

# Über den Stoffwechsel des peripheren Nervensystems.

Von

Else Hirschberg und Hans Winterstein.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Rostock.)

(Der Redaktion zugegangen am 28. Juli 1919.)

Lange Zeit ist das Vorhandensein eines Stoffwechsels im Nerven angezweifelt worden. Erst H. v. Baeyer<sup>1)</sup> ist es gelungen, das Bestehen eines Sauerstoffbedürfnisses durch die Beobachtung nachzuweisen, daß der Froschnerv in einer O<sub>2</sub>-freien Atmosphäre seine Erregbarkeit verliert, um sie bei Sauerstoffzufuhr wiederzugewinnen. Andere Schüler Verworn's haben in der Folge eine Anzahl von Untersuchungen über O<sub>2</sub>-Bedarf, Narkose und Ermüdbarkeit des Nerven angestellt. Der erste quantitative Nachweis von O<sub>2</sub>-Verbrauch und CO<sub>2</sub>-Produktion wurde von Thunberg<sup>2)</sup> auf mikrorespirometrischem Wege erbracht, und später haben Tashiro und Adams<sup>3)</sup> mit besonderer Methodik an markhaltigen und marklosen Nerven verschiedener Wirbelloser und Wirbeltiere eingehendere Studien über die CO<sub>2</sub>-Abgabe und ihre Steigerung durch Reizung und ihre Herabsetzung durch Narkose angestellt. Anderweitige Untersuchungen scheinen nicht vorzuliegen.

Unsere Untersuchungen über den Stoffwechsel der ner-

<sup>1)</sup> H. v. Baeyer, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven, Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 2, S. 169 (1903).

<sup>2)</sup> T. Thunberg, Mikrorespirometrische Untersuchungen, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 18, S. 553 (1904).

<sup>3)</sup> S. Tashiro, Carbon dioxide production from nerve fibres, etc., Amer. Journ. of physiol. Bd. 32, S. 107 (1913); Tashiro and Adams, Studies on narcosis I, Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biologie Bd. 1, S. 450 (1914).

vösen Zentralorgane<sup>1)</sup> legten den Gedanken nahe, mit den gleichen Methoden auch den Stoffumsatz des peripheren Nervensystems zu untersuchen und so gleichzeitig Anhaltspunkte für die Lokalisation der festgestellten Prozesse hinsichtlich grauer und weißer Substanz zu gewinnen, da wir in der letzteren wohl das gleiche chemische Geschehen wie im peripheren Nerven erwarten dürfen.

Wir untersuchten daher mit den in den vorangehenden Arbeiten mitgeteilten Methoden am Froschischiadicus den im Ruhe- und Reizstoffwechsel zu beobachtenden Zuckerverbrauch in der umgebenden Lösung, sowie den Umsatz an „Fettstoffen“ und an stickstoffhaltigen Substanzen im Gewebe und die Beeinflussung des N-Verbrauchs durch Zufuhr von Stoffen.

### I. Zuckerverbrauch des Nerven in der umgebenden Lösung.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Zu jedem Versuch wurden 2–6 Nerven verwendet. Alle Lösungen enthielten 0,5% Zucker.

Tabelle I. Zuckerumsatz.

I.f.d.c. Nr.	Versuchslösung	Versuchsbedingungen	Versuchsdauer in Stunden	Temperatur ° C.	Zuckerverbrauch in mg pro 1 g Substanz
1	Dextrose	Ruhe	24	11	1,6
2	"	"	24	11	1,8
3	"	"	24	16–17	2,9
4	"	"	24	17,5–18,5	3,3
5	"	"	24	20–24	3,5
6	"	Reizung	8½	15	5,2
7	"	"	8	16	5,0
8	Lävulose	Ruhe	24	20–24	3,6
9	Galaktose	"	23½	15	3,3
10	"	"	24	15	3,2
11	"	"	24	18	3,7
12	"	Reizung	8½	15	5,1

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 100, S. 185 (1917); Bd. 101, S. 212 (1918); Bd. 101, S. 248 (1918); Bd. 105, S. 1 (1919); Bd. 108, S. 9 u. 21 (1919).

Wie die Tabelle zeigt, bewirkt die Nervensubstanz in der umgebenden Lösung eine deutliche Glykolyse, deren absoluter Wert hinter dem unter den gleichen Bedingungen durch das Rückenmark hervorgerufenen allerdings beträchtlich zurückbleibt, in der Ruhe für Dextrose um etwa  $\frac{1}{3}$ , für Galaktose sogar um die Hälfte, obwohl dieser Zucker auch beim Nerven den größten Ruheumsatz aufzuweisen scheint. Mit dem Ansteigen der Temperatur ist eine deutliche Zunahme des Zuckerverbrauches feststellbar, der bei einer Temperaturerhöhung um etwa  $10^{\circ}$  bei der Dextrose auf das Doppelte ansteigt. Der Reizstoffwechsel bleibt hinter jenem des Rückenmarks noch stärker zurück als der Ruheumsatz und weist für Galaktose und Dextrose etwa den gleichen Wert auf, analog dem Verhalten der Nervenzentren, bei denen gleichfalls die Galaktose eine geringere Verwertbarkeit zum Erregungsumsatz aufweist<sup>1)</sup>.

## II. Der Umsatz von Fettsubstanzen.

Kontrollversuche ergaben, daß die für die Nervenzentren von uns angewandte Methodik der Fettbestimmung<sup>2)</sup> sich auch am Nerven als anwendbar erwies. Nach  $1\frac{1}{2}$  stündigem Kochen der Nervensubstanz mit  $n/10$  NaOH ergab die Rücktitration Werte, die sowohl untereinander wie mit den durch Verseifung des Alkoholextraktes gewonnenen ausreichend übereinstimmten. Die „Fettwerte“ der frischen Nerven, ausgedrückt in ccm  $n/10$  NaOH pro 1 g Substanz schwankten zwischen 30,0 (einmal 29,4) und 31,5 (einmal in einer Doppelbestimmung 33,3 bzw. 33,7) ccm und ergaben (bei Außerachtlassung der ausnahmsweise hohen und niedrigen Werte) als Mittel von 8 Bestimmungen 30,5 ccm.

Nach 24stündigem Aufenthalt in physiologischer NaCl-Lösung zeigten in zwei Versuchen die Nerven einen um 1 bzw. 1,29 ccm geringeren Fettgehalt als die gleich untersuchten desselben Tieres. Ein in physiologischer NaCl-Lösung aufbewahrter Nerv wies einen geringeren Fettgehalt auf als ein

<sup>1)</sup> Vgl. Diese Zeitschr. Bd. 101, S. 253 (1918).

<sup>2)</sup> Ebd. Bd. 105, S. 1 (1919).

in feuchter Kammer aufbewahrter. Die durch 6 bzw. 6 $\frac{1}{2}$  Stunden elektrisch gereizten Nerven ergaben in zwei Versuchen einen um 1,06 bzw. 0,92 ccm geringeren Fettgehalt als die gleich lange in Kochsalzlösung in Ruhe belassenen Nerven. — Somit zeigt auch der Froschnerv (bei einem fast 3mal so großen „Fettgehalt“ wie das Rückenmark) einen Umsatz von Fettsubstanzen, der durch Reizung eine Steigerung erfährt, hinter jenem der Nervenzentren aber sowohl in der Ruhe wie bei Erregung sehr erheblich zurückbleibt<sup>1)</sup>.

### III. Der Stickstoffumsatz.

#### a) Unter gewöhnlichen Bedingungen.

Die Untersuchung des N-Gehaltes der Nerven erfolgte in der gleichen Weise wie beim Rückenmark nach dem Mikro-Kjeldahl-Verfahren von Abderhalden und Fodor<sup>2)</sup>. Hierbei zeigte sich, daß die Ischiadici beider Seiten nur dann übereinstimmende Werte lieferten, wenn bei der Präparation sorgfältig darauf geachtet wurde, daß einander genau entsprechende Nervenstücke gewählt wurden. Geschah dies nicht, so traten beträchtliche Differenzen auf, die offenbar davon herrührten, daß mit der Aufsplitterung des Nerven zum Plexus eine Zunahme der Nervenscheidenmassen einhergeht, die ähnlich, wie dies früher<sup>3)</sup> für die Gefäßhaut des Rückenmarks gezeigt wurde, einen größeren N-Gehalt aufzuweisen scheinen als die übrige Substanz. Denn die Untersuchung des Nervenplexus ergab einen größeren N-Gehalt als die des Ischiadicusstammes. Bei gleichmäßiger Präparation beider Seiten war die Übereinstimmung eine befriedigende, wie die in Tabelle II angeführten Analysen zeigen.

Tabelle II. N-Gehalt der Nervi ischiadici (+ Plexus) beider Seiten in % der frischen Substanz.

1	a	1,44	3	a	1,50
	b	1,49		b	1,45
2	a	1,44	4	a	1,51
	b	1,40		b	1,55

<sup>1)</sup> Vgl. Diese Zeitschr. Bd. 105, S. 1 (1919).

<sup>2)</sup> Ebenda Bd. 98, S. 190 (1917).

<sup>3)</sup> Ebenda Bd. 101, S. 212 (1918).

Die Untersuchung des N-Gehaltes der Ischiadici verschiedener Frösche ergab nun — vielleicht zum Teil aus den eben angeführten Gründen — so bedeutende Differenzen (1,40 bis 1,62%), daß es nicht möglich war, einen Durchschnittswert zu berechnen, der so wie beim Rückenmark der Berechnung des N-Verbrauches in den Fällen zu Grunde gelegt werden konnte, in denen der Anfangsgehalt nicht direkt ermittelt wurde. Dagegen zeigte sich, daß der aus dem Anfangsgehalt und dem Endgehalt nach 24stündigem Verweilen in physiologischer NaCl-Lösung berechnete N-Verbrauch nur geringe Schwankungen aufwies, so daß sich ein durchschnittlicher N-Umsatz unter normalen Verhältnissen berechnen ließ, auf den die unter verschiedenen Versuchsbedingungen beobachtete Steigerung oder Herabsetzung bezogen werden konnte. Die Größe des N-Umsatzes unter gewöhnlichen Bedingungen zeigt die folgende Tabelle III, in der der Anfangsgehalt des gleich nach der Präparation untersuchten Nerven der einen Seite dem Endgehalt des zweiten Nerven des gleichen Frosches nach 24stündigem Aufenthalt in physiologischer NaCl-Lösung bei dauernder Sauerstoffdurchleitung gegenübergestellt ist.

Tabelle III. N-Verbrauch unter gewöhnlichen Bedingungen.

Lfd. Nr.	Anfangs- gehalt in % der frischen Substanz	End- gehalt	N-Verbrauch in mg pro 1 g und 24 Std.
1	1,47	1,30 <sup>1)</sup>	1,8
2	1,54	1,40	1,4
3	1,54	1,40	1,4
4	1,55	1,38	1,7
5	1,59	1,43	1,6
6	1,47	1,30	1,7
7	1,40	1,25	1,5
8	1,43	1,27	1,6
			<b>Mittel 1,6</b>

Die Tabelle zeigt, daß der N-Umsatz unter gewöhnlichen Bedingungen zwischen 1,4 und 1,8 mg pro 1 g und 24 Stunden

<sup>1)</sup> Nach 22stündigem Aufenthalt in NaCl-Lösung (curarisierter Frosch).

schwankt und im Mittel 1,6 mg beträgt, mithin um etwa  $\frac{1}{3}$  hinter dem für das Rückenmark meist beobachteten mittleren N-Verbrauch von 2,5 mg zurückbleibt.

### b) Bei Reizung.

Wie beim Rückenmark, so ruft auch beim peripheren Nerven die in der gleichen Weise durch rhythmische Reihen tetanisierender Induktionsschläge hervorgerufene elektrische Reizung eine bedeutende Steigerung des N-Umsatzes hervor. Die Versuche wurden in zweifacher Weise angestellt, einmal durch direkte Untersuchung des N-Verbrauchs des gereizten Nerven, indem der Anfangsgehalt des einen Nerven gleich nach der Präparation und der des zweiten nach Ablauf der meist 8—9stündigen Reizperiode untersucht wurde, und zweitens durch Vergleichung des N-Umsatzes in der Ruhe mit demjenigen bei Reizung, indem von den beiden Nerven des gleichen Frosches der eine gereizt, der andere unter sonst gleichen Bedingungen in Ruhe belassen wurde. Die Resultate sind in den Tabellen IV und V zusammengestellt. Der „Erregungsumsatz“ ist durch Subtraktion des im Mittel gefundenen oder direkt bestimmten Ruheumsatzes vom Reizumsatz berechnet.

Tabelle IV. N-Verbrauch bei Reizung.

Lfde. Nr.	Versuchsdauer in Stunden	N-Gehalt in %		N-Verbrauch in mg pro 1 g und 24 Std.	Erregungsumsatz	N-Verbrauch bei Reizung in % des Ruheumsatz.
		zu Beginn	am Ende			
1	8 $\frac{1}{2}$	1,50	1,33	4,8	3,2	300
2	8 $\frac{3}{4}$	1,47	1,31	4,4	2,8	275
3	8	1,51	1,37	4,2	2,6	263
4	7	1,54	1,40	4,8	3,2	300
5	8 $\frac{1}{2}$	1,40	1,27	3,7	2,1	231
6	8 $\frac{1}{2}$	1,59	1,45	4,0	2,4	250
7	8 $\frac{1}{2}$	1,43	1,31	3,4	1,8	213
				Mittel 4,2	2,6	263

Die Tabelle zeigt, daß ähnlich wie beim Rückenmark die Größe des N-Umsatzes bei Reizung auf das 2—3fache des Ruhewertes ansteigt.

Tabelle V. Vergleich des N-Verbrauchs bei Ruhe und Reizung.

I.fde. Nr.	Versuchsdauer in Stunden	Endgehalt in %		Erregungs-umsatz in mg pro 1 g und 24 Std.
		bei Ruhe	bei Reizung	
1	8½	1,33	1,26	2,0
2	8½	1,40	1,33	2,0
3	8½	1,30	1,21	2,5

## c) N-sparende Substanzen.

Wie beim Rückenmark, so wurde auch beim peripheren Nerven der Einfluß einer größeren Zahl von Substanzen auf den N-Umsatz untersucht, um festzustellen, inwieweit durch Zufuhr von Stoffen von außen her eine Verminderung des N-Umsatzes, eine N-Ersparnis, erzielt werden könnte. Bei der Berechnung der absoluten Größe der letzteren wurden die schon früher erwähnten Mittelwerte des N-Umsatzes in physiologischer Kochsalzlösung von 1,6 mg pro 1 g und 24 Stunden in der Ruhe und 4,2 mg bei Reizung zu Grunde gelegt.

## 1. Zucker.

Die in Tabelle VI zusammengestellten Versuchsergebnisse zeigen, daß wie beim Rückenmark so auch beim Nerven durch Zusatz von Dextrose zur umgebenden Lösung eine sehr bedeutende Einschränkung des N-Verbrauchs bewirkt wird, deren Größe in der Ruhe sich auf 60—70% schätzen läßt, während in den Versuchen 4 und 5 bei elektrischer Reizung der Mehrverbrauch in gewöhnlicher NaCl-Lösung so groß ist, daß unter Zugrundelegung des aus Tabelle IV abgeleiteten Mittelwertes des Reizstoffwechsels der ganze N-Umsatz durch den Zucker aufgehoben erscheint. Geringer ist, wie besonders der vergleichende Versuch 7 dartut, die N-sparende Wirkung der Lävulose, und die Galaktose vermag ebenso wie bei den Nervenzentren auch beim peripheren Nerven wenn überhaupt, so anscheinend nur in sehr geringem Umfange stickstoffsparend zu wirken.

Tabelle VI. N-Ersparnis durch Zucker.

Lfd. Nr.	Versuchslösung	Versuchs- bedingung	Versuchs- dauer in Stunden	N-Gehalt in %		N-Ver- brauch in mg pro 1 g u. 24 St.	N-Ersparnis gegenüber NaCl in mg pro 1 g und 24 St.
				am An- fang	am Ende		
1	Dextrose	Ruhe	24	1,45	1,40	0,5	ca. 1,1
2	Dextrose NaCl	Ruhe	24	—	1,45 1,35	0,6 1,6	1,0
3	Dextrose	Reizung	8	1,40	1,30	3,0	ca. 1,2
4	Dextrose NaCl	Reizung	8 $\frac{1}{2}$	—	1,58 1,42	—	4,5
5	Dextrose NaCl	Reizung	8	—	1,51 1,36	—	4,5
6	Lävulose	Ruhe	24	1,50	1,43	0,7	ca. 0,9
7	Dextrose Lävulose	Reizung	9	—	1,40 1,33	—	1,9 (gegen- über Lävul.)
8	Galaktose	Ruhe	24	1,62	1,44	1,8	0
9	Galaktose	Ruhe	24	1,40	1,27	1,3	0,3
10	Galaktose NaCl	Reizung	9	—	1,40 1,35	—	0,5

## 2. Serum, Eiweiß und Eiweißbestandteile.

Wie Tabelle VII zeigt, ergab ebenso wie beim Rückenmark auch beim peripheren Nerven der Zusatz von etwas Froschblut oder Serum (Versuch 1—5) eine bedeutende, Zusatz von Hühnereiweiß (Versuch 6) eine geringere Verminderung des N-Umsatzes. Ein Versuch, in welchem bei Zusatz von Froschblut überhaupt kein N-Verbrauch nachweisbar war, ist als möglicherweise fehlerhaft nicht berücksichtigt. In Versuch 2 und 3 enthielt die Lösung außer Serum noch 0,5% Dextrose, ohne daß jedoch ein deutlicher Einfluß gegenüber den zuckerfreien Serumlösungen erkennbar wäre. — Ein mit Peptonzusatz am gereizten Nerven angestellter Versuch (Nr. 7) zeigte analog dem Ergebnis am Rückenmark gegenüber dem zweiten in Ruhe belassenen Nerven keine Herabsetzung, sondern sogar eine Steigerung des N-Verbrauchs.

Unter den Versuchen mit Aminosäuren ergab der mit

Glykokoll angestellte Versuch 8 keinen deutlichen Einfluß, während mit Alanin ganz so wie bei den Nervenzentren eine zumal in der Ruhe sehr bedeutende, mit Tyrosin eine geringere Ersparnis zu erzielen war.

Tabelle VII. N-Ersparnis durch Serum, Eiweiß und Eiweißbestandteile.

Lfd. Nr.	Versuchslösung	Versuchsdauer in Stunden	N-Gehalt in %		N-Verbrauch in mg pro 1 g u. 24 St.	N-Ersparnis in N-haltiger Lösung in % d. mittl. Umsatzes in NaCl-Lösung
			am Anfang	am Ende		
1	Froschblut	22	1,47	1,37	1,1	31
2	Serum (ca. 0,2% Eiweiß + 0,5% Dextrose)	24	1,55	1,48	0,7	56
3	Wie in 2	24	1,40	1,32	0,8	50
4	Serum (ca. 0,16% Eiweiß)	24	1,50	1,42	0,8	50
5	Serum (ca. 0,18% Eiweiß)	9 (Reizung)	1,49	1,40	2,4	43
6	Hühnereiweiß (0,1%)	23 1/2	1,37	1,25	1,2	25
7	Pepton (0,5%) Na Cl	8 1/2 (Reizung)	—	1,22 1,29	6,1 4,2	—
8	n/500 Glykokoll	24	1,40	1,26	1,4	—
9	n/500 Alanin	24	1,47	1,41	0,6	63
10	n/500 Alanin	24	1,45	1,40	0,5	69
11	n/500 Alanin	9 (Reizung)	1,47	1,40	1,9	55
12	n/1000 Tyrosin Na Cl	22	—	1,46 1,40	1,0 1,6	38
13	n/500 Tyrosin Na Cl	7 1/2	—	1,37 1,30	2,0 4,2	52

### 3. Phosphatide und Cerebroside.

Die Resultate sind in Tabelle VIII zusammengestellt. Meist wurden die Werte des N-Verbrauchs in gewöhnlicher NaCl-Lösung und in solcher mit Zusatz der betreffenden Substanz miteinander verglichen und die absolute Größe des Umsatzes unter Zugrundelegung der mittleren Ruhe- bzw. Reiz-

werte des N-Verbrauchs berechnet. In den Cerebrinversuchen Nr. 7 und 8 ist die Größe des N-Umsatzes direkt bestimmt, indem der eine Nerv gleich nach der Präparation untersucht wurde. Die Tabelle zeigt, daß wie beim Rückenmark so auch beim Nerven der Zusatz von Lecithin, Protagon und Cerebrin eine sehr bedeutende Verminderung des N-Umsatzes herbeiführt, der in einigen Fällen (Versuch 2, 4, 6, 7) bis auf die Fehlergrenze herabgedrückt wird.

Tabelle VIII. N-Ersparnis durch Emulsionen von Phosphatiden und Cerebrosiden in Kochsalzlösung.

Lfd. Nr.	Versuchslösung	Versuchsbedingung	Versuchsdauer in Stunden	Endgehalt in %	Berechneter N-Verbrauch in mg pro 1 g und 24 Stunden	N-Ersparnis in N-haltiger Lösung in % des Umsatzes in NaCl-Lösung
1	Lecithin Na Cl	Ruhe	24	1,46 1,35	$1,6 - 1,1 = 0,5$ 1,6	69
2	Lecithin Na Cl	Reizung	8	1,46 1,34	$4,2 - (3 \times 1,2) = 0,6$ 4,2	86
3	Lecithin Na Cl	Reizung	8	1,40 1,30	$4,2 - (3 \times 1) = 1,2$ 4,2	71
4	Protagon Na Cl	Ruhe	24	1,54 1,40	$1,6 - 1,4 = 0,2$ 1,6	88
5	Protagon Na Cl	Reizung	7½	1,40 1,34	$4,2 - 1,9 = 2,3$ 4,2	45
6	Cerebrin Na Cl	Ruhe	24	1,49 1,32	0 1,6	100
7	Cerebrin	Ruhe	24	1,51	0,4	75
8	Cerebrin	Reizung	8	1,37	3,0	29

### Zusammenfassung.

Der Stoffwechsel des peripheren Nerven wurde mit den gleichen Methoden untersucht wie in den vorangehenden Arbeiten jener der nervösen Zentralorgane. Wie das isolierte Froschrückenmark, so bewirkt auch der Nervus ischiadicus des Frosches einen Umsatz von Zucker in der umgebenden Lösung und verbraucht Fettstoffe und stickstoffhaltige Substanzen der eigenen Gewebe. Alle diese Vorgänge werden

auch beim Nerven durch elektrische Reizung sehr bedeutend gesteigert. Auch beim Nerven werden unter den Monosacchariden in der Ruhe Galaktose, bei Reizung Glukose am meisten umgesetzt, welche letztere auch hier die größte Ersparnis im Stickstoffumsatz zu bewirken vermag. Von den zu der umgebenden Lösung zugesetzten N-haltigen Substanzen erwiesen sich auch beim Nerven Alanin, Lecithin, Protagon und Cerebrin als die besten Stickstoffsparer.

Somit sind die zwischen dem Stoffwechsel des peripheren und des zentralen Nervensystems feststellbaren Unterschiede anscheinend in der Hauptsache quantitativer Natur, indem der erstere um etwa  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{2}$  hinter jenem des letzteren zurückbleibt. — Nimmt man an, daß das Froschrückenmark zu ungefähr gleichen Teilen aus grauer und weißer Substanz besteht, und daß die chemischen Prozesse in der letzteren mit jenen im peripheren Nerven übereinstimmen, so würde sich ergeben, daß der Stoffwechsel der grauen Substanz etwa 2—3mal so groß ist wie der der weißen.