheren Kreatiningehalt aufweist als in anderen Versuchen ohne diese Nervendurchschneidung. Es muß aber bemerkt werden, daß auch diese Erhöhung des Kreatiningehaltes nur eine sehr niedrige ist, die weit hinter der zurückbleibt, die von *Pekelharing* und *van Hoogenhuijze* in ihren fünf betreffenden Versuchen gefunden wurde. Besonders der letzterwähnte Versuch LXXIII ist unseres Erachtens beweisend; der Unterschied im Kreatiningehalt ist zwar zugunsten des starren Muskels, liegt jedoch nur wenig außerhalb der mittleren Differenz zwischen rechten und linkem Gastrocnemius (in diesem Versuche 0,063⁰/₁₀₀); auf der anderen Seite muß man aber bedenken, daß hier während 2¹/₂ Stunde eine fast maximale Enthirnungsstarre im rechten Gastrocnemius bestanden hatte. Wenn irgendwo, dann hätte man doch in diesem Versuche einen sehr deutlichen, schlagenden Unterschied erwarten dürfen.

Man könnte vielleicht auf Grund von Versuch LXX, wo am Triceps ein größerer Unterschied als in den Versuchen am Gastrocnemius gefunden wurde, sich fragen, ob in dieser Hinsicht etwa Unterschiede zwischen beiden Muskeln bestehen sollten. Wir glauben diesen Gedanken als sehr unwahrscheinlich zurückweisen zu können, denn 1. haben wir auch Versuche am Triceps (siehe Versuch XLII, XLIII aus Abb. 3, sowie unten in Versuchsreihe III), wo auch nur kleine Differenzen für diesen Muskel bestehen, 2. werden wir später in dieser Mitteilung noch Versuchsumstände anführen, unter denen auch am Gastrocnemius sehr deutliche Unterschiede zwischen rechtem und linkem Muskel auftreten. Schließlich

ist es doch auch nicht gut anzunehmen, daß Differenzen im Kreatinchemismus zwischen homologen Muskeln d. h. Streckmuskeln der vorderen und hinteren Gliedmaßen eines Tieres vorliegen sollten.

Auf Grund der bis jetzt mitgeteilten Ergebnisse, besonders die der Versuchsreihe I, glauben wir annehmen zu dürfen, daß durch die *Enthirnungsstarre nicht eine Steigerung des Kreatiningehaltes in den quergestreiften Muskeln herbeigeführt wird.*

Aus diesem Versuchsergebnis würde sich dann noch eine andere Folgerung ergeben, nämlich daß in den Enthirnungsversuchen mit einseitiger Hinterwurzeldurchschneidung *Pekelharing* und *van Hoogenhuijze* nicht in den starren Muskeln mehr Kreatinin gebildet worden ist als in den durch die Ausschaltung der Proprioceptoren weniger starren Muskeln, sondern daß in diesen letzteren der Kreatiningehalt abgenommen hat. *Pekelharing* und *van Hoogenhuijze* haben die Möglichkeit dieser Ansicht zwar erwähnt, aber sofort fallen gelassen; sie schreiben (l. c. S. 273) „Wir glauben also aus diesen Versuchen schließen zu können, daß von den in Tonus sich befindenden Muskeln mehr Kreatin gebildet wird als von den ruhenden. Für die Annahme, daß der verschiedene Kreatiningehalt einer erhöhten Zersetzung des Kreatins in den erschlafften Muskeln zugeschrieben werden müsse, scheint uns kein einzelner Grund zu finden zu sein,“

Versuchsreihe III.

Im Hinblick auf die Wichtigkeit dieser Frage haben wir den betreffenden Versuch von *Pekelharing* und *van Hoogenhuijze* in dieser Versuchsreihe wiederholt und ihr Ergebnis im wesentlichen bestätigen können, denn in 4 von den 8 Versuchen lag der Unterschied im Sinne von den genannten Autoren, in den 4 anderen Versuchen waren die Differenzen zwischen rechtem und linkem Muskel kleiner, in zwei derselben innerhalb, in den zwei anderen gerade außerhalb der mittleren Differenz bzw. genau so groß wie diese. Außerdem lagen diese beiden letzten Differenzen in entgegengesetzter Richtung zu der Angabe von *Pekelharing* und *van Hoogenhuijze*. Untenstehende Tabellen geben die von *Pekelharing* und *van Hoogenhuijze* in ihren Versuchen erhaltenen Zahlen, sowie die von uns in der betreffenden Versuchsreihe III gefundenen Werten wieder.

Tabelle von *Pekelharing* und *van Hoogenhuijze* des Kreatiningehaltes der Muskeln in ‰.

	Starrer Muskel	Schlaffer Muskel	Differenz
I	3,690	3,090	0,600
II	4,340	3,048	0,492
III	4,219	3,902	0,317
IV	3,806	3,185	0,621
V	3,198	2,963	0,235

Tabelle der in unserer Versuchsreihe III gefundenen Kreatininzahlen (in ‰).

Versuchs- Nummer	Untersuchter Muskel	Kreatiningehalt des starren Muskels	Kreatiningehalt des schlafferen Muskels	Differenz	
				Starrer Muskel mehr	Schlaffer Muskel mehr
XVII {	triceps	4,254	4,143	0,111	—
	gastrocn.	4,097	4,175	—	0,078
XIX ¹⁾	triceps	4,029	3,840	0,189	—
XX	gastrocn.	4,636	4,585	0,051	—
XXI ¹⁾	triceps	4,496	4,099	0,397	—
XXII	triceps	4,209	3,955	0,254	—
XXIII ¹⁾	triceps	4,033	3,973	0,060	—
XXXII	triceps	3,664	3,720	—	0,056

¹⁾ In diesen Versuchen am Triceps der Katze wurde das Rückenmark in caudalen Brustmark durchtrennt, auch in all diesen Versuchen wurde dafür Sorge getragen, daß der Kopf des Versuchstieres nach der Enthirnung während der ganzen Versuchsdauer gerade gehalten wurde.

Aus dieser Versuchsreihe III geht somit hervor, daß wir die Angabe *Pekelharing* und *van Hoogenhuijzes*, daß in den starren Muskeln mehr Kreatin vorhanden ist als in den schlafferen *de facto* im wesentlichen bestätigen können; auf Grund unserer schon oben mitgeteilten Ergebnisse der Versuchsreihen I und II können wir ihre *Deutung* dieser Tatsache nicht beistimmen. Die Enthirnungsstarre hat nicht eine Vermehrung des Muskelkreatins zur Folge, sondern wir meinen, daß in den durch die Hinterwurzel durchschneidung schlafferen Muskeln Kreatin bzw. Kreatinin verloren gegangen ist.

Sehr interessant ist in dieser Hinsicht folgender Versuch XIV, der eigentlich auch in diese Reihe III gehört, die wir aber aus bald ersichtlichen Gründen gesondert besprechen wollen. Außerdem kann das Protokoll als Paradigma der Versuche dieser Reihe dienen.

Versuch XIV. 22. IV. 1920. Hund. Äthernarkose. Tracheotomie. Künstliche Atmung. Vagi durchschnitten. Carotiden abgebunden. Beabsichtigt wird, die hinteren Wurzeln von Lumbalis IV, V, VI, VII und S. I auf der rechten Seite zu durchschneiden. (Siehe Sektion!) Muskel- und Hautnaht. Enthirnung um 12^h 30'. Kopf gerade. 4^h 35' p. m. sehr starke Starre in den beiden Vorderbeinen und im linken Hinterbein. Rechte Hinterpfote sehr schlaff, wenn auch nicht ganz schlaff. 4^h 50' Tier durch Herzstich getötet. Versuchsdauer 4 Std. 20 Min., während derselben war immer ein sehr stark ausgesprochener Unterschied in Starre zwischen rechter und linker hinterer Extremität vorhanden.

Bei der Sektion wurde festgestellt, daß, wie *D. de B.* bei der Operation schon vermutet hatte, er zu hoch operiert hatte, denn es zeigte sich, daß die hinteren Wurzeln von Lumbalis I, II, III, IV und V durchschnitten waren.

Kreatiningehalt des rechten Gastrocnemius: 2,947⁰/₁₀₀.

Kreatiningehalt des linken Gastrocnemius: 2,964⁹/₁₀₀.

Differenz: 0,017⁰/₁₀₀, d. h. praktisch 0.

Daß in diesem Versuche auf der Seite der Wurzeldurchschneidung der schlaffere Gastrocnemius nicht eine Verminderung seines Kreatin-

gehalten aufweist, wäre vielleicht folgenderweise zu deuten. Der Gastrocnemius wird nach *Sherrington* motorisch und sensibel von den Wurzeln von Lumbalis VI, VII und Sacralis I innerviert. Die hinteren Wurzeln von Lumbalis VI, VII und Sacralis I, deren Durchschneidung zwar beabsichtigt aber nicht ausgeführt wurde und die also mit dem Gastrocnemius in Verbindung stehen, blieben in diesem Versuche intakt. Es liegt auf der Hand, es diesem Umstande zuzuschreiben, daß der Kreatin-gehalt des betreffenden Gastrocnemius nicht abgenommen hat. Wie die Durchschneidung der hinteren Wurzeln zu einer Kreatinabnahme im betreffenden Muskel führt, wollen wir hier nicht besprechen; dafür verweisen wir auf die 2. Mitteilung dieser Reihe.

Aus diesem Versuche geht auch noch in Bestätigung unserer obigen Ergebnisse hervor, daß die Enthirnungsstarre an sich nicht zu einer Kreatinvermehrung im Muskel Anlaß gibt, denn der Gastrocnemius der linken Pfote war während mehreren Stunden sehr starr, der rechte Gastrocnemius sehr schlaff gewesen und dennoch der Kreatingehalt der beiden Muskeln derselbe.

Dieses Ergebnis wird natürlich nicht im geringsten dadurch tangiert, daß in diesem Versuche das Nichtauftreten der Enthirnungsstarre im rechten Wadenmuskel nicht von einer Ausschaltung seiner Propriozeptoren herrührt, sondern wahrscheinlich auf Shock, durch die Durchschneidung der unmittelbar cranial angrenzenden Hinterwurzeln, bezogen werden muß.

Nachdem wir den Einfluß der Enthirnungsstarre auf den Kreatin-gehalt der Muskeln besprochen haben, gelangen wir jetzt zur Frage, wie sich der Kreatingehalt verhält bei *phasischer* Hyperinnervation. Über diesen Punkt gibt uns Versuchsreihe IV eine Antwort.

Versuchsreihe IV.

In dieser Versuchsreihe haben wir an drei Katzen einen Gastrocnemius exstirpiert und seinen Kreatingehalt als Normalzahl betrachtet. Den Tieren wurden dann nach *Sherringtons* Methode das Rückenmark am ersten Cervicalsegment durchschnitten („decapitate preparation“, Halsmarktier nach *Magnus*) und durch längere rhythmische, faradische Reizung des zentralen Stumpfes des durchschnittenen N. peroneus an der intakten, zur Muskelexstirpation kontralateralen Hinterpfote rhythmische Beugereflexe hervorgerufen, d. h. es wurde an dieser Hinterpfote eine *phasische* Hyperinnervation gesetzt.

Die Protokolle dieser 3 Versuche folgen hierunter.

Versuch XLIV. 22. II. 1921. Katze. In Äthernarkose Exstirpation des linken Gastrocnemius. Dann Trachealkanüle. Vagi durchtrennt und Carotiden abgebunden. Durchschneidung des Rückenmarks an C. I. unter Abbindung der Vertebralarterien. Künstliche Erwärmung des Tieres. Kopf gerade. Äther ab. Rechter N. peroneus präpariert, durchschnitten und zentraler Stumpf auf *Sherringtons*che Elektrode. Rhythmische faradische Reizung (RA = 55 mm) des rechten Nervus peroneus mittels Metronom, Reizperiode je 1 Sek., Ruheperiode

je 1,5 Sek. Reizung angefangen 2^h 50', Reizung geendigt um 3^h 50'; bis zuletzt gute Beugereflexe der rechten Hinterpfote. 3^h 51' Exstirpation des *rechten* Gastrocnemius. Versuchsdauer somit 1 Std.

Kreatiningehalt des *linken* (normalen) Gastrocnemius: 3,936⁰/₁₀₀,

Kreatiningehalt des *rechten* (gereizten) Gastrocnemius: 3,931⁰/₁₀₀.

Differenz: 0,005⁰/₁₀₀, d. h. praktisch 0.

Man könnte noch einwenden, daß der linke Muskel noch bei normaler Durchblutung exstirpiert worden ist, während der zweite Muskel während einer Stunde nicht nur gereizt wurde, sondern außerdem während dieser Periode bei durch die Rückenmarksdurchschneidung viel niedrigerem Blutdrucke durchströmt wurde, wodurch sein Kreatiningehalt vielleicht ungünstig beeinflußt sein könnte. Um diesen Einwand zu prüfen, wurde in den beiden folgenden Versuchen die Exstirpation des ersten (normalen) Muskels erst *nach* der Rückenmarksdurchschneidung vorgenommen, so daß jetzt auch dieser Muskel längere Zeit beim niedrigen Blutdrucke des Rückenmarkspräparates im Körper verblieb.

Versuch XLIX. 18. III. 1921. Katze. Äthernarkose. Trachealkanüle. Vagi durchtrennt. Carotiden abgebunden. Künstliche Atmung. *Rechter* N. peroneus präpariert, durchschnitten und zentralen Stumpf auf *Sherrington*-Elektrode gelegt. Querschnitt des Rückenmarks in Höhe von C. I nach *Sherringtons* Methode um 2^h 30' p. m. Kopf gerade. Äther abgestellt. Künstliche Erwärmung des Tieres, das bis 4^h 7' ruhig liegen bleibt. Dann 4^h 10^h Exstirpation des *linken* Gastrocnemius. Rhythmische, faradische Reizung des rechten N. peroneus sofort angefangen. (Reizungen je 1 Sek., Ruheperioden je 1,5 Sek., Rollenabstand 100 mm [Reizschwelle bei 298 mm]). 5^h 10' Reizung beendet; bis zuletzt gute Beugereflexe des rechten Hinterbeines. Versuchsdauer 1 Std.

Kreatiningehalt des *linken* (normalen) Gastrocnemius: 4,500⁰/₁₀₀,

Kreatiningehalt des *rechten* (gereizten) Gastrocnemius: 4,614⁰/₁₀₀.

Differenz, wobei der *gereizte* Muskel *mehr* Kreatinin enthält: 0,114⁰/₁₀₀.

Versuch LII. 22. III. 1921. Katze. Äthernarkose. Trachealkanüle. Vagi durchtrennt. Carotiden abgebunden. *Rechter* N. peroneus präpariert und dessen zentralen Stumpf auf *Sherringtons* Elektrode. Rückenmarksdurchschneidung an C. I um 9^h 20' a. m. Künstliche Erwärmung des Präparates. Äther ab. Kopf gerade. *Linker* M. gastrocnemius herausgenommen um 10^h 55'. Rhythmische, faradische Reizung begonnen um 10^h 56' (Reizungs- und Ruheperioden, sowie Reizstärke wie im vorigen Protokoll). 11^h 40' zwar noch kleine Beugereflexe, aber offenbar starke Reflexermüdung, deshalb Exstirpation des *rechten* Gastrocnemius.

Kreatiningehalt des *linken* (normalen) Gastrocnemius: 4,660⁰/₁₀₀,

Kreatiningehalt des *rechten* (gereizten) Gastrocnemius: 4,440⁰/₁₀₀.

Differenz, wobei der *gereizte* Muskel *weniger* Kreatinin enthält: 0,220⁰/₁₀₀.

Aus dieser Versuchsreihe geht unseres Erachtens hervor, daß *phasische* Hyperinnervation, sowie sie in diesen Versuchen bewirkt wurde, den *Kreatiningehalt der Muskeln unverändert läßt, jedenfalls keinen eindeutigen Einfluß darauf hat*. Im ersten Versuch trifft das erste ganz zu, in den beiden letzten Versuchen findet sich zwar eine Änderung, die aber in entgegengesetzter Richtung liegt. Mitteln wir die Zahlen dieser Versuche, dann bekommt man für den Kreatiningehalt der ruhenden Muskeln 4,365 Promille, für den der gereizten Muskeln 4,328 Promille,

d. h. eine Differenz von 0,037 Promille, die weit innerhalb der mittleren Differenz bei diesen Kreatininwerten liegt.

Es kam uns unnötig vor, die Schlußfolgerung aus dieser Reihe gezogen, durch weitere ähnliche Versuche noch näher zu begründen, um so mehr als sie in guter Übereinstimmung ist mit der schon erwähnten Angabe von *Pekelharing* und *van Hoogenhuijze*, daß länger dauernde rhythmische, indirekte Reizung von Froschmuskeln, also nicht reflektorisch, sondern von den efferenten Nervenfasern aus, keine Änderung des Kreatiningehaltes dieser Muskeln bewirkt.

Auch könnte man als in Übereinstimmung mit unserer Ansicht noch anführen, daß *Pekelharing* und seine Mitarbeiter gefunden haben, daß angestrengtes Spazieren nicht von einer Vermehrung der Kreatininausscheidung im Harn, Einnahme einer strammen, militärischen Haltung während mehrerer Stunden (so stark und so lange als möglich), dagegen von einer deutlichen Zunahme des Harnkreatinins befolgt wird. So interessant an sich die Befunde von *Pekelharing* und *Harkink* sind, so möchten wir hier doch bemerken, daß wir einige Bedenken haben, ohne weiteres einen Parallelismus zwischen der Ausscheidung des Kreatinins im Harn und dem Kreatiningehalt der Körpermuskeln anzunehmen. Übrigens zeigen die abweichenden Ergebnisse von *Weinberg*¹⁾ und *Schulz*²⁾, wie verwickelt die vorliegenden Verhältnisse sind; vorläufig scheint uns ein Rückschluß auf den Kreatiningehalt der Muskeln aus der Kreatininausscheidung im Harn noch auf große Beschwerden zu stoßen.

Also: Weder die Enthirnungsstarre (kontinuierliche Hyperinnervation) noch phasische Innervation bzw. Hyperinnervation ändern den Kreatiningehalt der quergestreiften Muskeln. Ist dies auch der Fall, wenn die beiden Innervationsformen sich kombinieren? Um so mehr ist diese Fragestellung interessant, wenn man bedenkt daß kontinuierliche und phasische Innervationen sich im täglichen Leben der Tiere öfters kombinieren, miteinander interferieren bzw. abwechseln. Wir wollen dieser Frage also in der nächsten Versuchsreihe einer experimentellen Prüfung unterwerfen.

Versuchsreihe V.

In dieser Reihe wurde die Kombination dieser beiden Innervationen und ihr Einfluß auf den Kreatiningehalt der Muskeln in folgender Weise ermittelt.

Bei den Versuchstieren wurde in Narkose zuerst der Gastrocnemius einer Hinterpfote exstirpiert und dessen Kreatiningehalt als Normalzahl betrachtet. Dann wurden die beiden Nervi peronei präpariert, durchgeschnitten und die zentralen Stümpfe je auf eine *Sherringtons*che Elektrode gelegt. Mittels zwei Induktorien konnten nun durch ein Metro-

¹⁾ A. A. Weinberg, The influence of the nervous system on the excretion of creatinine. The biochem. Journ. **15**, 306. 1921.

²⁾ W. Schulz, Der Verlauf der Kreatininausscheidung im Harn des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Muskelarbeit. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, 126. 1921.

nom mit *Kronecker*-Kontakten die beiden Nerven abwechselnd gereizt werden, so daß einmal der kontralaterale, das andere Mal der homolaterale Nerv. peroneus der Pfote mit intaktem Gastrocnemius gereizt wurde. Jetzt wurde das Tier in üblicher Weise enthirnt, und nachdem die Enthirnungsstarre sich entwickelt hatte mit der rhythmischen Reizung der beiden Nerven angefangen. Durch zweckmäßige Abstufung der beiden Reizstärken kann man dann erreichen, daß durch die Reizung des kontralateralen Beinnerven eine Verstärkung, durch Reizung des homolateralen Peronealnerven eine Verminderung der Enthirnungsstarre hervorgerufen wurde. Am Ende des Versuches wurde der betreffende Gastrocnemius auch auf seinen Kreatiningehalt untersucht.

Untenstehendes Protokoll möge als Beispiel für alle Versuche dieser Reihe angeführt werden.

Versuch LXVI. 17. V. 1921. Katze. Äthernarkose, Trachealkanüle, künstliche Atmung, Vagi durchschnitten, Carotiden abgebunden. *Rechter* Gastrocnemius exstirpiert. Beide Nervi peronei präpariert, durchschnitten und zentrale Stümpfe auf *Sherrington*-Elektroden gelegt. Enthirnung. Kopf gerade. Künstliche Erwärmung des Tieres. Äther abgestellt. Jede Elektrode im sekundären Kreis eines Induktatoriums, in dessen primären Kreis ein Kontakt von einem nach *Kronecker* eingerichteten Metronom und ein Accu von 2 Volt eingeschaltet ist. Automatisch wird jetzt, wenn das Metronom in Gang gesetzt wird, abwechselnd der eine und der andere N. peroneus gereizt. Reizung angefangen um 10^h 2'. Durch Ausbalanzierung der antagonistischen Reize gelingt es, sehr schöne alternierende Beuge- und Streckreflexe der Hinterpfote zu erzeugen, also phasische Verminderung und Verstärkung der Enthirnungsstarre hervorzurufen. 11^h 44' Exstirpation des *linken* Gastrocnemius. Danach Tötung des Präparates durch Herzstich. Versuchsdauer 1 St. 42 Min.

Kreatiningehalt des rechten (ruhenden) Gastrocnemius: 4,294¹/₀₀.

Kreatiningehalt des linken (gereizten) Gastrocnemius: 4,561⁰/₀₀.

Differenz: Der gereizte Muskel enthält mehr: 0,267⁰/₀₀.

Das Ergebnis dieser Reihe ist, wie aus untenstehender Graphik (Abb. 4, S. 388) hervorgeht, *daß in allen 9 Versuchen eine Erhöhung des Kreatiningehaltes der gereizten Muskeln aufgetreten ist*, die nur in einem derselben, Versuch LXVII, innerhalb der mittleren Differenz lag.

Daß die Größe des Unterschiedes in den einzelnen Versuchen nicht einfach von der Versuchsdauer beherrscht wird, sondern daß wahrscheinlich besonders die Intensität der funktionellen Vorgänge in dieser Hinsicht maßgebend ist, geht aus einem Vergleich der Versuchszeiten in den respektiven Versuchen, besonders aus den Versuchen LXIX und LXXVI gegenüber LXV und LXVI hervor.

Interessant ist der Versuch LXVII.

Die Enthirnungsstarre war in diesem Falle nur anfangs und dann noch nur sehr mäßig entwickelt, so daß sie schon 34 Minuten nach der Decerebrierung nicht mehr vorhanden war, während die alternierenden Reflexe, wenn auch nicht sehr stark, doch sehr deutlich während der ganzen Reizungsperiode vorhanden waren. Wir hatten in diesem Ver-

suche also nur phasische Innervation, nicht mit kontinuierlicher Hyperinnervation kombiniert. Unsere Erwartung, daß hier der Kreatininunterschied zwischen den beiden *Gastrocnemii* sich innerhalb der wahrscheinlichen Differenz finden würde, ist, wie aus der Graphik ersichtlich, vollauf bestätigt.

Dieser Versuch ist nun allererst ein weiterer Beleg für unsere Schlußfolgerung aus Versuchsreihe IV, daß phasische Innervation allein nicht

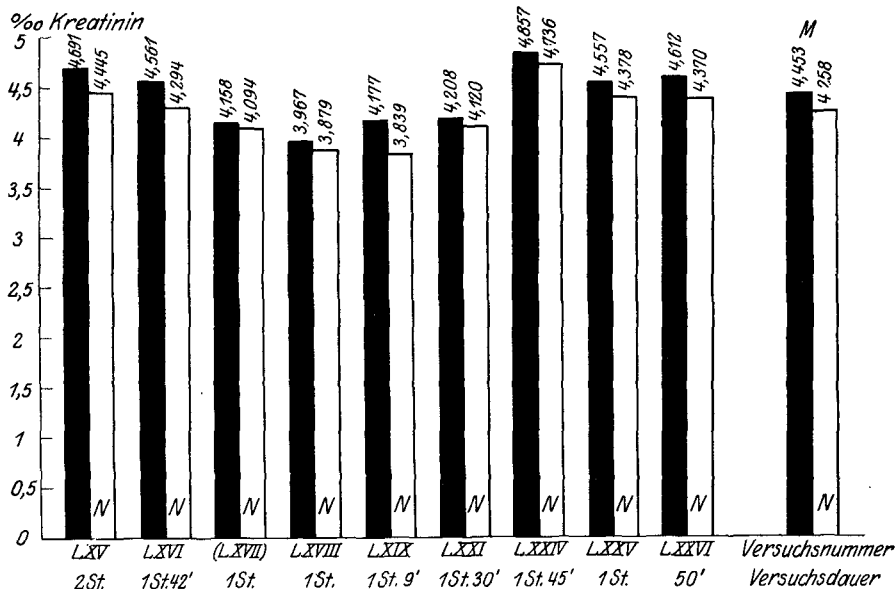


Abb. 4. Graphische Darstellung der Versuchsreihe V. (Einfluß von Enthirnungsstarre mit phasischer Hyperinnervation kombiniert.) Mit Schwarz ist der Kreatiningehalt derjenigen Muskeln angegeben, die während einiger Zeit in Enthirnungsstarre sich befanden, die von rhythmischen, plastischen Beugereflexen durchbrochen wurde, mit N der Kreatiningehalt der vor der Enthirnung herausgenommenen Muskeln. Unter M ist der mittlere Kreatiningehalt der acht starren resp. normalen Muskeln angegeben. Versuch (LXVII) ist nicht mit berechnet (siehe dafür Text).

von einer Erhöhung des Muskelkreatins befolgt wird. Außerdem aber verstärkt dieser Versuch LXVII durch ihr negatives Ergebnis sehr hübsch das positive Resultat der anderen Versuche, daß, falls eine Erhöhung des Kreatiningehaltes in diesen Versuchen auftreten will, das Vorhandensein einer gut ausgebildeten Enthirnungsstarre ein notwendiger Faktor ist. Aus allem geht also hervor, daß bei Kombination von Enthirnungsstarre mit phasischer Innervation bzw. Hyperinnervation eine deutliche Erhöhung des Kreatiningehaltes der Muskeln eintritt.

Wir möchten hier noch darauf hinweisen, daß dieses Ergebnis in Analogie steht zu den schon erwähnten Versuchen von *Pekelharing* und *van Hoogenhuijze*, worin sie gefunden haben, daß bei indirekter

Reizung von Froschmuskeln, also von den efferenten Nervenfasern aus, keine Änderung des Muskelkreatins eintritt, während dies wohl der Fall ist, wenn die Muskeln sich in Lösungen von „tonuserhöhenden“ Substanzen zusammenziehen. Dann geht der betreffende Muskel allmählich in Kontraktur; während einer gewissen Zeit hat man dann somit eine Kombination von Muskelzuckungen und einer Art kontinuier Kontraktion. Obwohl wir natürlich nicht daran denken, die Prozesse, um die es sich in den betreffenden Versuchen *Pekelharings* und in unserer Versuchsreihe V handelt, zu identifizieren, scheint uns die Analogie doch zu interessant, um sie nicht kurz hier hervorzuheben.

Zusammenfassung.

1. Die Enthirnungsstarre läßt den Kreatingehalt der quergestreiften Muskeln (als Gesamtkreatinin bestimmt) unverändert.
 2. Phasische Innervation am hohen Rückenmarkspräparat (geköpftes Präparat nach *Sherrington*) läßt den Kreatingehalt der Muskeln unverändert.
 3. Wird aber diese phasische Innervation superponiert auf Enthirnungsstarre, dann tritt eine deutliche Erhöhung des Muskelkreatins auf.
-