Aus dem Carl-Ludwig-Institut für Physiologie
der Karl-Marx-Universität Leipzig
Direktor: Prof. Dr. sc. med. H. Drischel

Morphologische, physiologische und pharmakologische Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln und ihre Veränderungen nach Denervation

Dissertation zur Promotion B
vorgelegt von
Dr. med. GERHARD ASMUSSEN
geb. am 18. 2. 1942 in Danzig

Leipzig 1978

Danksagung

Herrn Prof. Dr. sc. med. H. Drischel danke ich herzlich für seine ständige und großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und für die Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

Bei Frau Dr. sc. nat. A. Lässig-Kiessling, Herrn Dr. sc. nat. F. Wohlrab und Herrn Dr. rer. nat. U. Gaunitz möchte ich mich für ihre Mitarbeit bei einem Teil der Experimente sowie für ihre hilfreiche Diskussion bedanken.

Frl. R. Rätze danke ich für ihre ständige Hilfsbereitschaft und ihre ausgezeichnete technische Assistenz.

1. Einleitung 1

2. Material und Methode 19

2.1. Morphologische Methodik 19

2.2. Physiologische Methodik 23

2.2.1. Untersuchungen der mechanischen Eigenschaften innervierter und denervierter Mm. obliqui inferiores des Kaninchens 23

2.2.2. Untersuchungen der mechanischen Eigenschaften von Augen- und Skelettmuskeln des Frosches 32

2.3. Pharmakologische Methodik 35

2.3.1. Pharmakologische Untersuchungen an innervierten und denervierten Mm. obliqui inferiores des Kaninchens 35

2.3.2. Pharmakologische Untersuchungen an Augen- und Skelettmuskeln des Frosches 36

2.4. Operationstechnik zur Denervierung des M. obliquus inferior des Kaninchens 36

3. Morphologie der äußeren Augenmuskulatur der Säugetiere 38

3.1. Makroskopische Anatomie 38

3.2. Histologie: Anzahl und Anordnung der Muskelfasern, Kapillarisierung 39

3.3. Innervation: Klassifizierung von zwei Formen motorischer Nervenendigungen (Literaturübersicht) 43

3.4. Muskelfasertypen 49

3.4.1. Übersicht über die ältere Literatur 49

3.4.2. Neuere Ergebnisse 51

3.4.3. Postnatale Entwicklung der Muskelfasertypen 61

4. Physiologische Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln der Säugetiere 65

4.1. Elektrophysiologische Eigenschaften (Literaturübersicht) 65

4.2. Mechanische Eigenschaften 68

4.2.1. Statische mechanische Eigenschaften 68

4.2.2. Dynamische Eigenschaften 71

4.2.3. Mechanische Schwelle - K^+-Kontrakturen 77

5. Pharmakologische Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln der Säugetiere 80

5.1. Unterschiedliches pharmakologisches Verhalten der Muskelfasertypen (Literaturübersicht) 80

5.2. Eigene pharmakologische Untersuchungen am M. obliquus inferior des Kaninchens 84

6. Charakteristika der äußeren Augenmuskeln niederer Vertebraten 90

6.1. Makroskopische Anatomie 90

6.2. Anordnung der Muskelfasern und Muskelfasertypen 91

6.2.1. Fische 91

6.2.2. Amphibien 93

6.2.3. Reptilien 97

6.2.4. Vögel 98

6.3. Physiologische Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln des Frosches im Vergleich zu Skelettmuskeln dieses Tieres 101

6.3.1. Statische mechanische Eigenschaften 102

6.3.2. Dynamische Eigenschaften 104

6.3.3. Mechanische Schwelle - K^+-Kontrakturen 108

6.4. Pharmakologische Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln des Frosches im Vergleich zu Skelettmuskeln dieses Tieres 110

7. Veränderungen des M. obliquus inferior des Kaninchens nach Denervation 115

7.1. Morphologische Eigenschaften des denervierten M. obliquus inferior 115

7.1.1. Makroskopische Veränderungen des Muskels 115

7.1.2. Veränderungen an den einzelnen Muskelfasertypen 116

7.2. Physiologische Eigenschaften des denervierten M. obliquus inferior 121

7.2.1. Veränderungen der statisch-mechanischen Eigenschaften 121

7.2.2. Veränderungen der dynamischen Eigenschaften 122

7.2.3. Veränderungen der mechanischen Schwelle und der K^+-Kontrakturen 132

7.3. Pharmakologische Eigenschaften des denervierten M. obliquus inferior 134

8. Diskussion 138

8.1. Muskelfasertypen und motorische Einheiten in den Augenmuskeln der Säugetiere 138

8.1.1. Größe der motorischen Einheiten 138

8.1.2. Mechanische Parameter der verschiedenen Muskelfasertypen bzw. motorischen Einheiten 140

8.1.3. Vergleich der kontraktilen Parameter der phasischen Augenmuskelfasern verschiedener Säuger 151

8.1.4. Vergleich der phasischen Augen- und Skelettmuskelfasern 153

8.1.5. Kontrakturen tonischer und phasischer Muskelfasern 166

8.1.6. Postnatale Ontogenese der Augen- und Skelettmuskelfasern 171

8.1.7. Einige Bemerkungen zur funktionellen Bedeutung der verschiedenen Muskelfasertypen 175

8.2. Muskelfasertypen in den Augenmuskeln niederer Vertebraten 178

8.2.1. Einige Bemerkungen zur Phylogenese der Augenmuskeln 178

8.2.2. Vergleich der kontraktilen Parameter der phasischen Augen- und Skelettmuskelfasern des Frosches 182

8.2.3. Kontrakturen tonischer und phasischer Augen- und Skelettmuskelfasern des Frosches 185

8.3. Denervationsveränderungen an den Augenmuskeln der Säuger 187

8.3.1. Atrophie und Hypertrophie denervierter Muskelfasern 187

8.3.2. Veränderungen der physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften 194

8.3.3. Vergleich denervierter und embryonaler Muskelfasern 204

9. Zusammenfassung 208

10. Literatur 215

11. Anhang (Separatband)

11.1. Abb. 1 - 148

11.2. Tab. 1 - 18

A muscle is a muscle is a muscle
A. HESS (1967)

1. Einleitung

In der quergestreiften Muskulatur der Wirbeltiere nehmen die äußeren Augenmuskeln eine Sonderstellung ein, die aus ihrer Funktion als Anhangsgebilde eines Sinnesorgans zu erklären und zu verstehen ist. Sie vermitteln praktisch unermüdbare, extrem rasche und sehr präzise Bewegungen und können außerdem eine gegebene Position lange Zeit und unverändert aufrecht erhalten. Dabei braucht die Kraftentwicklung der Muskeln nur gering zu sein, da die Kräfte, gegen die gearbeitet wird, fast ausschließlich aus der Wirkung des gewöhnlich passiven Antagonisten und dem Widerstand des bindegewebigen Aufhängeapparates des Auges in der Augenhöhle bestehen. Dagegen ist die Kontraktionsgeschwindigkeit sehr groß; für die Säugetiere ist bekannt, daß sie ausnahmslos größer ist als die anderer quergestreifter Muskeln (COOPER und ECCLES, 1930). Die Abstufbarkeit der Augenbewegungen ist sehr fein, dies wird mit der reichhaltigen sensiblen und motorischen Innervation der Muskeln und der geringen Größe der motorischen Einheiten in Zusammenhang gebracht (TORRE, 1953). Die Funktion des Auges und die seiner bewegenden Muskeln sind eng miteinander gekoppelt. Die Muskeln spielen bei der Richtungs- und Tiefenlokalisation eine annähernd so große Rolle wie das Auge selbst. Ausfall eines oder mehrerer Augenmuskeln stört die Funktion des Auges erheblich; andererseits verlieren die Augenmuskeln bei Erblindung jegliche funktionelle Bedeutung.

Zwei voneinander stark unterschiedliche Arten von Augenbewegungen, die in Tabelle 1 einander gegenüber gestellt sind, können beobachtet werden: Schnelle, ruckartige Blickbewegungen und langsame, kontinuierliche Gleitbewegungen. Beide Bewegungsarten sind gewöhnlich miteinander kombiniert, können aber unter bestimmten Bedingungen auch isoliert beobachtet werden (SIEBECK und KRÜGER, 1955; OPPEL, 1967). Die raschen Blickbewegungen (Sakkaden) sind gewöhn-

lich dem Willen unterworfen und laufen an beiden Augen in der gleichen Richtung und in gleichem Ausmaß ab. Die Bewegungsgeschwindigkeit ist abhängig vom Bewegungsausmaß und willkürlich nicht zu verändern. Dabei werden Bewegungsgeschwindigkeiten von bis zu 600°/s erreicht, und die vollständige Bewegung dauert nur wenige Millisekunden. Der schnelle Grundtyp der Augenbewegungen kann auch beobachtet werden bei unwillkürlichen, optisch ausgelösten Sakkaden, in der raschen Phase des optokinetischen und vestibulären Nystagmus sowie bei raschen Fixationsbewegungen, sog. Mikrosakkaden. Der langsame Grundtyp kann entweder als konjugierte Augenbewegung beobachtet werden als langsame Folgebewegung, in den langsamen Phasen des optokinetischen und vestibulären Nystagmus sowie bei Mikrodriftbewegungen (langsame Form von Fixationsbewegungen) oder als disjunktive Augenbewegung bei der Fusion. Durch die Fusionsbewegungen wird in den beiden Augen die Abbildung eines Gegenstandes auf korrespondierenden Netzhautstellen erreicht und ständig die Einstellung beider Sehachsen kontrolliert. Nach der Achse, um die diese Bewegungen stattfinden, unterscheidet man drei Gruppen von Fusionsbewegungen: Konvergenzbewegungen (diese stehen den Blickbewegungen relativ nahe und sind wie diese teilweise auch willkürlich durchführbar), Vertikalfusion und Zyklofusion. Solche Bewegungen verlaufen an beiden Augen stets entgegengesetzt ab und können gewöhnlich willkürlich nicht beeinflußt werden. Der Bewegungsablauf ist ausgesprochen langsam und hat etwa den gleichen Zeitgang wie die durch die glatten inneren Augenmuskeln bedingte Akkommodation (ALPERN und WOLTER, 1956).

Die auffallenden Unterschiede im Zeitgang der beiden Bewegungsarten lassen es sehr unwahrscheinlich erscheinen, daß ihnen das gleiche motorische Substrat zugrunde liegt, und führten zu der Vermutung, daß in den Augenmuskeln zwei getrennte aber miteinander verschaltete motorische Systeme vorliegen. Dies macht die Augenmuskeln einerseits vergleichbar mit der Skelettmuskulatur; auch hier gibt es Muskeln oder Muskelteile, die besonders auf rasche Bewegungen spezialisiert sind, und andere Muskeln, die vorwiegend Haltearbeit und langsame Bewegungen durchführen. Andererseits zeigt und besonders bei den Säugetieren gerade der Vergleich der Augenmit verschiedenen Skelettmuskeln die Sonderstellung der ersteren sehr deutlich: Die Augenmuskeln können sowohl rascher zucken als

die schnellsten Skelettmuskeln, als auch langsamer tätig sein als die langsamsten Skelettmuskeln.

Da die besonderen Eigenschaften der Augenmuskeln, die das Thema dieser Arbeit sind, sich vornehmlich im Vergleich mit den Skelettmuskeln zeigen, sollen im folgenden zunächst die Eigenschaften der letzteren, wie sie sich aus moderner Sicht darstellen, zusammenfassend besprochen werden. Daraus ergeben sich dann für die Augenmuskeln eine Reihe von Fragestellungen sowie die Methoden, mit denen diese untersucht werden können.

RANVIER (1873) war wohl der erste, der darauf aufmerksam gemacht hat, daß die Skelettmuskulatur der Wirbeltiere nicht einheitlich ist. Er fand an der Beinmuskulatur des Kaninchens, daß blaß gefärbte Muskeln sehr rasch zucken, aber auch sehr rasch ermüden, während intensiv rot gefärbte Muskeln sich langsam und ausdauernd kontrahieren. Dieser Befund wurde in der Folgezeit häufiger bestätigt (Übersicht über die alte Literatur vgl. NEEDHAM, 1926), aber es stellten sich auch bald Kontroversen heraus, so fanden beispielsweise MAYER (1875) und KNOLL (1891), daß manche roten Muskeln genau so schnell zucken wie blaß gefärbte. Außerdem sind die Muskeln von wild lebenden Tieren gewöhnlich roter als die homologen Muskeln von domestizierten Tieren der gleichen Art, obwohl keine Unterschiede in der Kontraktionsgeschwindigkeit bestehen. GRÜTZNER (1884) und KNOLL (1891) zeigten, daß in den Skelettmuskeln der Wirbeltiere verschiedene Muskelfasern enthalten sind; rote Muskeln bestehen überwiegend aus dünnen, protoplasmareichen Muskelfasern mit vielen Granula und Lipidtröpfchen, weiße Muskeln dagegen enthalten vornehmlich dicke protoplasmaarme Muskelfasern mit nur wenigen Granula und Lipidtröpfchen. In den dreißiger und vierziger Jahren dieses Jahrhunderts wurden jedoch die Differenzen zwischen verschiedenen Skelettmuskeln von den meisten Untersuchern als zu unwesentlich ignoriert (vgl. KRÜGER, 1952) und erst mit der Einführung neuer morphologischer Untersuchungstechniken (besonders der Enzymhistochemie und der Elektronenmikroskopie) wurden zu Beginn der sechziger Jahre diese Studien fortgesetzt. Etwa zur gleichen Zeit begannen auch intensivere physiologische Untersuchungen zu diesem Problem.

Die ersten histochemischen Untersuchungen führten zunächst wieder auf die alte Einteilung von RANVIER zurück. So zeigten DUBOWITZ und PEARSE (1960), daß weiße, rasch zuckende Muskeln vornehmlich Muskelfasern mit wenig Mitochondrien und demnach nur einer geringen Aktivität mitochondrial gebundener oxidativer Enzyme - z.B. der Sukzinodehydrogenase (SDH) - besitzen, dagegen ist die Aktivität glykolytischer Enzyme sehr stark. Demgegenüber besitzen langsam zuckende, rote Muskelfasern viel Mitochondrien, eine hohe oxidative und eine niedrige glykolytische Enzymaktivität. ENGEL (1962) fand, daß die Muskelfasern rasch zuckender Muskeln eine hohe, die von langsam zuckenden Muskeln dagegen eine niedrige Aktivität der myofibrillären Adenosintriphosphatase (ATPase) bei einem pH von 9,4 besitzen. In der Folgezeit wurden aber durch den histochemischen Nachweis einer Vielzahl von Enzymen und Stoffen sowie durch Kombination dieser Untersuchungen mit elektronenmikroskopischen und physiologischen Techniken festgestellt, daß die Einteilung in zwei Fasertypen eine zu weitgehende Vereinfachung ist; in einer Flut von Literatur (vgl. CLOSE, 1972) wurden bis zu acht (ROMANUL, 1964) verschiedene Muskelfasertypen mit den unterschiedlichsten Bezeichnungen (arabische und römische Zahlen, griechische und lateinische Buchstaben u.ä.) beschrieben, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll, denn es hat sich herausgestellt, daß für praktische Belange eine Einteilung der Skelettmuskelfasern der Säugetiere in drei Fasertypen ausreichend ist. In Tabelle 2 sind die charakteristischen histochemischen Reaktionen dieser drei Muskelfasertypen und die in der Literatur gebräuchlichen Bezeichnungen einander gegenübergestellt; wir wollen im folgenden vornehmlich die Bezeichnungen von BARNARD et al. (1971) verwenden. Die drei Muskelfasertypen haben zusammengefaßt folgende Eigenschaften (Allgemeine Literaturübersichten: GUTMANN, 1970; 1974. Spezielle Literatur: Morphologie: TOMANECK et al., 1973; EISENBERG und KUDA, 1976; Physiologie: CLOSE, 1972; BURKE und TSAIRIS, 1974; KUGELBERG, 1975; Biochemie: PETER et al., 1972; PETTE, 1975):

- fast-twitch-white-fibres:

Die Muskelfasern dieses Typs entsprechen den weißen Fasern der älteren Literatur und sind besonders in den oberflächlichen Anteilen der Skelettmuskulatur zu finden. Sie sind von starkem Kaliber und stellen die dicksten Skelettmuskelfasern dar. Mus-

keln (wie der M. extensor digitorum longus der Säuger) oder Muskelteile (wie die oberflächlichen Anteile des M. gastrocnemius), die überwiegend derartige Muskelfasern enthalten, sind blaß gefärbt. Dies liegt teilweise an der geringen Kapillardichte in diesen Muskelregionen und teilweise am niedrigen Myoglobingehalt der Fasern. Die Fasern enthalten wenige, kleine und gewöhnlich paarweise an der dünnen Z-Linie angeordnete Mitochondrien. Demzufolge ist die histochemisch wie biochemisch nachweisbare Aktivität mitochondrial gebundener oxidativer Enzyme gering. Demgegenüber ist die Aktivität der glykolytischen Enzyme sehr hoch. Muskelfasern dieses Typs gewinnen offenbar die zur Muskelkontraktion benötigte Energie nur zu einem sehr geringen Anteil auf oxidativem Wege sondern überwiegend anaerob durch Glykolyse. Damit in Zusammenhang steht der hohe Gehalt dieser Fasern an Glykogen, ihr geringer Sauerstoffverbrauch und die geringe Durchblutung der aus diesen Fasern aufgebauten Muskelregionen.

Wie der Name schon sagt, sind die fast-twitch-white-fibres rasch zuckend, sie stellen die schnellsten Skelettmuskelfasern dar. Summation der Muskelzuckungen beobachtete man deshalb erst bei höheren Reizfrequenzen (Abb. 1), andererseits ermüden die Fasern sehr schnell. Schon bei kurzzeitigen vollständigen Tetani kann die Tetanusspannung nicht über die gesamte Tätigkeitsperiode gehalten werden (Abb. 1). Aber auch bei rhythmischer Tätigkeit ermüden die Fasern rasch, Ursache der Schnelligkeit dieser Fasern sind neben der raschen Energiebereitstellung durch Glykolyse eine histochemisch und biochemisch nachweisbar hohe Aktivität der myofibrillären ATPase und eine schnelle elektromechanische Kopplung - die Muskelfasern besitzen ein sehr gut ausgebildetes sarkoplasmatisches Retikulum, und die Vorgänge der Ca^{++}-Ionen-Freisetzung und -wiederaufnahme laufen sehr rasch ab. Funktionell dienen die fast-twitch-white-fibres offenbar der Bewerkstelligung rascher und kurzdauernder skelett-motorischer Bewegungen.

- fast-twitch-red-fibres:

Die Muskelfasern dieses Typs haben nur einen geringen Durchmesser und liegen vornehmlich in den tieferen Anteilen der Skelettmuskulatur. Die diese Fasersorte reichlich enthaltenden Muskeln (M. plantaris) oder Muskelteile (tiefe Portionen des M. gastrocnemius) sind intensiv rot gefärbt; die Muskelfasern enthalten reichlich Myoglobin und sind dicht von Kapillaren umsponnen. Charakteristische Unterschiede zu dem oben beschriebenen Fasertyp bestehen in der etwas dickeren Z-Linie und dem reichlichen Gehalt an Mitochondrien. Diese sind vornehmlich zwischen den Myofibrillen gelegen - histochemisch wie biochemisch ist die Aktivität mitochondrialer Enzyme hoch. Die Fasern verfügen ferner über geringere Glykogendepots und die histochemische Aktivität der glykolytischen Fermente ist schwächer. Biochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß auch diese Fasern ihre Energie größtenteils durch Glykolyse gewinnen, daß sie aber auch zu einem gewissen Prozentsatz Energie aus dem oxidativen Abbau vornehmlich von Kohlehydraten gewinnen können.

Auch dieser Fasertyp ist rasch zuckend (wenn auch oft geringfügig langsamer als die fast-twitch-white-fibres - Abb. 2). Die Fasern zeigen im Vergleich zu den oben beschriebenen Fasern histochemisch wie biochemisch keinen Unterschied in der Aktivität der Myosin-ATPase; es bestehen wohl auch keine größeren Differenzen in der Geschwindigkeit der elektromechanischen Kopplung. Die fast-twitch-red-fibres besitzen eine gewisse Ermüdungsresistenz; diese wird besonders bei rhythmischer Reizung deutlich, allerdings sind auch diese Fasern nicht zu ausdauernder Tätigkeit befähigt (Abb. 1). Funktionelle Aufgabe dieser Fasern dürften länger anhaltende, schnelle Bewegungen sein.

Es ist zu vermuten, daß die beiden beschriebenen fast-twitch-Fasertypen die extremen Formen eines Spektrums rasch zuckender Muskelfasern darstellen. Bei der histochemischen aber auch bei der physiologischen Differenzierung sind immer wieder intermediäre Fasertypen beschrieben worden (s.o. und Abb. 2).

- slow-twitch-intermediate-fibres:

Die Muskelfasern dieses Typs liegen ebenfalls in den tieferen Anteilen der Skelettmuskulatur. Es handelt sich um mittelstarke Fasern, die einem Muskel, der viele dieser Fasern enthält (z.B. M. soleus), eine intensiv rote Färbung verleihen. Ursache dafür sind der hohe Myoglobingehalt und die besonders gute Kapillarversorgung der Muskelfasern. Diese enthalten reichlich Mitochondrien, die nicht nur zwischen den Myofibrillen sondern auch gehäuft subsarkolemmal liegen. Das trifft besonders für die Bereiche der Muskelfaseroberfläche zu, der die Kapillaren anliegen. Dem hohen Mitochondriengehalt entsprechend haben die Fasern eine hohe Aktivität der oxidativen Fermente, dagegen ist die Aktivität der glykolytischen Enzyme niedrig. Biochemischen Untersuchungen zufolge gewinnen diese Fasern ihre Energie weniger auf glykolytischem Wege (auch die Glykogendepots sind gering), sondern in einem beträchtlichen Ausmaß durch den oxidativen Abbau von Kohlehydraten und Fetten (wofür auch das gehäufte Vorkommen von Fettvakuolen in diesen Fasern spricht). Die weitgehend aerobe Stoffwechselsituation dieser Muskelfasern spiegelt sich auch in einem hohen Sauerstoffverbrauch und in einer hohen Durchblutungsrate bei den entsprechenden Muskeln wider. Eine für die ultrastrukturelle Klassifikation wichtige Eigenschaft der slow-twitch-intermediate-fibres ist eine besonders breite Z-Linie.

Der Kontraktionsablauf bei den slow-twitch-intermediate-fibres ist, wie aus der Bezeichnung zu ersehen, langsam (Abb. 1). Deshalb beobachtet man schon bei niedriger Reizfrequenz mechanische Summationen - beispielsweise führt bei Rattenmuskeln eine Stimulationsfrequenz von 20 Hz, die bei fast-twitch-Fasern eine Serie von Einzelzuckungen auslöst, bei slow-twitch-Fasern schon zu einem nahezu vollständigen Tetanus (Abb. 1). Ursache des langsamen Kontraktionsablaufes der slow-twitch-Fasern ist eine gegenüber den fast-twitch-Fasern stark verlangsamte Ca^{++}-Ionen-Freisetzung und -wiederaufnahme durch ein schlechter entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum sowie eine niedrigere Aktivität der myofibrillären ATPase. Die langsame Kontraktion dieser Fasern geht einher mit einer hohen Ermüdungsresistenz. Besonders bei rhythmischer Reizung mit ausreichender Blut- und Sauerstoff-

versorgung können die Fasern über Stunden unermüdlich tätig sein (Abb. 1). Funktionelle Aufgabe der slow-twitch-intermediate-fibres ist offenbar die Durchführung von langsamen und für lange Zeit aufrecht erhaltenen Bewegungen im Zusammenhang mit der Körperhaltung.

Die quergestreifte Muskulatur ist in motorischen Einheiten organisiert. Definitionsgemäß (SHERRINGTON, 1925) gehören zu einer derartigen Einheit eine motorische Nervenzelle mit ihren Ausläufern (den Dendriten und dem Neurit) sowie alle von dieser Nervenzelle innervierten Muskelfasern. Eine wichtige Entdeckung der letzten Jahre ist der Nachweis, daß ungeachtet des heterogenen Aufbaus der meisten Skelettmuskeln aus unterschiedlichen Muskelfasertypen die motorischen Einheiten homogen sind (EDSTRÖM und KUGELBERG, 1968; Literatur s. BURKE und TSAIRIS, 1974; KUGELBERG, 1975), d.h., daß alle von einem Neuron versorgten Muskelfasern vom gleichen Muskelfasertyp sind. Den verschiedenen Muskelfasertypen liegen also verschiedene Typen von motorischen Einheiten zugrunde (Abb. 1; 2). Die Neurone zu den fast-twitch-Einheiten sind große Zellen mit niedriger Erregbarkeit. Die Zellen entladen sich relativ selten und dann in Gruppen von Aktionspotentialen; innerhalb einer solchen Gruppe ist die Entladungsfrequenz hoch. Demgegenüber sind die Nervenzellen zu den slow-twitch-Einheiten kleiner und von hoher Erregbarkeit. Das typische Entladungsmuster dieser Motoneurone ist eine gleichmäßige Dauerentladung niedriger Frequenz. Die Nervenfasern sowohl zu den fast- als auch zu den slow-twitch-fibres gehören zum Aα-Typ, jedoch sind die ersteren etwas dicker und leiten auch die Erregungen etwas schneller als die letzteren. Die synaptische Kontaktfläche im Bereich der motorischen Endplatte ist bei fast-twitch-fibres größer als bei slow-twitch-fibres.

Die motorischen Einheiten in fast-twitch-white-fibres sind groß, d.h. relativ viele Muskelfasern werden von einer Nervenfaser versorgt; sie entwickeln demzufolge eine große Kraft (Abb. 2). Demgegenüber sind die motorischen Einheiten, die fast-twitch-red-fibres enthalten, und besonders diejenigen, die aus slow-twitch-intermediate-fibres bestehen, kleiner und die Kraftentfaltung ist geringer. Daraus ergibt sich, daß sich die Eigenschaften eines Ganzmuskels als Summe der Eigenschaften der in ihm enthaltenen motorischen Einheiten ergeben. BISCOE und TAYLOR (1967) haben für

verschiedene Skelettmuskeln der Katze gezeigt, daß man beispielsweise den Ablauf der Einzelzuckung eines gegebenen Muskels auf einen Analogrechner mit großer Genauigkeit simulieren kann, wenn man außer den kontraktilen Eigenschaften der verschiedenen Muskelfasertypen auch deren prozentualen Gehalt in dem jeweiligen Muskel genau kennt und im Modell berücksichtigt.

Die drei oben besprochenen Muskelfasertypen haben ein gemeinsames Charakteristikum, sie sind sogenannte phasische Muskelfasern. Das bedeutet, alle diese Muskelfasern besitzen nur eine motorische Nervenendigung (bei sehr langen Muskelfasern, z.B. im M. sartorius, können gelegentlich auch einmal zwei weit voneinander entfernte Endplatten beobachtet werden), sie haben einen weitgehend identischen Erregungsmodus und die typische kontraktile Reaktion ist die Muskelzuckung (vgl. GUTMANN, 1970). Im Ruhepotential unterscheiden sich die oben besprochenen phasischen Fasertypen kaum voneinander - bei slow-twitch-fibres ist es etwa 4% niedriger als bei fast-twitch-fibres - und auch die Unterschiede bezüglich der Aktionspotentiale, mit deren Hilfe sich die Erregung über die gesamte Muskelfaser ausbreitet, sind gering. Das Aktionspotential der slow-twitch-fibres ist etwa 10% niedriger und um 13% länger dauernd als das von fast-twitch-fibres (HANSON, 1974). Die phasischen Fasern unterscheiden sich also erregungsphysiologisch sehr viel weniger voneinander als bezüglich ihrer Muskelkontraktion. Der zeitliche Ablauf der Aktivierung und Inaktivierung des kontraktilen Elements (active state, HILL, 1949) ist bei den fast-twitch-fibres erheblich rascher als bei den slow-twitch-fibres (Literatur s. CLOSE, 1972), die Gründe dafür sind, wie schon oben erwähnt, in der unterschiedlichen Ausbildung des sarkoplasmatischen Retikulums und in der unterschiedlichen Myosin-ATPase-Aktivität zu suchen.

Die gewöhnlichen Skelettmuskeln der Säugetiere enthalten ausschließlich motorische Einheiten mit phasischen Muskelfasern. Die Skelettmuskeln niederer Vertebraten bestehen ebenfalls zu ihrem größten Teil aus phasischen Muskelfasern; auch hier unterscheidet man verschiedene Muskelfasertypen, die in ihrer Struktur und Funktion den oben für die Säugetiere beschriebenen vergleichbar sind. Bei diesen Tieren findet man in der Skelettmuskulatur aber regelmäßig noch einen weiteren Muskelfasertyp, die tonischen Muskelfasern (Literaturübersicht vgl. HESS, 1970). Dieser Muskelfasertyp, der als phy-

logenetisch alte Form gilt, ist offenbar im Laufe der Entwicklungsgeschichte mehr und mehr zurückgedrängt worden und wird bei den Säugetieren nur noch in einigen speziellen Muskeln beobachtet. Bisher sind extrafusale tonische Fasern in den äußeren Augenmuskeln (vgl. 3.3., 3.4.), den Muskeln der Paukenhöhle (FERNAND und HESS, 1969; ASMUSSEN und WOHLRAB, 1971) und bei einigen Tieren (z.B. Schaf) auch in der quergestreiften Oesophagusmuskulatur (FLOYD, 1973) beobachtet worden. Die Fasern haben folgende allgemeine Charakteristika:

- slow-tonic-fibres:

Ein besonderes Merkmal dieser Fasern gegenüber phasischen Muskelfasern ist ihre multiple Innervation, d.h. entlang der gesamten Muskelfaser findet man zahlreiche kleinere Innervationspunkte, wobei die Nervenfasern zu den einzelnen Innervationsstellen auch nicht vom gleichen Motoneuron zu kommen brauchen (polyneuronale Innervation). Bei den Amphibien und Reptilien sind die tonischen Fasern nicht in der Lage Aktionspotentiale zu generieren, d.h. die neural vermittelten Erregungen und damit die kontraktilen Antwörten bleiben lokal auf die der nervösen Endigung unmittelbar benachbarten Teile der Muskelfaser beschränkt. Bei den Vögeln sind die tonischen Muskelfasern in der Lage, Aktionspotentiale zu generieren, die dann ein Stück über die Muskelfaseroberfläche fortgeleitet werden können, bis sie auf eine durch eine andere tätige Nervenendigung refraktäre Membranstelle treffen. Die charakteristische mechanische Reaktion tonischer Fasern ist demnach die lokale Kontraktur oder eine lokale Zuckung. Die hohe Innervationsdichte der tonischen Fasern hat zur Folge, daß die gesamte Muskelfaseroberfläche für Azetylcholin (ACh) empfindlich ist, und daß eine Applikation von ACh oder ähnlicher Stoffe langdauernde Kontrakturen auslöst. Da phasische Fasern nur im Bereich der motorischen Endplatte für ACh empfindlich sind und an ihnen gewöhnlich keine oder wenigstens keine langdauernden Kontrakturen ausgelöst werden können, ist es durch pharmakologische Tests relativ leicht, tonische Fasern in unbekannten Muskeln nachzuweisen.

Morphologisch handelt es sich bei den tonischen Fasern um dünne bis mittelstarke Zellen, deren myofibrilläres Material unregel-

mäßig im Faserquerschnitt verteilt ist. Für die elektromechanische Kopplung wichtige Strukturen wie das T-System und das sarkoplasmatische Retikulum fehlen entweder ganz oder sind nur schwach entwickelt. Die Z-Linie ist oft zickzackförmig und immer sehr breit. Die tonischen Muskelfasern der Amphibien und Reptilien besitzen bemerkenswert wenig Mitochondrien, sie erscheinen deshalb beim histochemischen Nachweis oxidativer mitochondrialer Fermente als nahezu ungefärbt; auch die Aktivitäten der glykolytischen Enzyme und der myofibrillären ATPase sind sehr gering (KIESSLING und WOHLRAB, 1969). Nach ihrem Enzymspektrum sind die Fasern anscheinend ähnlich "bradytroph", wie es RUDOLPH (1962) für die Zellen der glatten Muskulatur des Darmkanals beschrieben hat. Offenbar benötigen diese Fasern für ihre kontraktile Tätigkeit nur sehr wenig Energie. Die durch Präparation isolierte tonische Muskelfaser von Amphibien sieht gewöhnlich blaß und klar aus. Da die tonischen Muskelfasern des Frosches immer mit einer Vielzahl von rot gefärbten, mitochondrienreichen phasischen Fasern in gut kapillarisierten tief in der Skelettmuskulatur liegenden Bündeln - sog. Tonusbündeln (SOMMERKAMP, 1928) - gefunden werden, kann über die Kapillarversorgung der einzelnen tonischen Fasern keine verbindliche Aussage gemacht werden (ASMUSSEN und KIESSLING, 1970; 1974). Die tonischen Muskelfasern der Vögel liegen nicht nur vereinzelt in den verschiedenen Muskeln dieser Tiere vor, sondern auch in größeren Ansammlungen; der M. latissimus dorsi anterior besteht sogar ausschließlich aus tonischen Fasern (KRÜGER, 1950) und stellt deshalb ein besonders günstiges Präparat dar. Er enthält mittelstarke Muskelfasern, die histochemisch nicht ganz einheitlich sind (ASMUSSEN et al., 1969), im Durchschnitt aber eine mittelstarke Aktivität mitochondrialer und eine niedrige Aktivität glykolytischer Enzyme sowie eine geringe Aktivität der myofibrillären ATPase aufweisen (ASMUSSEN et al., 1969). Offenbar ist die Stoffwechselsituation dieser Fasern überwiegend aerob, wofür auch die rote Farbe des Muskels und eine relativ hohe Kapillardichte spricht. Die Funktion der tonischen Fasern dürfte in langdauernder Haltearbeit bestehen.

Die verschiedenen Muskelfasertypen entwickeln sich bei den einzelnen Tieren während ihrer Ontogenese aus weitgehend undifferenzierten Myotuben. Für die Differenzierung in den einzelnen Fasertypen ist besonders ihre Innervation von ausschlaggebender Bedeutung. Die Muskelfasern entwickeln sich unter dem "trophischen" Einfluß der Nervenzelle (Literaturübersichten bei GUTH, 1968; DRACHMAN, 1974; ALBUQUERQUE et al., 1974; GUTMANN, 1975; 1976), der sich augenfällig in der schon erwähnten Homogenität der Muskelfasern einer motorischen Einheit dokumentiert und besonders deutlich nach Kreuz-Innervations-Experimenten (BULLER et al., 1960) zu Tage tritt. Bei derartigen Versuchen werden beispielsweise die Nerven des M. soleus und des M. extensor digitorum longus durchtrennt und der proximale Stumpf des Soleus-Nerven auf den distalen Stumpf des Extensor-Nerven genäht und umgekehrt. Nach erfolgter Reinnervation versorgen dann die fast-twitch-Motoneurone des M. extensor digitorum longus die slow-twitch-Fasern des M. soleus und umgekehrt. Unter diesen Bedingungen kommt es (besonders wenn man längere Zeit wartet, MOMMAERTS, persönliche Mitteilung) zu einer nahezu vollständigen Umwandlung der Muskeln. Nach etwa einem halben Jahr besitzt dann der M. soleus die histochemischen, biochemischen und kontraktilen Eigenschaften des M. extensor digitorum longus und dieser verhält sich wie der M. soleus.

Zur Zeit ist in der Literatur eine heftige Kontroverse darüber entbrannt, ob für den Einfluß des Motoneurons auf die zugehörigen Muskelfasern vornehmlich chemische Substanzen, deren Natur allerdings bisher weitgehend unbekannt ist, die axonal transportiert die motorische Endplatte erreichen und auf die Muskelfaser übertragen werden, verantwortlich sind (vgl. DRACHMAN, 1974; ALBUQUERQUE et al., 1974), oder ob das Impulsmuster des Motoneurons von größerer oder gar ausschließlicher Bedeutung ist (vgl. LOMO, 1976). Für beide Mechanismen gibt es Hinweise. Eine Durchtrennung des motorischen Nerven führt zu einer schlagartigen Unterbrechung des Erregungszuflusses von den motorischen Neuronen zum Muskel. Das Auftreten bestimmter Denervationserscheinungen (z.B. Fibrillieren) ist aber abhängig von der Länge des peripheren Nervenstumpfes (Literatur s. THESLEFF, 1974). Man schließt daraus, daß im peripheren Nervenstumpf noch regulierende chemische Substanzen vorhanden sind, die auch nach der Durchtrennung des motorischen Nerven auf den Mus-

kel Einfluß haben und zwar um so länger je länger der Stumpf ist. Denervationsveränderungen treten danach nicht durch das Aufheben der elektrischen Impulsübertragung auf, sondern erst nachdem der periphere Nervenstumpf vollständig degeneriert ist und die neurotrophen Substanzen aufgebraucht wurden. Colchizin und andere Pharmaka blockieren den Axoplasmatransport ohne die Leitfähigkeit des Nerven für Aktionspotentiale zu beeinträchtigen. Das Umhüllen eines Nerven mit einer colchizinhaltigen Manschette führt zu einer Reihe von Denervationserscheinungen (besonders elektrophysiologische Veränderungen, ALBUQUERQUE et al., 1974) am Muskel; dagegen hat eine länger anhaltende Leitungsanaesthesie, die die elektrische Leitung des Nerven blockiert aber den Axoplasmafluß nicht behindert, keine Denervationserscheinungen zur Folge (ROBERT und OESTER, 1970). Andererseits ist es aber möglich, durch kontinuierliche direkte Stimulation eines denervierten Muskels das Auftreten von bestimmten Denervationsveränderungen (ACh-Überempfindlichkeit, Verlangsamung der Kontraktion) zu verhindern bzw. auch wieder rückgängig zu machen (LOMO, 1976). Wird ein denervierter slow-twitch-Muskel mit einem Impulsmuster wie es für fast-twitch-Motoneurone charakteristisch ist (s.o.) direkt gereizt, so entwickelt er ähnliche histochemische und mechanische Parameter wie ein fast-twitch-Muskel. Daß die Umwandlung nicht vollständig gelingt, kann seine Ursache in einer nicht vollständig geglückten Nachahmung des fast-twitch-Motoneurons haben. Außerdem haben SALMONS und VRBOVA (1969) sowie PETTE et al. (1975) gezeigt, daß zusätzliche indirekte Reizung eines innervierten fast-twitch-Muskels mit dem Impulsmuster von slow-twitch-Motoneuronen dazu führt, daß der Muskel weitgehend die biochemischen und kontraktilen Parameter eines slow-twitch-Muskels annimmt. Ohne in diesen Streit eingreifen zu wollen und es zu können, erscheint es uns aber aufgrund der Literatur, das ein Teil der Eigenschaften der Muskelfasern überwiegend durch axoplasmatische Substanzen und ein anderer Teil durch das Impulsmuster determiniert ist (vgl. auch GUTMANN, 1976).

Denervation eines Muskels unterbricht sowohl den Axoplasmastrom als auch den Transport von Erregungen zum Muskel - wobei nach dem oben gesagten eine muskelnahe Denervation des Nerven günstig sein dürfte. Eine länger anhaltende Denervation ohne nachfolgende Reinnervation führt zu einer weitgehenden Entdifferenzierung des Mus-

kels, so daß ein chronisch denervierter Muskel eine gewisse Ähnlichkeit mit embryonalen Muskeln bekommt. Denervationsversuche können ferner zur Fasertypendifferenzierung beitragen. Es ist als Lehrbuchmeinung allgemein bekannt, daß die Durchtrennung des motorischen Nerven zu einer Atrophie des denervierten Muskels führt. Es ist aber in der Literatur beschrieben worden (z.B. BAJUSZ, 1964), daß phasische Muskelfasern vom slow- und vom fast-twitch Typ sich in Ausmaß und Geschwindigkeit der Atrophie unterscheiden; diese Befunde sind jedoch nicht unwidersprochen geblieben (TOMANEK und LUND, 1973). Dagegen herrscht weitgehend Einstimmigkeit in der Ansicht, daß tonische Muskelfasern recht resistent gegenüber einer Denervationsatrophie sind und daß sie eine Durchtrennung des motorischen Nerven statt mit Atrophie mit einer Hypertrophie beantworten können, besonders dann, wenn der denervierte Muskel zusätzlich gedehnt wird (vgl. SOLA et al., 1973).

Es wurde oben gezeigt, daß eine weitgehende Korrelation zwischen den physiologischen Eigenschaften eines Skelettmuskels und den in diesem Muskel enthaltenen Muskelfasertypen besteht. Es wurde auch schon erwähnt, daß die äußeren Augenmuskeln sich einerseits besonders rasch und sich andererseits auch besonders langsam kontrahieren können und diese Eigenschaften außerdem mit einer hohen Ermüdungsresistenz verbunden sind. Als wir uns 1970 der Untersuchung der äußeren Augenmuskeln der Wirbeltiere zuwandten war bereits bekannt, daß in diesen Muskeln neben phasischen auch tonische Muskelfasern vorhanden sind, aber eine weiter gehende Differenzierung fehlte. Wir begannen deshalb zunächst mit der morphologischen Untersuchung der Muskeln von Katzen und Kaninchen und es schien uns sinnvoll die Methoden der Enzymhistochemie, die, wie in den vorangegangenen Seiten demonstriert wurde, viel zur Aufklärung der Muskelfasertypen in der Skelettmuskulatur beigetragen haben, auch auf die äußeren Augenmuskeln anzuwenden. Bereits 1971 legten wir ein vorläufiges histochemisches Klassifikationsschema für die Muskelfasern der äußeren Augenmuskeln der Säuger vor, indem wir die morphologischen Besonderheiten dieser Muskeln beschrieben und sechs Muskelfasertypen differenzierten, von denen einige kein vergleichbares Gegenstück in der Skelettmuskulatur dieser Tiere besitzen. Dieses Schema wurde 1974 und 1976 bestätigt und erweitert. Die von uns verwendete histochemische Technik hat allerdings einen Nachteil;

sie liefert nur semiquantitative Ergebnisse, die der Bestätigung durch biochemische oder elektronenmikroskopische Daten bedürfen. Glücklicherweise sind in der Zwischenzeit einige Arbeiten über die Feinstruktur der äußeren Augenmuskeln erschienen (MAYR, 1971; HARKER, 1972; ALVARADO und HORN, 1975; PACHTER et al., 1976), die unser Differenzierungsschema bestätigt haben. Wir sind deshalb jetzt in der Lage, unsere früheren Befunde auf einer breiteren Basis darzustellen und zu diskutieren.

Die Skelettmuskeln vieler Säugetiere sind bei ihrer Geburt noch nicht vollständig entwickelt. Auch die Augenbewegungen dieser Tiere sind zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht in der charakteristischen Form zu beobachten, wie sie bei den erwachsenen Tieren gefunden werden. Viele Species werden mit geschlossenen Augen geboren. Auch die Augenmuskeln sind offenbar bei der Geburt noch weitgehend unreif. Damit ergibt sich die Frage, wie die verschiedenen Muskelfasertypen in der postnatalen Ontogenese ausreifen. Wir haben diese Frage nur aus morphologischer Sicht untersucht; kürzlich erschienene Untersuchungen über die postnatale Entwicklung der kontraktilen Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln (LENNERSTRAND und HANSON, 1978a, b) haben eine weitgehende Übereinstimmung zwischen morphologischen und physiologischen Befunden erbracht.

Um die Differenzen, die zwischen den äußeren Augenmuskeln und den Skelettmuskeln der Säugetiere bestehen, zu verdeutlichen, sind besonders kontraktionsphysiologische Untersuchungen von Vorteil. Wir führten derartige Versuche am isolierten und kurarisierten M. obliquus inferior des Kaninchens bei direkter Reizung durch. Bei dieser Technik werden wahrscheinlich ausschließlich die phasischen Muskelfasern in den Augenmuskeln gereizt, die tonischen dagegen wenig oder gar nicht beeinflußt. Dies ist für einen Vergleich der Eigenschaften phasischer Skelett- und Augenmuskelfasern günstig. In diesem Zusammenhang untersuchten wir außerdem einige mechanische Eigenschaften, die zur Charakterisierung eines Muskels und der in ihm enthaltenen Fasertypen beitragen und die bisher an Augenmuskeln nicht systematisch untersucht wurden. Zu diesen Eigenschaften gehören: die Ermüdbarkeit bei langdauernder hochfrequenter Reizung, die post-tetanische Potenzierung, der Einfluß der Umgebungstemperatur auf die Muskelkontraktion, die Rückflanke des active state und die mechanische Schwelle. Die von uns gewählte Reiztech-

mik kann aber keine Aussagen darüber machen, ob zwischen den verschiedenen phasischen Muskelfasern kontraktile Differenzen bestehen, und sie liefert keine Ergebnisse über die Eigenschaften der tonischen Muskelfasern. Derartige Ergebnisse sind besonders aus Untersuchungen an einzelnen motorischen Einheiten zu gewinnen. Hier liegen erste Daten von LENNERSTRAND (1974, 1975) vor, die mit unseren eigenen morphologischen und physiologischen Befunden gut korreliert sind.

Aussagen über das Vorhandensein und die Eigenschaften tonischer Fasern sind wie schon oben erwähnt, relativ leicht durch pharmakologische Versuche zu erhalten. Wir haben deshalb am isolierten M. obliquus inferior des Kaninchens Kontrakturen durch ACh und verwandte Substanzen ausgelöst und deren Beeinflußbarkeit durch Muskelrelaxantien und Cholinesterasehemmstoffe geprüft.

Der generelle Aufbau des den Augapfel bewegenden Apparates ist bei allen Wirbeltieren gleich. Außerdem finden sich nicht nur bei den Säugetieren sondern auch bei den niederen Vertebraten die gleichen ruckartigen Blick- und die langsamen Folge- und Fusionsbewegungen. Daraus ergibt sich einerseits die Frage, ob aus der Ähnlichkeit der Funktion auch ein ähnlicher morphologischer Aufbau der Augenmuskeln aller Vertebraten resultiert und ob in den Augenmuskeln der niederen Wirbeltiere die gleichen Muskelfasertypen vorliegen wie bei den Säugern. Und es ergibt sich auch andererseits im Vergleich zu den Skelettmuskeln die Frage, ob bereits bei niederen Vertebraten die charakteristische Sonderstellung der Augenmuskeln zu finden ist, die diese Muskeln bei den Säugetieren einnehmen. Zur Lösung der ersten Frage untersuchten wir die Augenmuskeln von Fröschen und Vögeln mit histochemischer Technik (erste Ergebnisse wurden 1974 publiziert) und verglichen diese Befunde mit Daten von Fischen, Amphibien, Reptilien und Vögeln aus der Literatur sowie mit unseren eigenen Ergebnissen an Säugetieren. Um eine Antwort auf die zweite Frage zu erhalten, untersuchten wir die kontraktilen und pharmakologischen Eigenschaften der Augenmuskeln des Frosches im Vergleich mit typischen Skelettmuskeln dieses Tieres.

Es wurde oben erwähnt, daß Denervationsversuche zur Differenzierung von Muskelfasertypen herangezogen werden können und daß besonders tonische Fasern auf eine Durchtrennung des motorischen Nerven ganz

anders reagieren können als phasische. Es erschien uns deshalb sinnvoll, das Verhalten der verschiedenen Muskelfasertypen im M. obliquus inferior des Kaninchens nach Denervation mit histochemischer Technik zu untersuchen, um auf diese Weise ein weiteres Unterscheidungskriterium zu erhalten. Ferner untersuchten wir die Veränderungen in den physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften, die ein Augenmuskel nach der Denervation erfährt, um zu prüfen ob hierbei Unterschiede zu den Denervationsveränderungen, die an Skelettmuskeln beschrieben wurden, bestehen. Diese Untersuchungen könnten auch für den Kliniker von Interesse sein. Augenmuskellähmungen sind besonders bei Schädelbasisverletzungen nicht selten. Es werden dann oft erhebliche neuro- und ophthalmochirurgische Anstrengungen unternommen (vgl. AICHMAIR et al., 1975), um eine Reinnervation des denervierten Muskels zu erreichen. In diesem Zusammenhang dürfte es wichtig sein zu wissen, wie sich ein Augenmuskel nach experimenteller Denervierung verhält und in welchem Zustand der aussprossende Nerv den gelähmten Muskel vorfindet.

Zusammengefaßt hat die vorliegende Arbeit demnach folgende Aufgaben:

- Sie soll unter Verwendung von eigenen Befunden und Daten aus der Literatur den mikroskopischen Aufbau der äußeren Augenmuskeln der Vertebraten und besonders der Säugetiere aus moderner Sicht zusammenfassend beschreiben, wobei vornehmlich Wert auf die Differenzierung verschiedener Typen von Muskelfasern gelegt wird.
- Sie stellt einen Beitrag zur Ontogenese des okulorotatorischen Systems der Säuger dar, indem sie die postnatale Entwicklung der Muskelfasertypen in verschiedenen okulorotatorischen Muskeln von Katzen und Kaninchen beschreibt.
- Sie untersucht die physiologischen und besonders die mechanischen Eigenschaften phasischer Muskelfasern der okulorotatorischen Muskeln von Säugetieren am Beispiel des isolierten M. obliquus inferior des Kaninchens.
- Sie untersucht ferner die Eigenschaften tonischer Muskelfasern durch pharmakologische Experimente am gleichen Präparat.
- Sie stellt einen Beitrag zur Phylogenese der okulomotorischen Systems dar und beschreibt anhand von eigenen und Literaturbefunden die Struktur und die Muskelfasertypen in den Augenmuskeln von Fischen, Amphibien, Reptilien und Vögeln im Vergleich zum Säuger.

Außerdem werden die kontraktionsphysiologischen und pharmakologischen Eigenschaften von Augen- und Skelettmuskeln bei einem niederen Vertebraten am Beispiel des Frosches verglichen.

- Sie untersucht den Einfluß des motorischen Nerven auf die Muskelfasertypendifferenzierung, indem sie die Veränderungen in den morphologischen, physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften des denervierten M. obliquus inferior des Kaninchens beschreibt. Derartige Untersuchungen komplettieren die Befunde über die ontogenetische oder phylogenetische Differenzierung, da sie ein Beispiel einer Entdifferenzierung darstellen.

Die Arbeit ist im einzelnen entsprechend dieser Aufgabenstellung gegliedert. Dabei werden die einzelnen Kapitel, soweit dies möglich ist, jeweils durch eine kurze Übersicht über ältere und neuere Literaturbefunde eingeleitet, bevor die eigenen Ergebnisse zu diesen Themen dargestellt werden. Den Abschluß bildet eine zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse.

2. Material und Methodik

2.1. Morphologische Methodik

In Tabelle 3 sind das Tiermaterial und die morphologisch untersuchten Muskeln zusammengestellt. Von allen Tieren wurden neben den okulorotatorischen Muskeln auch einige charakteristische Skelettmuskeln zum Vergleich gewonnen. Die Untersuchung der Eigenschaften der Mm. retractores bulbi erfolgte bei Fröschen und Katzen.

Amphibien und Vögel wurden durch Dekapitieren getötet, Ratten, Meerschweinchen und ein Teil der adulten Kaninchen dagegen durch Genickschlag und nachfolgendes Entbluten. Sofort nach dem Töten der Tiere wurden die zur Untersuchung vorgesehenen Muskeln mithilfe feiner Scheren, Pinzetten und Glashaken sorgfältig vom Ansatz bis zur Ursprungssehne präpariert. Anschließend wurden die Muskeln in auf -60°C gekühltem Hexan rasch gefroren. Es wurde dabei darauf geachtet, daß die Präparate während des Frierens eine Länge aufweisen, die möglichst genau der Länge der Muskeln in situ entsprach. Bei dem anderen Teil der adulten Kaninchen und bei den adulten Katzen wurden die Muskeln in tiefer Barbiturat- oder Urethannarkose (vgl. 2.2.1.) in gleicher Weise gewonnen und gefroren. Die gefrorenen Muskeln wurden anschließend quer zur Faserrichtung halbiert, jede Hälfte auf Mikrotomtische aufgefroren und in einem Kryostaten (System: Dittes-Dupiva, Heidelberg) eingebracht. Hier wurden bei -20°C 14 µm dicke Serienquerschnitte angefertigt. Die auf Deckgläser aufgezogenen Gewebsschnitte wurden ohne Lufttrocknung oder Vorfixierung in die Inkubationsmedien zum histochemischen Nachweis verschiedener Fermente übertragen. Die Inkubation der Schnitte erfolgte in flachen Gefäßen, die 5 - 10 ml Inkubationsgemisch enthielten, für 30 min bei Zimmertemperatur (Muskeln von Amphibien) oder bei 37°C im Brutschrank (Vögel- und Säugermuskeln). Nach beendeter Inkubation wurden die Schnitte 10 min in 10%igem neutralen Formalin fixiert und in Glyzerin-Gelatine eingeschlossen.

Folgende innerhalb verschiedener Stoffwechselzyklen wirkende Fermente wurden histochemisch untersucht (Methodik, wenn nicht anders vermerkt, nach BARKA und ANDERSON, 1963):

1. Zitratzyklus und Endoxydation:

   Sukzino-Dehydrogenase (SDH, EC 1.3.99.1)
   NADP-abhängige Isozitrat-Dehydrogenase (ICDH, EC 1.1.1.42)

2. Fettsäurestoffwechsel:

   ß-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (ß-BDH, EC 1.1.1.30)

3. Aminosäurestoffwechsel:

   Glutamat-Dehydrogenase (GLUDH, EC 1.4.1.30)

4. Kohlehydratstoffwechsel:

   a) Glykolyse: Laktat-Dehydrogenase (LDH, EC 1.1.1.27)
   Um beim histochemischen Nachweis eine Fehllokalisation durch die $NADH_2$-Tetrazoliumreduktase zu vermeiden, verwendeten wir als Reduktionsindikator Nitro-BT. Zur näheren histochemischen Charakterisierung der LDH, von der nach den Ergebnissen elektrophoretischer Untersuchungen fünf Isoenzyme bekannt sind, die sich aus zwei genetisch verschiedenen, zu Vierergruppen zusammengesetzten Untereinheiten (H- und M-"subunits") aufbauen, wurde dem Inkubationsmedium Harnstoff in 4 M Konzentration zugesetzt, der nach IKAWA (1965) und McMILLAN (1967) selektiv die M-subunits der LDH hemmt, so daß die gesamte verbleibende Aktivität den H-subunits zuzuordnen ist. Durch Zugabe von Pyruvat (Laktat : Pyruvat = 10 : 1) wird nach McMILLAN (1967) selektiv der M-Typ der LDH dargestellt.
   b) Glykogenabbau: Gesamtphosphorylase (TAKEUCHI, 1958)

5. Nucleosid-Phosphatasen:

   Sowohl an nativen als auch an vorfixierten Kryostatschnitten (Fixierung in 4%igem Formol-Calcium für 15 min) wurde die Adenosintriphosphatase bei einem pH-Wert des Inkubationsmediums von 9,4 (ATPase, pH 9,4; EC 3.6.1.3) dargestellt. Diese Technik wurde von PADYKULA und HERMAN (1955) beschrieben.

Neben entsprechenden Kontrollreaktionen, wie Inkubation in Abwesenheit von Substrat bzw. nach Hitzedenaturation (kurzes Eintauchen der Präparate in kochendes Wasser) der Schnitte, wurden an weiteren Kryostatschnitten nach kurzer Formalinfixierung folgende histochemische Reaktionen und Färbungen durchgeführt:
Lipidfärbung (Sudan-Schwarz B)

Glykogennachweis (PAS-Reaktion)
Hämatoxylin-Eosin-Färbung
Pikro-Fuchsin-Färbung nach van Gieson.

Von allen Muskelpräparaten wurden zwei Schnittserien angefertigt, die eine lief vom Muskelansatz zur Muskelmitte, die andere vom Muskelursprung zur Muskelmitte. Eine genauere Analyse dieser Schnittfolgen ermöglicht Aussagen über die innere Architektur der Muskeln und den Verlauf der Muskelfasern in ihnen. Für einzelne Muskelfasern kann ferner beim Vergleich konsekutiver Schnitte, an denen verschiedene histochemische Reaktionen dargestellt sind, ein histochemisches Reaktionsspektrum aufgestellt werden, so daß auf dieser Basis verschiedene Muskelfasertypen unterschieden werden können. Messungen des Faserdurchmessers wurden nur an Querschnitten aus dem mittleren Drittel der Muskeln durchgeführt, weil ein Teil der Augenmuskelfasern in der Fasermitte dicker ist als am Ursprung bzw. am Ansatz der Muskelfasern (ZENKER und ANZENBACHER, 1964). Der Durchmesser der Muskelfasern wurde mit dem Okularmikrometer in mehrmaligen sorgfältigen Messungen bestimmt. Bei Fasern, deren Querschnitt von einer Kreisform abwich, wurde der größte und der kleinste Durchmesser bestimmt und der Mittelwert der beiden Messungen als repräsentativ für den Faserdurchmesser angenommen. Ausgemessen wurden je Muskel 50 - 100 Muskelfasern eines bestimmten Muskelfasertyps. Mittelwerte und Streuungen wurden berechnet. Zur Signifikanzprüfung verwendeten wir den Mediantest. Dieser Test gehört zu den parameterfreien statistischen Prüfmethoden, d.h. er ist in seiner Anwendbarkeit nicht an das Vorhandensein einer Normalverteilung der Ergebnisse gebunden.

Die Anzahl der Muskelfasern in den Augenmuskeln wurde ebenfalls an Präparaten aus dem mittleren Drittel der Muskeln vorgenommen und näherungsweise nach folgendem Verfahren geschätzt. Wir bestimmten zunächst an Fotographien mit Lupenvergrößerung durch Auflegen eines transparenten Millimeterpapierbogens die Querschnittsfläche des gesamten Muskels bzw. die der noch zu beschreibenden Muskelregionen (vgl. 3.2.). Anschließend wurden in verschiedenen Teilen des Muskelquerschnittes bei stärkerer Vergrößerung in kleineren Arealen (300 x 300 µm) die Anzahl der Muskelfasern gezählt und daraus die Faseranzahl der Gesamtfläche errechnet.

Die Anzahl der Kapillaren sowie das Verhältnis der Kapillaren zu den Muskelfasern in einem bestimmten Areal wurden mithilfe eines Okularnetzes an fixierten Kryostatschnitten nach Darstellung der ATPase, pH 9,4, ermittelt. Es handelt sich hierbei um eine unspezifische Phosphatase-Reaktion. Die Darstellung der Kapillaren gelingt in gleicher Weise bei der histochemischen Darstellung der alkalischen Phosphatase an nativen oder vorfixierten Schnitten.

Die postnatale Entwicklung der äußeren Augenmuskeln wurde an Kaninchen aus 5 Würfen am 1., 2., 3., 4., 6., 8., 9., 12., 13., 16., 19., 20., 25., 26. und 50. Lebenstag und an Katzen aus 3 Würfen am 1., 4., 6., 11., 19. und 25. Lebenstag durchgeführt. Für diese morphologische Untersuchung verwendeten wir eine besondere Methodik. Bei den neugeborenen oder nur wenige Tage alten Tieren sind die Augenmuskeln noch sehr unreif und im nativen Zustand nicht ohne größere Verletzungen der Muskeln zu präparieren. Wegen ihrer geringen Größe sind herausgeschnittene Präparate nur schwer zu handhaben, so ist es praktisch unmöglich, die in situ-Längen der Muskeln einzustellen und die Muskeln dann zu fixieren. In einer ersten Versuchsserie wurden deshalb Tiere verschiedener Altersgruppen in einer tiefen Äthernarkose thorakotomiert; über die linke Herzkammer wurde in die Aorta ascendens eine Kanüle vorgeschoben und dort eingebunden, die Aorta descendens wurde abgeklemmt, danach erfolgte für einige Minuten zunächst eine Perfusion des oberen Tierkörpers mit Säugetiertyrode-Lösung (Zusammensetzung vgl. 2.2.1.), der zur Vermeidung von Muskelkontraktionen 0,3 % Procainhydrochlorid zugesetzt waren. Der Perfusionsdruck betrug 80 - 100 cm H_2O. Anschließend wurde die Perfusion für 15 - 30 min mit 4%igem Formol-Calcium fortgesetzt. Bei diesen Verfahren wurden die Muskeln rasch und gründlich in ihrer Ruhelänge fixiert und waren leicht vollständig zu präparieren. Die einzelnen Präparate wurden in Gelatine eingebettet und in 20 µm starke Gefrierschnitte zerlegt, die mit Sudan-Schwarz B gefärbt wurden. Die erhaltenen Präparate dienten zur Beurteilung der Entwicklung des ganzen Muskels, sowie zur Bestimmung des Kalibers der einzelnen Muskelfasern. In den einzelnen Muskeln der verschiedenen Alterstufen wurden jeweils 100 - 200 Muskelfasern je Fasertyp ausgemessen. Daraus wurden Mittelwerte und Streuungen berechnet und die Signifikanz der Unterschiede mit dem Mediantest geprüft.

In einer zweiten Versuchsserie wurden ungeachtet der oben erwähnten Schwierigkeiten, nach der Perfusion mit Tyrode-Lösung native Muskelpräparate gewonnen und stufenweise in Polyäthylenglykoll 600 entwässert und eingebettet (HALBHUBER und GEYER, 1966). Aus diesem Material wurden ebenfalls 20 µm starke Gefrierschnitte hergestellt, an denen die SDH dargestellt wurde. An diesen Präparaten konnten ausschließlich Veränderungen in der Aktivität oxidativer mitochondrial gebundener Enzyme während der postnatalen Entwicklung der Augenmuskeln beurteilt werden.

2.2. Physiologische Methodik

2.2.1. Untersuchungen der mechanischen Eigenschaften innervierter und denervierter Mm. obliqui inferiores des Kaninchens

Von 42 ausgewachsenen Kaninchen (hasenfarbene Kreuzungen) beiderlei Geschlechts (18 ♀, 24 ♂) mit einem Körpergewicht zwischen 2,2 und 5,1 kg (Mittelwert 3,4 kg) wurden jeweils der rechte und der linke M. obliquus inferior gewonnen und in vitro auf ihre mechanischen Eigenschaften geprüft. Bei 32 von diesen Tieren war der rechte M. obliquus inferior in einer früheren Operation (vgl. 2.4.) denerviert worden.

Präparation der Muskeln (Abb. 3): Die Tiere wurden durch Urethan (1,5 g/kg Körpergewicht in 20%iger Lösung i.p.) in eine tiefe, mehrere Stunden anhaltende Narkose versetzt. Nach dem Eintritt einer genügenden Narkosetiefe wurde das Fell im Bereich des Auges mit einer Schere gestutzt sowie das Unterlid abgetragen. Das Operationsfeld wurde durch vier Gewichtshaken gespreizt, das oberflächliche Bindegewebe entfernt und der Muskel in seiner gesamten Länge dargestellt (Abb. 3 b). Die Ruhelänge des Muskels in situ (L_R) bestimmten wir näherungsweise durch Auflegen eines mit Tyrodelösung getränkten Fadenstückchens vom Ursprung des Muskels an der medialen Orbitawand bis zu dessen Ansatz am Augapfel. Anschließend wurde durch die Skleraregion, an der der Muskel ansetzte, ein Faden genäht (Abb. 3 c) und diese Skleraregion aus dem Auge herausgeschnitten (Abb. 3 d). Auf diese Weise konnte der Ansatz des Muskels fixiert werden und die Muskelfasern waren gleichzeitig weitgehend vor einer mechanischen Zerstörung geschützt. Durch das Loch, das das Herausschneiden des Sklerastückchens im Augapfel hinterließ,

wurde der Bulbus entleert und mit einem Tupfer stumpf zurückgedrängt, wodurch man für die weitere Präparation in der Orbita zusätzlich Raum gewinnt. Sodann wurde der Muskel bis zu seinem Ansatz vollkommen freipräpariert und mit einem Hohlmeißel der Ansatz des Muskels mit einem kleinen Knochenstück gewonnen (Abb. 3 e), an welches ein Faden angeschlungen wurde. Es wurde darauf geachtet, daß die den Muskel versorgenden Blutgefäße möglichst spät durchtrennt wurden. Die gesamte Prozedur dauerte etwa 10 - 15 min, und unmittelbar nach der Präparation wurde der Muskel in die Versuchskammer (Abb. 4) eingebracht.

Versuchsapparatur (Abb. 3 g, Abb. 4): Diese bestand aus einer Versuchskammer (Rauminhalt 30 ml), die von einem Mantel von thermostasierter Flüssigkeit umgeben war (Abb. 4). Die Versuchskammer wurde ständig von einer Nährlösung durchströmt, die von unten in die Kammer eintrat und oben über einen Überlauf abfloß. Als Nährlösungen wurden verschiedene Modifikationen einer Tyrodelösung verwendet (s.u.), die aus MARIOTTE'schen Reservoirbehältern über Thermostasiergefäße der Versuchskammer zugeleitet wurden. Die Thermostasierung geschah durch zwei Ultrathermostaten (VEB Prüfgerätewerk Medingen), die auf eine Temperatur von 35°C bzw. 25°C eingestellt waren. Durch Umschalten auf das eine oder andere Gerät konnte die Temperatur der Lösung in der Versuchskammer rasch geändert werden.

In die Versuchskammer selbst ragte ein U-förmiger Plexiglasrahmen (Abb. 4). Der Abstand der beiden Schenkel betrug 10 mm. In der Mitte des Rahmens befand sich ein Haken, und auf die Innenseite der Schenkel waren 8 mm breite und 70 mm lange Platinbleche geklebt. Über der Versuchskammer war der mechanoelektrische Wandler (s.u.) befestigt. Die untersuchten Muskeln wurden so zwischen dem Haken des Plexiglasrahmens und dem mechanoelektrischen Wandler befestigt, daß sie frei zwischen den sie in jeder Richtung überragenden Platinblechen hingen (Abb. 4). Der eine Schenkel des Plexiglashalters war längs durchbohrt, und über diesen Kanal wurde die Tyrodelösung in der Versuchskammer ständig von Carbogen (95% O_2, 5% CO_2) durchperlt. In die Versuchskammer tauchte schließlich noch ein Thermometer ein, so daß die Temperatur der Badlösung ständig kotrolliert werden konnte.

Lösungen: Als Nährlösung wurde eine Tyrodelösung folgender Zusammensetzung verwendet (Rezept von CLOSE und HOH, 1968a): NaCl 137 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, NaH_2PO_4 1 mM, $NaHCO_3$ 24 mM, Glu-

kose 11 mM. Um bei der von uns gewöhnlich verwandten direkten Reizung die neuromuskuläre Übertragung auszuschalten, wurde der Tyrodelösung d-Tubocurarinchlorid (Curarin-Asta) in einer Konzentration von $1,5 \times 10^{-5}$ g/ml zugesetzt. Der pH-Wert der Lösungen betrug (35°C, carbogendurchperlt) 7,4. Zur Auslösung von Kaliumkontrakturen (s.u.), wurden Tyrodelösungen verwendet, in denen der Gehalt an KCl erhöht und äquimolar der Gehalt an NaCl vermindert war.

Reizung: Für die Untersuchung der mechanischen Parameter eines Muskels verwendet man heute bevorzugt die sog. All-over-Stimulation curarisierter Muskeln. Dazu befindet sich der Muskel zwischen zwei Plattenelektroden aus Platin, die den Muskel nicht direkt berühren; der Muskel wird durch das elektrische Feld zwischen den beiden Elektroden gereizt. Der Vorteil dieser Methode gegenüber der der indirekten Reizung besteht darin, daß die Übertragungszeiten der Erregung auf den motorischen Nerven, die Übertragungszeiten für die neuromuskuläre Transmission und die Laufzeiten des Aktionspotentials über die Muskelfasern eliminiert werden. Da die Muskelfasermembran schlagartig über die gesamte Faserlänge depolarisiert wird, beginnt auch die Muskelkontraktion in allen Teilen der Muskelfaser gleichzeitig. Der Nachteil dieser Technik ist, daß für die Entstehung eines reizwirksamen elektrischen Feldes relativ hohe Reizintensitäten gebraucht werden, die von handelsüblichen Reizgeräten nicht geliefert werden. Von einer Reihe von Autoren (z.B. GUTMANN et al., 1973) wird deshalb bei relativ geringer Reizintensität die Reizdauer erhöht (1,0 ms oder länger). Orientierende Versuche zeigen uns aber, daß eine zu geringe Reizintensität zwar durch eine verlängerte Reizzeit bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden kann, daß dieser Ausgleich aber nicht über einen größeren Bereich vollständig gelingt und daß eine bestimmte Reizdauer nicht überschritten werden darf, weil sonst die mechanische Antwort des Muskels verändert wird.

Der Einfluß der Reizintensität und der Reizdauer auf die mechanische Antwort ist für Augenmuskeln ähnlich wie es für Skelettmuskeln mitgeteilt wurde (CLOSE und HOH, 1968; GAUNITZ und ASMUSSEN, 1977) und läßt sich wie folgt beschreiben. Der Augenmuskel stellt wie auch andere Skelettmuskeln ein heteroboles System dar und zeigt eine Abhängigkeit der Reizantwort von der Reizintensität. Mit zu-

nehmender Reizintensität nimmt die Reizantwort bis zu einem Maximum zu, das dann erreicht ist, wenn alle Muskelfasern überschwellig erregt werden (sog. Supramaximalreiz). Eine weitere Steigerung der Reizintensität hat dann keine weitere Erhöhung der Reizantwort zur Folge. In welchem Ausmaß bei rechteckigen Reizimpulsen die Reizintensität durch die Reizdauer zu ersetzen ist, zeigt Abb. 5. Die gewählte Reizintensität betrug 25 V und 0,8 A/cm^2. Bei einer Dauer des Impulses von 0,05 ms erreicht die Reizantwort nicht die maximal mögliche Größe. Diese Reizkonstellation ist demnach nicht supramaximal (Untermaximalbereich der Kurve in Abb. 5). Mit zunehmender Reizdauer steigt die Reizantwort, der Supramaximalbereich wird bei einer Reizdauer von $\geqslant$ 0,1 ms erreicht (Plateaubereich der Kurve in Abb. 5). Reizdauern von $\geqslant$ 0,3 ms führen erneut zu einem Anstieg der Reizantwort. Dieses Phänomen erklärt sich aus der Reizwirksamkeit der Rückflanke des Rechteckimpulses (Öffnungszuckung). Es ist in Abb. 5 deutlich zu sehen, daß bei Reizdauern $\geqslant$ 0,3 ms mit der vergrößerten Zuckung auch die Zuckungsdauer zunimmt. Reize längerer Dauer rufen demnach keine Einzelzuckungen sondern zwei summierte Kontraktionen hervor (Summationsbereich der Kurve in Abb. 5). Bei längeren Reizimpulsen sind die beiden Kontraktionen in der mechanischen Antwort des Muskels auch deutlich zu unterscheiden (in Abb. 5 bei Reizdauern von 3,0 ms). Bei Reizdauern zwischen dem Plateau- und dem Summationsbereich (0,3 - 0,5 ms) werden gelegentlich verkleinerte mechanische Antworten beobachtet (Depressionsbereich). Eine befriedigende Erklärung, für dieses bei den Augenmuskeln nicht regelmäßig zu findende Verhalten ist zur Zeit nicht zu geben. Als Mechanismus könnte die Behinderung der Entstehung oder Ausbreitung des Aktionspotentials der Muskelfasern durch den Reizstrom mit verminderter mechanischer Effektivität dieses Potentials diskutiert werden (CLOSE und HOH, 1968a).

Aber nicht nur die Parameter der Einzelzuckung sind von einer günstigen Auswahl der Reizparameter abhängig. Die unterschiedlichen Kontraktionshöhen in den oben erwähnten Bereichen bedingen auch ein unterschiedliches Tetanusverhalten. Tetani mit maximaler Anstiegsflanke werden nur im Plateaubereich erhalten. Auch die Latenzzeit ist keine Konstante. STEINHAUSEN (1921) hat gezeigt, daß bei konstanter Reizdauer und zunehmender Reizintensität die Latenz-

zeit bis zu einem Minimum abnimmt. Ähnliche Ergebnisse werden gefunden, wenn bei konstanter Reizintensität die Reizdauer variiert wird. Bei Reizdauern $\leq$ 0,05 ms ist die Latenzzeit verlängert; sie erreicht ein Minimum bei Reizdauern von 0,1 ms (Plateaubereich) und bleibt bei höheren Reizdauern, unabhängig von den Depressions- und Summationseffekten der mechanischen Antwort konstant (GAUNITZ und ASMUSSEN, 1977).

Aufgrund dieser Überlegungen und Versuche benutzten wir für unsere Versuche als Reizgerät einen Universalstimulator (Typ 13 G O 4, Disa Electronic Copenhagen). Das rechteckförmige Ausgangssignal des Reizgerätes wurde durch einen nachgeschalteten speziellen Leistungsverstärker (GAUNITZ und ASMUSSEN, im Druck) auf eine Intensität von 30 V bei 0,9 A/cm^2 angehoben. Die Reizdauer betrug in allen Versuchen 0,1 ms. Die Polung der Plattenelektroden wurde nach jedem Reiz automatisch gewechselt.

Registrierung der Muskelspannung: Die mechanischen Antworten der untersuchten Muskeln wurden isometrisch registriert. Wir verwandten einen modifizierten kapazitiven mechanoelektrischen Wandler (51 D 17, Disa Electronic Copenhagen). Der Wandler zeigte eine Dehnbarkeit von 2,4 µm/g, seine ungedämpfte Resonanzfrequenz betrug 1000 Hz, und er arbeitete linear in einem Spannungsbereich von 0,5 - 100 g. Das Ausgangssignal des Wandlers wurde bei schnellen Vorgängen (für die Messung der Zuckungs- und Tetanusparameter, der Latenzzeit u.a.) auf dem einen Strahl eines Zweistrahloscillographen (51 B 00, Disa Electronic Copenhagen) abgebildet und photographisch registriert. Auf dem zweiten Strahl des Oscillographen wurde die Reizspannung gleichzeitig dargestellt. Parallel zu dem Oscillographen wurden die mechanische Antwort des Muskels, die Reizspannung und die Reizstromstärke noch auf einem Sichtgerät (OPD 101, Tesla) abgebildet. Bei langsamen Vorgängen (Kontrakturen) wurde das Ausgangssignal des Wandlers auf einen elektronischen Kompensationsbandschreiber (VEB Meßgerätewerk Magdeburg) aufgezeichnet.

Der Abstand des mechanoelektrischen Wandlers von der Versuchskammer konnte mithilfe einer Mikrometerschraube definiert geändert werden. Auf diese Weise war es möglich, jede beliebige Muskellänge einzustellen und die zugehörige Muskelspannung zu ermitteln.

Durchführung und Auswertung der Versuche: Unmittelbar nach dem Einbringen des Muskelpräparates in die Versuchskammer, wurde die Länge des Muskels so eingestellt, daß die Einzelzuckung maximale Werte ergab (L_o). Bei dieser "Optimallänge" (CLOSE und HOH, 1968a) wurden alle Versuche mit Ausnahme der Experimente, in denen die Abhängigkeit der mechanischen Antworten des Muskels von der Muskellänge untersucht wurde (s. 4.2.1.), durchgeführt. Vor der systematischen Untersuchung eines Muskels wurde aber noch eine Pause von 20 - 25 min eingelegt, um eine vollständige Curarisierung des Muskels zu gewährleisten. Die isolierten Muskeln zeigten sich als gut überlebensfähig. Die Versuchsdauer für einen Muskel betrug gewöhnlich 2 - 4 Stunden. Es wurden nur Muskeln in die Auswertung übernommen, bei denen die Spannung einer am Versuchsende registrierten Einzelzuckung mindestens 90% der Spannung betrug, die eine Einzelzuckung zu Beginn des Versuches gezeigt hatte. Im einzelnen wurden für eine Badtemperatur von 35°C (in einem Teil der Fälle auch bei 25°C) folgende Parameter bestimmt:

a) Kontraktionszeit (ms): Zeit vom Einsetzen der Spannungsentwicklung bis zu deren Maximum (a in Abb. 6A).

b) Halberschlaffungszeit (ms): Zeit vom Gipfel der Spannungsentwicklung bis zum Abfall derselben auf die Hälfte der Gipfelspannung (b in Abb. 6A).

c) Isometrische Maximalspannung der Einzelzuckung (g): (c in Abb. 6A).

d) Tetanus-Halbanstiegszeit (ms): Zeit vom Einsetzen der tetanischen Spannungsentwicklung (vollständiger Tetanus) bis zur Hälfte der maximalen Tetanusspannung (d in Abb. 6B).
In einigen Versuchen wurden außerdem die Veränderungen der Anstiegssteilheit der tetanischen Spannungsentwicklung bei Reizfrequenzen oberhalb der Verschmelzungsfrequenz registriert.

e) Tetanus-Halbabfallzeit (ms): Zeit vom Aufhören der tetanischen Spannungsentwicklung (vollständiger Tetanus) bis zur Hälfte der maximalen Tetanusspannung (e in Abb. 6B).

f) Isometrische Maximalspannungen vollständiger (f in Abb. 6B) und unvollständiger Tetani (g) sowie die zugehörige Steilheit der Spannungsentwicklung (g/ms).

g) Verschmelzungsfrequenz (Hz): Reizfrequenz, die einen vollständigen Tetanus (glatte Spannungsentwicklung ohne Oszillationen) hervorruft.

h) Twitch:Tetanus-Verhältnis: Verhältnis der Maximalspannung in der Einzelzuckung zu der im vollständigen Tetanus (c : f in Abb. 6).

i) Ermüdbarkeit (%): Als Maß der Ermüdbarkeit diente die Restspannung (h in Abb. 4C) eines vollständigen langdauernden (5 sec) Tetanus in Prozent der Maximalspannung.

k) Latenzzeit (ms): Zeit vom Beginn des Reizes (aufsteigende Flanke des Rechteckimpulses von 0,1 ms Dauer) bis zum Beginn der isometrischen Spannungsentwicklung in der Einzelzuckung (i in Abb. 4D).

l) Verhalten bei Reizung mit Doppelimpulsen: Mithilfe von zwei, in variablem Zeitabstand aufeinander folgenden Reizimpulsen wurden bestimmt:
- der Zeitabstand zwischen beiden Reizen, bei dem die mechanische Antwort auf den Doppelreiz identisch ist mit der der Einzelzuckung - diese Zeit entspricht der absoluten Refraktärzeit
- der Zeitabstand zwischen beiden Reizen, bei dem die mechanische Antwort auf den Doppelreiz maximal ist
- der Zeitabstand zwischen beiden Reizen, bei dem die mechanische Antwort auf den Doppelreiz als zwei identische Einzelzuckungen erscheint - daraus ergibt sich die Reizfrequenz, die nicht zu unvollständigen Tetani führt
- das Summationsverhältnis: Höhe der mechanischen Antwort auf den Doppelreiz in Bezug auf die der Einzelzuckung

m) Posttetanische Potenzierung oder Depression: Unmittelbar nach dem Aufzeichnen einer Einzelzuckung wurde der Muskel tetanisch gereizt; die Reizfrequenz betrug entweder 50, 100, 200 oder 300 Hz und die Reizdauer war gewöhnlich 1 s (in einigen Versuchen auch 0,5 bzw. 3 s). Zu bestimmten Zeiten (10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 und 300 s) nach dem Tetanus wurden erneut Einzelzuckungen ausgelöst. Die kontraktilen Parameter (Kontraktionszeit, Halberschlaffungszeit und Maximalspannung - s.o. a, b, c) der posttetanischen Zuckung wurden mit der der prätetanischen verglichen. Der Grad der posttetanischen Poten-

zierung oder Depression wurde ausgedrückt durch das Verhältnis der posttetanisch entwickelten Spannung zu der, die prätetanisch entwickelt wurde (Tp : T)

m) Rückflanke des "active state": Die Kurve des "active state" beschreibt den zeitlichen Ablauf des Aktivierungszustandes des kontraktilen Elements nach dem Reiz. Die Kraft, die das kontraktile Element eines Muskels entwickeln kann, wird über eine in Serie zum Muskel liegende elastische Komponente auf dessen Ursprung und Ansatz übertragen (oder auch auf den mechanoelektrischen Wandler). Diese Serienelastizität ist vornehmlich in den Sehnen gelegen. Weil bei einer Einzelzuckung die Zeit, die das kontraktile Element aktiviert ist, sehr kurz ist und anschließend rasch abfällt, kann in diesem Fall dessen Kraft nicht vollständig auf den Wandler übertragen werden, sondern dient zu einem mehr oder minder großen Teil dazu, die Sehnen des Muskels und andere elastische Übertragungselemente (etwa die Fäden, mit denen der Muskel angeschlungen ist) zu dehnen. Die gesamte Kraft des kontraktilen Elements kann erst gemessen werden, wenn die Sehnen u.ä (Serienelastizität) durch mehrfache Aktivierung (Kontraktion) so weit gedehnt sind, daß sie als starres Übertragungsglied arbeiten, also im vollständigen Tetanus. Bei der Aufzeichnung von Einzelzuckungen oder unvollständigen Tetani gibt es Punkte, bei denen der Ablauf der gemessenen Muskelspannung mit dem Verlauf des "active state" übereinstimmt. Das ist immer dann der Fall, wenn Serienelastizität und Kraft des kontraktilen Elements in Gleichgewicht stehen, wenn die Änderung der gemessenen Muskelspannung und damit auch die Verkürzung oder Verlängerung des kontraktilen Elements durch Dehnung oder Entdehnung der Serienelastizität gleich null ist. Auf der Kurve des "active state" liegen also die Zuckungsgipfel und die Zukkungstäler eines unvollständigen Tetanus.

Die Bestimmung der abfallenden Phase des "active state" erfolgte an Serien unvollständiger Tetani ausgelöst durch unterschiedliche Reizfrequenzen nach der Methode von EDMAN und GRIEVE (1966). Das Prinzip dieser Technik ist in Abb. 7 dargestellt. Die Gipfel der Spannungsoszillationen des aufgezeichneten Mechanogramms (p und p') wurden gemessen und gewöhnlich als Teil der Spannung,

die der Muskel im vollständigen Tetanus entwickelt, ausgedrückt (P/p_o bzw. P'/p_o). Die zugehörigen Zeitwerte (t und t') wurden erhalten durch Bestimmung der Zeit zwischen dem Beginn des Spannungsanstiegs und dem Erreichen des Spannungsgipfels.

o) Bestimmung der mechanischen Schwelle der Muskeln und Kaliumkontrakturen: Die Depolarisation der Muskelfaseroberfläche, die die Aktivierung des kontraktilen Apparates auslöst, kann nicht nur durch elektrische Reizung (kurzzeitig, Aktionspotential) erfolgen, sondern auch durch eine Erhöhung der extrazellulären K^+-Konzentration. Durch einen raschen Wechsel von Lösungen mit verschiedenem K^+-Gehalt gelingt es, die Membran der Muskelfasern schrittweise zu depolarisieren und die K^+-Konzentration (oder das Membranpotential) zu finden, die eben den kontraktilen Apparat ankoppelt (mechanische Schwelle, HODGKIN und HOROWICZ, 1960). K^+-Konzentrationen, die höher sind als die mechanische Schwelle, rufen länger dauernde und stärkere Spannungsentwicklungen (oder Verkürzungen) hervor - sog. K^+-Kontrakturen.

Bei der von uns benutzten Apparatur gestattete ein 3-Wege-Hahn (Abb. 4) ein Umschalten auf eine Testlösung und einen raschen Lösungswechsel. Bestimmt wurde die Schwellenkonzentration für K^+, die eben eine mechanische Antwort auslöst und die Abhängigkeit der Kontrakturspannung von der extrazellulären K^+-Konzentration, die die Kontraktur auslöst. Berücksichtigt wurde ferner der zeitliche Verlauf der K^+-Kontraktur (über 3 - 10 min).

p) Muskelgewicht (g): Feuchtgewicht des Muskels nach Abschneiden der sehnigen Verbindungen des Muskels zur Sklera (Ansatz) und zum Knochenteil der medialen Orbitawand (Ursprung)

q) Muskellänge (cm): Länge des Muskels, bei der die Einzelzuckung maximal ist (L_o). Dieser Wert ist etwa 2 - 4 mm größer als die Ruhelänge (L_R) des Muskels in situ (s. oben) und ist nahezu identisch mit der Länge, die der herausgeschnittene normale Augenmuskel bei einer Belastung von 2 g einnimmt

r) Querschnittsfläche des Muskels (cm^2): Diese wurde geschätzt durch Division des Muskelgewichts (g) und der Muskellänge (cm). Diese Bestimmungsmethode ist relativ ungenau; sie enthält eine

Reihe von Fehlerquellen, auf die im Abschnitt 8.1.4. näher eingegangen wird. Wir wählten trotzdem dieses relativ grobe Verfahren, da die histologische Bestimmung der Querschnittsfläche nicht nur erheblich aufwendiger sondern auch mit ähnlich großen Fehlern behaftet ist.

Die von einem gegebenen Muskel in der Einzelzuckung und im vollständigen Tetanus entwickelte Kraft wurde auf die Querschnittsfläche des Muskels bezogen.

Statistische Bearbeitung der gewonnenen Daten: Die in der oben beschriebenen Weise gemessenen oder berechneten Werte wurden nach verschiedenen Gesichtspunkten geordnet. Mittelwerte und Streuungen wurden in der üblichen Weise berechnet. Da es sich gewöhnlich um kleine Wertemengen handelte - jedem Mittelwert liegen zwischen 10 und 50 Einzeldaten zugrunde - wurde darauf verzichtet zu prüfen, ob die Werte normalverteilt sind. Für die statistische Prüfung wurden der Median-Test, der MANN-WHITNEY-Test und der WILCOXON-Test benutzt. Bei diesen Verfahren handelt es sich um parameterfreie statistische Prüfmethoden (WEBER, 1967).

2.2.2. Untersuchungen der mechanischen Eigenschaften von Augen- und Skelettmuskeln des Frosches

Die Untersuchungen wurden an 26 vorwiegend weiblichen Exemplaren von Rana esculenta (Körpergewicht 35 - 80 g) in den Monaten September bis Mai durchgeführt. Die Tiere wurden bis zu ihrer Verwendung bei 4°C aufbewahrt. Untersucht wurden Muskel- bzw. Nerv-Muskelpräparate der Augenmuskeln M. obliquus superior, M. rectus superior und M. retractor bulbi sowie zum Vergleich von dem gleichen Tier die Skelettmuskeln M. iliofibularis und M. sartorius.

Präparation der Augenmuskeln: Die Tiere wurden dekapitiert und dabei der Scherenschnitt so gelegt, daß der Oberkiefer mit dem Hirnschädel weitgehend unverletzt blieb. Anschließend entfernten wir sorgfältig und vollständig die Oberhaut des Schädels und die Oberkieferschleimhaut. Die weitere Präparation erfolgte in einer mit Ringerlösung gefüllten Schale mithilfe eines Stereomikroskopes (VEB Carl Zeiss, Jena). Der Hirnschädel wurde eröffnet und das gesamte Gehirn mithilfe einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Die Kaumuskulatur und das Bindegewebe der einen Seite des Kopfes wur-

den sorgfältig entfernt, bis der N. trochlearis und der von ihm versorgte M. obliquus superior in ihrer ganzen Ausdehnung sichtbar waren. Dann wurde aus der Sklera des Augapfels der Teil mit dem Ansatz des M. obliquus superior herausgeschnitten und mit einem feinen Faden angeschlungen, ohne die Muskelfasern zu verletzen. Anschließend wurde der Rest des Augapfels mit den übrigen Augenmuskeln entfernt. Das fertige Präparat zeigt Abb. 8a, b. Der M. obliquus superior der Gegenseite wurde schonend in seiner gesamten Länge freipräpariert und am Augapfel belassen, er diente zur Bestimmung der Ruhelänge des Muskels in situ.

Vom M. retus superior wurden nur Muskelpräparate hergestellt, der versorgende Nerv ist nur schwer zugänglich. Die Präparation erfolgte analog zu der des M. obliquus superior.

Vom M. retractor bulbi wurden Streifenpräparate untersucht, der Muskel ist relativ dick und besteht aus mehreren Teilen, die entsprechend ihrem unterschiedlichen Ansatz am Augapfel eine jeweils etwas unterschiedliche Zugrichtung haben. Die Präparate wurden aus der Portio anterior oder der Portio posterior des Muskels gewonnen. Zur Darstellung dieser Muskelteile mußten die oberflächlich darüber liegenden Mm. recti superior et lateralis entfernt werden. Der übrige Präparationsablauf ist analog zu dem des M. obliquus superior.

Versuchsapparatur: Das fertige Präparat (Abb. 8) wurde in eine Versuchskammer (Rauminhalt 20 ml) gebracht und mit Nadeln auf einer dicken Schicht Bienenwachs festgesteckt. Der an der Sklera befestigte Faden wurde mit dem mechanoelektrischen Wandler verbunden. Das Präparat wurde ständig von Ringerlösung (oder Modifikationen derselben) umströmt, die aus MARIOTTE'schen Vorratsflaschen die Versuchskammer über einen Umlauf direkt unter dem Muskelpräparat erreichte und mithilfe einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt wurde.

Die Untersuchung der Skelettmuskeln des Frosches (M. iliofibularis, M. sartorius) erfolgte in der gleichen Apparatur wie die der Kaninchenaugenmuskeln (vgl. 2.2.1.); auch die Reizung und Spannungsmessung wurde in gleicher Weise durchgeführt.

Lösungen: Die normale Ringerlösung hatte folgende Zusammensetzung (Rezept nach LÄNNERGREN, 1967): NaCl 115 mM, KCl 2,5 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, Na_2HPO_4 2,2 mM, NaH_2PO_4 0,9 mM, Glukose 5,5 mM. Der pH-Wert der Lösung betrug 7,0. Zur Auslösung von Kaliumkontrakturen wurden Ringerlösungen verwandt, die bei einem erhöhten Gehalt an KCl äquimolar weniger NaCl enthielten. Bei einem Teil der Versuche erniedrigten wir außerdem die Konzentration der Calciumionen in der Ringerlösung ($CaCl_2$ 0,6 mM). Bei Experimenten in denen die Muskeln direkt gereizt wurden, enthielt die Ringerlösung zusätzlich $1{,}5 \times 10^{-5}$ g/ml d-Tubocurarin (Curarin Asta). Alle Versuche wurden bei Raumtemperatur (21,5 ± 1,5°C) durchgeführt.

indirekte Reizung: Der N. trochlearis wurde über zwei Platin-Haken-Elektroden gelegt, die einen Abstand von 0,5 - 1,0 mm hatten. Die Reizintensität war supramaximal; die Reizdauer betrug 0,05 ms. Als Reizgerät wurde der Universalstimulator (Typ 13 G 04, Disa Electronic Copenhagen) verwendet.

direkte Reizung: Rechts und links des Muskels wurden in einem Abstand von 2 mm massive Platinblechelektroden angebracht, die 5 mm lang und 2 mm breit waren. Im übrigen erfolgte die direkte Reizung in der gleichen Weise wie die der Augenmuskeln des Kaninchens (vgl. 2.2.1.).

Registrierung der Muskelspannung: Die mechanische Antwort der Augenmuskeln wurde mithilfe eines von uns entwickelten mechanoelektrischen Wandlers isometrisch registriert. Der Muskel wurde mit einem Haken, der an einem Stahlfederblatt (Dicke 0,6 mm) befestigt war, verbunden. Die Auslenkung der Stahlfeder wurde mit einem induktiven berührungslosen Wegaufnehmer (IWB 202, VEB Funkwerk Dresden) gemessen. Der Wandler zeigte eine Dehnbarkeit von 40 µm/g, seine ungedämpfte Resonanzfrequenz betrug 500 Hz, sein linearer Arbeitsbereich (± 5%) lag zwischen 5 - 1000 mg. Der Wandler arbeitete im äußeren Zweig einer Meßbrücke (UM 111, VEB Meßelektronik Dresden). Die Registrierung des Ausgangssignals der Meßbrücke erfolgte mit den gleichen Geräten, die bei der Untersuchung der Augenmuskeln des Kaninchens verwendet würden (vgl. 2.2.1.).

Auch dieser Wandler war mit einer Mikrometerschraube beweglich und gestattete es, den Muskel in definierten Schritten zu dehnen und die jeweilige Ruhespannung zu bestimmen.

Durchführung und Auswertung der Versuche: Diese erfolgte im Wesentlichen analog zu der im Abschnitt 2.2.1. beschriebenen Art und Weise, allerdings wurde auf die Bestimmung eines Teils der dort erwähnten Parameter verzichtet. Nicht untersucht wurden: die Latenzzeit, das Verhalten bei Doppelimpulsen, der Verlauf der Rückflanke des "active state" und das Muskelgewicht. Die Muskellänge und der Durchmesser der Muskeln (gemessen wurde in zwei Ebenen und daraus die Querschnittsfläche geschätzt) wurden mit einem Okularmikrometer des Stereomikroskopes gemessen.

2.3. Pharmakologische Methodik

2.3.1. Pharmakologische Untersuchungen an innervierten und denervierten Mm. obliqui inferiores des Kaninchens

Der Einfluß verschiedener Pharmaka wurde an den Mm. obliqui inferiores beider Augen von 35 ausgewachsenen Kaninchen (hasenfarbene Kreuzungen, 16 ♀, 19 ♂, Körpergewicht zwischen 2,2 und 4,4 kg) durchgeführt. Bei 29 Tieren war der rechte M. obliquus inferior zu einem früheren Zeitpunkt denerviert worden (vgl. 2.4.). Von dem größten Teil der Muskeln waren vor der pharmakologischen Testung die mechanischen Eigenschaften bestimmt worden; die Präparation der Muskeln, die Versuchsapparatur, die Zusammensetzung der normalen Tyrodelösung, die bei der Prüfung der pharmakologischen Eigenschaften des Muskels gewöhnlich ohne den Zusatz von d-Tubocurarin verwendet wurde, die Technik der direkten Reizung und die Registrierung der Muskelspannung wurden bereits im Abschnitt 2.2.1. beschrieben. Untersucht wurde der Einfluß folgender Pharmaka, die der Tyrodelösung zugesetzt wurden:

Azetylcholinchlorid (10^{-8} - 10^{-3} g/ml oder $5,5 \times 10^{-5}$ - 5,5 mM/l);
Sukzinylcholinchlorid (10^{-7} - 10^{-3} g/ml oder $2,8 \times 10^{-4}$ - 2,8 mM/l);
Cholinchlorid (10^{-5} - 10^{-2} g/ml oder 0,072 - 72 mM/l);
Physostigminsalizylat (10^{-6} - 10^{-4} g/ml oder $2,5 \times 10^{-3}$ - 0,25 mM/l);
d-Tubocurarin (10^{-6} - 10^{-4} g/ml oder $1,5 \times 10^{-3}$ - 0,15 mM/l, Curarin-Asta);
Koffein (10^{-4} - 10^{-2} g/ml oder 0,51 - 51,0 mM/l);
Adrenalinbitartrat (10^{-6} - 10^{-4} g/ml oder $5,5 \times 10^{-3}$ - 0,55 mM/l);
Noradrenalinbitartrat (10^{-6} - 10^{-4} g/ml oder $5,9 \times 10^{-3}$ - 0,59 mM/l).

2.3.2. Pharmakologische Untersuchungen an Augen- und Skelettmuskeln des Frosches

Die Prüfung der pharmakologischen Eigenschaften der Augenmuskeln des Frosches im Vergleich zu denen der Skelettmuskeln dieses Tieres wurden an den gleichen Muskelpräparaten vorgenommen, an denen auch die mechanischen Eigenschaften bestimmt worden waren. Die Präparation der Muskeln, die Versuchsapparatur, die Zusammensetzung der normalen Ringerlösung, die Technik der direkten und indirekten Reizung sowie die Messung der Muskelspannung sind in Abschnitt 2.2.2. beschrieben.

Die untersuchten Pharmaka und deren Konzentrationen in der Ringerlösung sind die gleichen wie in Abschnitt 2.3.1.

2.4. Operationstechnik zur Denervierung des M. obliquus inferior des Kaninchens

Eine einseitige Denervierung des M. obliquus inferior (des rechten Auges) wurde an 39 Kaninchen mit einem Gewicht von 1 - 3,5 kg durchgeführt. Die Tiere erhielten eine halbe Stunde vor der Operation 0,1 mg/kg Atropin s.c. und 3 mg/kg Propaphenin i.m.. Zur Narkose verwendeten wir Thiogenal 75 - 100 mg/kg i.p. Gewöhnlich reicht diese Dosis aber nicht aus, den Kornealreflex vollständig zum Erlöschen zu bringen. Zur Vertiefung der Narkose wurde dann Äther benutzt, der über eine kleine Atemmaske aus Plexiglas (Abb. 9) appliziert wurde. Die Maske hatte ein Ein- und ein Ausatemventil, in den Zugang des Einatemventils wurde ein mit Äther getränkter Tupfer gesteckt. Durch Aufsetzen oder Abnehmen der Maske war die Narkose gut steuerbar. Sodann wurde das Fell um das Auge herum gestutzt und mit Sepsotinktur durchtränkt (Abb. 9a). Anschließend wurde der Bindehautsack mit einer 2%igen Xylocitinlösung infiltriert (bei genügend tiefer Narkose wurde aber auch auf diese Maßnahme verzichtet, da die Gewebsquellung zu unübersichtlichen Verhältnissen führt). Die Augenlider wurden dann mit zwei stumpfen Kocherklemmen ergriffen und gespreizt, der Übergang zwischen Kornea und Konjunktiva mit einer arretierbaren chirurgischen Pinzette erfaßt (Abb. 9b) und mit einem etwa 10 - 15 mm langen Schnitt eröffnet (Abb. 9c). Mit stumpfen Klemmen wurden die Wundränder ergriffen und die Wunde gespreizt, die bulbusnahe Klemme wurde so

gezogen, daß der Bulbus nach außen und oben rotierte. Vorhandenes Fettgewebe wurde stumpf zurückgedrängt. Besondere Aufmerksamkeit erforderte die HARDER'sche Drüse, sie ist besonders stark durchblutet und eine Verletzung führt schlagartig zu starken Blutungen, die das Operationsfeld in einen unübersichtlichen Blutsee verwandeln. Die Drüse wurde vorsichtig und stumpf mit kleinen Tupfern nach hinten und zum inneren Augenwinkel geschoben. Nachdem dies gelungen war, sah man den den M. obliquus inferior versorgenden Nervenast des N. oculomotorius aus dem M. rectus inferior kommend in den Muskel eintreten (Abb. 9 d, zwischen den beiden kleinen Pinzetten). Dieser Nervenast ist etwa 3 - 5 mm lang, mit ihm verläuft ein Blutgefäß. Nerv und Blutgefäß wurden stumpf voneinander getrennt und das Nervenstück zwischen den beiden Augenmuskeln herausgeschnitten. Um für länger dauernde Denervierungen eine spontane Reinnervation möglichst zu verhindern, versuchten wir zusätzlich den Nervenast am Austritt aus dem M. rectus inferior mit einem feinen Perlonfaden abzubinden und in diesen Muskel einzunähen. Nach der Denervierung wurde die Wunde mit 4 bis 5 Perlonnähten verschlossen (Abb. 9 e, f). Die Tiere erhielten unmittelbar nach der Operation und in den folgenden 8 - 10 Tagen Oxytetracyclinaugensalbe in den Bindehautsack. Unter diesen Bedingungen wurde stets eine primäre Wundheilung erreicht, obwohl die Operation nicht streng aseptisch durchgeführt wurde. Die gesamte Operation dauerte etwa 10 - 15 min.

Nach der Operation wurden die Tiere intensiv gepflegt - tägliche Tierstallvisite, häufiges Ausmisten, Futter und Wasser ad libidum - wobei die Tiere regelmäßig an Gewicht zunahmen, so daß die Tiere bei der Untersuchung oft erheblich schwerer waren als bei der Operation. Die denervierten Muskeln wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation untersucht. Morphologische Untersuchungen (vgl. 2.1.) wurden 7, 21, 28, 34, 46, 55 und 83 Tage nach der Denervation durchgeführt; physiologische und pharmakologische Untersuchungen (vgl. 2.2.1. und 2.3.1.) erfolgten nach 2, 3, 5, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 16 (2 Tiere), 17, 19, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 36, 37, 41, 42, 45, 52, 69, 71 und 76 Tagen.

3. Morphologie der äußeren Augenmuskeln der Säugetiere

3.1. Makroskopische Anatomie

Bei allen Säugetieren ist die Anordnung der Muskeln, die den Augapfel bewegen, prinzipiell gleich (Abb. 10, Verhältnisse beim Menschen). Alle Tiere verfügen über sechs okulorotatorische Muskeln; man unterscheidet vier gerade (Mm. recti superior, inferior, medialis et lateralis) und zwei schräge Muskeln (Mm. obliqui superior et inferior). Alle vier Mm. recti und der M. obliquus superior entspringen von einem gemeinsamen Sehnenring (Annulus tendineus communis, ZINN) am hinteren Pol der Orbita, der M. obliquus inferior hat dagegen seinen Ursprung am Unterrand des Tränenbeins. Die Mm. recti inserieren am Bulbus vor dessen Äquator, die Mm. obliqui dagegen dahinter, wobei die Sehnenfibrillen in die Sklera einstrahlen. Die Anordnung der Muskeln in der Orbita zeigt Abb. 10. Der M. rectus lateralis und der M. rectus medialis inserieren genau in der Horizontalebene, der M. rectus superior und der M. rectus inferior dagegen nicht in der Sagitalebene sondern 23° medial davon. Einen besonderen Verlauf zeigt der M. obliquus superior; nach seinem Ursprung vom Annulus tendineus communis, zieht der Muskel zunächst an der medialen Orbitawand nach vorn, seine lange Sehne läuft aber durch eine knorpelig-bindegewebige Schlinge (Trochlea) zurück zum Bulbus. Aus der Anordnung der Muskeln am Augapfel läßt sich ihre Funktion ableiten (Tab. 4).

Zu den äußeren Augenmuskeln werden gewöhnlich auch der M. levator palpebrae und die Mm. retractores oculi gerechnet. Der M. levator palpebrae entspringt ebenfalls am Annulus tendineus communis und inseriert am Tarsus des Oberlids. Seine Funktion ist das Heben des Oberlids. Die Mm. retractores oculi haben als Ursprung auch den Annulus tendineus communis. Bei den Säugetieren, die diese Muskeln besitzen (z.B. Katze), liegen sie gewöhnlich als vier dünne Muskelstreifen direkt unter den vier Mm. recti (BRADLEY, 1933). Sie inserieren am Augapfel an seinem hinteren Pol. Es ist umstritten, ob diesen Muskeln beim Säuger eine okulorotatorische Funktion zukommt, oder ob sie indem sie das Auge zurückziehen, nur eine Schutzfunktion besitzen (vgl. 8.2.1.). Aufgrund einer Reihe von strukturellen und funktionellen Besonderheiten (vgl. 3.3., 3.4., 5.1., 8.1.2.),

die an den Muskelfasern des M. levator palpebrae und der Mm. retractores oculi beobachtet werden können, erscheint es sinnvoll diese Augenmuskeln deutlich von den sechs okulorotatorischen Muskeln abzugrenzen.

3.2. Histologie: Anzahl und Anordnung der Muskelfasern, Kapillarisierung

Die Länge der okulorotatorischen Muskeln ist abhängig von der Größe der untersuchten Spezies; die Länge von uns bevorzugt untersuchten Muskeln der Katze und des Kaninchens schwankte in situ zwischen 16 und 28 mm, wobei der M. rectus lateralis gewöhnlich der längste und der M. rectus inferior der kürzeste war. Der Querschnitt der Muskeln ist flach oval bis rund.

Histologisch enthalten die Augenmuskeln Muskelfasern mit extrem dünnem Durchmesser (MAYEDA, 1890) und sehr viel lockeres elastisches Bindegewebe (SCHIEFFERDECKER, 1904; VOSS, 1957). Fasern mit einem so geringen Kaliber werden nur noch in den Muskeln der Paukenhöhle (ASMUSSEN und WOHLRAB, 1971) und im M. vocalis (ASMUSSEN und WOHLRAB, 1972) gefunden, nicht dagegen in der Skelettmuskulatur (WOOLLARD, 1931). Eine wichtige Entdeckung machte KATO (1938). Er beschrieb bei einer Reihe von Säugetieren (Kaninchen, Katze, Hund, Affe und Mensch) eine Zweischichtigkeit in der Anordnung der Muskelfasern. Die eine Schicht ist der Orbita zu gelegen und besteht aus dünnen Muskelfasern, die andere Schicht ist dem Augapfel zu gelegen und aus dickeren Muskelfasern aufgebaut. Leider wurde dieser Befund von späteren Autoren kaum beachtet und erst in jüngster Zeit wieder mehr berücksichtigt (vgl. 3.4.2.).

In dem okulorotatorischen Muskeln aller von uns untersuchten Säugetiere konnten wir die von KATO beschriebene Zweischichtigkeit beobachten. Schon die Betrachtung eines einfachen nativen Muskelquerschnitts zeigt die zwei Regionen allerdings ohne scharfe Grenze. Die zur Orbita gelegene Schicht ist intensiver rot gefärbt (Orbitalregion), die zum Augapfel gelegene Schicht ist dagegen blasser (Globalregion). Schon bei schwacher mikroskopischer Vergrößerung sieht man (Abb. 11, 12), daß die Orbitalregion aus sehr dünnen Muskelfasern besteht, die in reichlich lockeres Bindegewebe eingebettet sind und gewöhnlich einen kreisrunden Querschnitt aufweisen.

Breitere bindegewebige Stränge unterteilen diesen Teil des Muskels in viele kleine Bündel, die gewöhnlich 10 - 50 Muskelfasern enthalten. Etwa 20% der Muskelfasern dieser Region besitzt neben randständigen auch zentral in der Faser gelegene Zellkerne. In der Globalregion sind die Fasern in ihrem Kaliber nicht so einheitlich wie in der Orbitalregion, und sie sind im Mittel dicker. Die Globalregion enthält weniger Bindegewebe. Die Querschnittsform der einzelnen Muskelfasern ist meist oval oder polygonal, wenn auch nicht so ausgeprägt wie gewöhnlich bei den Muskelfasern der Skelettmuskeln. Zentral gelegene Zellkerne werden nur sehr selten beobachtet.

Im Muskelquerschnitt bildet die orbitale Muskelregion annähernd eine nach dem Augapfel zu offene Sichel (Abb. 11, 12), die die runde oder ovale Globalregion umschließt. Zum Ansatz des Muskels zu wird diese Sichel zunehmend geschlossener. Am deutlichsten ist dieser Befund am M. obliquus superior (schematische Darstellung in Abb. 13). In Stufenschnitten durch diesen Muskel sieht man, daß im distalen Drittel nahe der Muskelsehne die dickfasrige Globalregion von der dünnfasrigen Orbitalregion vollständig umschlossen wird, wobei diese an der dem Bulbus zugewandten Seite etwas schwächer ist. Im mittleren Drittel erscheint der dünnfasrige Teil sichelförmig und im proximalen Drittel halbmondförmig.

Die Gesamtzahl der Muskelzellen in den Augenmuskeln ist je nach Muskel unterschiedlich. In Tabelle 5 sind die Werte, die KATO (1938) für Katze und Kaninchen ermittelt hat, zusammengestellt und mit eigenen Schätzungen verglichen. Die Orbitalregion der Muskeln enthält dabei zwischen 30 und 50% der Gesamtfaserzahl eines Muskels, obwohl sie nur 10 - 25% von dessen Gesamtquerschnittsfläche einnimmt.

Es wird im allgemeinen angenommen, daß die Muskelfasern der äußeren Augenmuskeln parallel nebeneinander von Sehne zu Sehne durch den Muskel ziehen (z.B. LOCKHART und BRANDT, 1938; MOSES, 1970), und daß sie ihr Kaliber dabei nicht verändern. Diese Aussagen sind sicher nicht zutreffend. Ein Teil der Muskelfasern ändert sein Kaliber im Verlauf durch den Muskel nicht, andere Fasern dagegen sind am dicksten im mittleren Drittel des Muskels (besonders im Bereich der motorischen Endigungen) und werden zu den Sehnen zu dünner (VOSS, 1957; ZENKER und ANZENBACHER, 1964). Nicht alle Fasern der Augenmuskeln

gehen in gleicher Höhe in ihre Sehnen über. Wir beobachteten an den von uns untersuchten Muskeln, daß Muskelquerschnitte in unmittelbarer Nähe der Sehnen nur etwa halb so viel Muskelfasern aufweisen wie in der Mitte des Muskels, daß die Orbitalregion zu einem dünnen Saum wird, und daß die Fasern der Globalregion dünner erscheinen als die in der Muskelmitte. Genauere quantitative Untersuchungen wurden von ALVARADO und HORN (1975) gemacht. Sie untersuchten den M. obliquus inferior von drei Katzen in vier Stufen: ursprungsnah (Stufe 1), Muskelmitte (Stufe 2 und 3) und ansatznah (Stufe 4). Das Ergebnis zeigt Abb. 14. Es ist deutlich zu sehen, daß nahe den beiden Sehnen die Gesamtfaserzahl stark abnimmt. Besonders betroffen sind dabei die dünnen Fasern der Orbitalregion. Diese Fasern sind demnach kürzer als die Gesamtlänge des Muskels, und sie haben lange Sehnen. Aber auch die Fasern der Globalregion sind größtenteils kürzer als der gesamte Muskel. In der Augenmuskulatur verschiedener Tiere wurden myo-myonale Verbindungen gefunden (ZENKER und GRUBER, 1967a; TERÄVÄINEN, 1969; FLOYD, 1970). Diese liegen vornehmlich wenn nicht gar ausschließlich in der Globalregion. Diese Region scheint aus einem netzartigen Arrangement von kurzen Muskelfasern zu bestehen, die untereinander End-zu-End und auch End-zu-Seit-Verbindungen aufweisen. Die erste genauere Untersuchung dieser Verhältnisse wurde von MAYR et al. (1975) für die Katze angefertigt. Da die Autoren außerdem Unterschiede in der Muskelinnervation beschreiben, wird auf ihre Ergebnisse im Abschnitt 3.3. besonders eingegangen.

Wegen dieser komplizierten inneren Struktur der Augenmuskeln ist die Bestimmung der Gesamtzahl der Muskelfasern in einem solchen Muskel praktisch kaum möglich. Genaue Zahlenangaben wie die von KATO (1938) sind deshalb von zweifelhaftem Wert; selbst in der Mitte des Muskels schwankt die Muskelfaserzahl von Schnitt zu Schnitt (Abb. 14). Wir haben uns aus diesem Grund darauf beschränkt, die Anzahl der Muskelfasern im mittleren Drittel der Muskeln (an Präparaten von mehreren Tieren) zu schätzen (vgl. 2.1.), um Informationen über die Schwankungsbreite der Zahl der Muskelfasern in einem solchen Querschnitt zu erhalten. Dabei zeigte sich, daß die Gesamtfaserzahl eines bestimmten Muskels und damit auch die Faseranzahl der beiden Muskelregionen nicht nur von Tierart zu Tierart sehr verschieden sind (Tab. 5), sondern auch bei den verschiedenen

Tieren einer Art erheblich schwankt (vgl. Tab. 5 und 14, Abb. 14). Darüber hinaus können nicht unbeträchtliche Differenzen zwischen den Muskeln des rechten und des linken Auges beobachtet werden, die allerdings höchstens 15 - 20% betragen dürften (vgl. dazu 7.1.2. und Tab. 14).

Zwischen den beiden Augenmuskelregionen bestehen bemerkenswerte Unterschiede in der Kapillarisierung. Dies ist an Präparaten, in denen die ATPase, pH 9,4, nach Formolfixierung der Schnitte dargestellt wurde, gut zu sehen (Abb. 15). In der Orbitalregion werden durchschnittlich 1900 Kapillaren/mm^2 Muskelquerschnitt gezählt, in der Globalregion sind es dagegen nur etwa 700 Kapillaren/mm^2. Daraus folgt, daß die Gewebszylinder, die jeweils von einer Kapillare versorgt werden müssen, in der Orbitalregion einen viel geringeren Durchmesser haben als in der Globalregion. Falls den dünnen Muskelfasern der Orbitalregion die gleiche Kapillarzahl anliegen würde, wie den dickeren Fasern der Globalregion, ergäbe sich allein daraus eine größere Kapillardichte der ersteren Region. Das Auszählen der Kapillaren und der Muskelfasern in einer Flächeneinheit läßt erkennen, daß darüber hinaus in der Orbitalregion auch eine echte Vermehrung der Kapillarzahl pro Muskelfaser vorliegt. In der Globalregion kommen auf 10 Muskelfasern durchschnittlich 8 Kapillaren, in der Orbitalregion dagegen 13. Die größeren Gefäß- und Nervenstämme verlaufen nicht selten zwischen beiden Regionen.

Die oben erwähnte intensivere Rotfärbung der Orbitalregion dürfte zu einem Teil auf der besseren Kapillarisierung beruhen, andererseits ist wohl auch der Myoglobingehalt der Fasern dieser Region größer, denn auch nach Durchspülen der Augenmuskeln mit Tyrodelösung bleibt, wenn auch weniger deutlich, die stärkere Rotfärbung dieser Region bestehen.

Der M. levator palpebrae wurde von uns nicht näher untersucht, Angaben in der Literatur zufolge fehlt diesem Muskel die Zweiteilung in eine orbitale und globale Region vollständig (KATO, 1938; NAMBA et al., 1969; MAYR, 1971; HARKER, 1972). Der Muskel ist bindegewebsärmer und viel dünner (faserärmer) als die Augenmuskeln (KATO, 1938; Tab. 5). Das Muskelfaserkaliber ist nach NAMBA et al. (1969; Ratte) ähnlich dem der Muskelfasern in der Orbitalregion der okulorotatorischen Muskeln oder etwas größer (HARKER, 1972; Schaf). Angaben über die innere Struktur des Muskels (Faseranordnung und Mus-

kelsehnenübergänge) und seine Kapillarisierung fehlen.

Den Mm. retractores oculi fehlt ebenfalls die Zweischichtigkeit (ASMUSSEN et al., 1971; MAYR, 1971). Wir fanden bei unseren Untersuchungen, daß die vier Mm. retractores der Katze untereinander sehr ähnlich sind, und daß es sich um relativ bindegewebsarme Muskeln handelt, die bedeutend weniger Muskelfasern enthalten als die okulorotatorischen Muskeln (Tab. 5). Das Kaliber der Muskelfasern ist ähnlich wie das der Orbitalregion der okulorotatorischen Muskeln des gleichen Tieres (vgl. 3.4.2.). Die Fasern dieser Muskeln sind nach unseren Ergebnissen weitgehend parallel angeordnet und annähernd gleich lang. Ob zwischensehnenartige Verbindungen innerhalb des Muskels gefunden werden ist nicht bekannt. Die Ursprungs- und Ansatzsehnen des Muskels sind kürzer als die der okulorotatorischen Muskeln. Die Kapillardichte der Mm. retractores bulbi der Katze ist nicht signifikant verschieden von der der Orbitalregion der okulorotatorischen Muskeln. Es werden etwa 750 Kapillaren/mm^2 Muskelquerschnitt gefunden, auf 10 Muskelfasern kommen durchschnittlich 9 Kapillaren.

3.3. Innervation: Klassifizierung von zwei Formen motorischer Nervenendigungen (Literaturübersicht)

Die Innervation der Augenmuskeln der Säugetiere erfolgt bei allen Wirbeltieren durch die Neurone der motorischen Hirnnerven III, IV und VI. Die aus dem Hirnstamm austretenden Nerven laufen am Boden des Hirns zur Orbita und erreichen in dieser die von ihnen versorgten Muskeln. Der N. trochlearis (IV) versorgt den M. obliquus superior, der N. abducens (VI) den M. rectus lateralis und der N. oculomotorius (III) alle übrigen Muskeln. Der Nerveneintrittspunkt liegt für den M. obliquus inferior in seinem mittleren Drittel (Abb. 14), für alle anderen Augenmuskeln in ihrem proximalen Drittel. Innerhalb des Muskels spalten sich die Nerven in 3 - 4 größere Äste, die sich dann sehr stark verzweigen und die einzelnen Muskelfasern erreichen. Wegen der ausgesprochen dichten Innervation sind in histologischen Schnitten größere und kleinere Nervenstämme gehäuft zu beobachten; oft verlaufen sie zusammen mit Gefäßen.

Die motorischen Nervenendigungen an den Muskelfasern der 6 äußeren Augenmuskeln der Säuger, wie sie beispielsweise durch Versilberung sichtbar gemacht werden können, zeigen zwei typische Endigungsformen. Beide Arten von Nervenendigungen lassen sich auch histochemisch (Abb. 16) mit dem Cholinesterasenachweis (KOELLE und FRIEDENWALD, 1949) oder elektronenmikroskopisch darstellen. Über welche Säugetiere Untersuchungen vorliegen, zeigt Tabelle 6.

Ein Teil der Muskelfasern besitzt nur eine einzelne große Endplatte (fokale Innervation), die von zirkulärer oder elliptoider Gestalt ist (terminaison en plaque - Abb. 16a, 18a). Diese Nervenendigung ist besonders in der Mitte oder am Übergang vom medialen und proximalen Drittel einer Muskelfaser zu finden. Es ist dies die typische Gestalt der motorischen Nervenendigungen auch anderer quergestreifter Säugetiermuskelfasern.

Der andere Typ der motorischen Endigung ist generell kleiner und variabler in Form und Größe (Endtraube - terminaison en grappe). Immer finden sich eine Vielzahl solcher Endigungen über die gesamte Oberfläche einer Muskelfaser verteilt (Abb. 16b, 18b - multiple Innervation). Nur sehr kurze Teile solcher Muskelfasern sind frei von Nervenendigungen. TERÄVÄINEN (1968) unterscheidet 2 Subtypen von multipel innervierten Fasern: die eine Fasersorte besitzt 2 bis 5 größere Endigungen, die andere dagegen 10 bis 20 sehr kleine Endigungen. Außerdem bestehen kleinere Unterschiede im submikroskopischen Bild. Niemals kommen Endplatten und Endtrauben auf einer Muskelfaser gemeinsam vor.

Die Muskelfasern mit multipler Innervation haben beim Menschen einen Durchmesser von 10 bis 20 µm, die der Fasern mit fokaler Innervation dagegen von 30 bis 50 µm (NAMBA et al., 1968); ähnliche Werte geben PILAR und HESS (1966) für die Katze an. Während HÄGGQVIST (1959, 1960) glaubte, daß die Endplatten nur ACh-esterase, die Endtrauben dagegen nur Butyrylcholinesterase enthalten, haben andere Autoren (HESS, 1962; SILVER, 1963; HESS und PILAR, 1963; ZENKER und ANZENBACHER, 1964; TERÄVÄINEN, 1968) beide Enzyme in beiden Endigungsarten nachgewiesen. Nach radiochemischen Untersuchungen an der Augenmuskulatur von Meerschweinchen und Ratten (BUCKLEY und HEATON, 1968) ist die Cholinesteraseaktivität an den fokalen Nervenendigungen größer als an den multiplen Nervenendigungen.

CHENG und BREININ (1965) sowie PILAR und HESS (1966) haben bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen die Beobachtung gemacht, daß das Sarkolemma unter den Endplatten gefaltet ist, nicht dagegen unter den Endtrauben; auch ist die Akkumulation von sarkoplasmatischem Retikulum unter dem ersteren Endigungstyp größer. Die Ausbildung des subsynaptischen Faltenapparates halten dagegen MAYR et al. (1966), ZENKER und GRUBER (1967a, b) sowie v. DÜRING (1967) für kein unterscheidendes Kriterium, da sie auch Endplatten gefunden haben, deren subsynaptische Membran faltenlos war. An der synaptischen Membran der Endtrauben hat TERÄVÄINEN (1969b) manchmal pseudopodienartige Evaginationen beobachtet.

ZENKER und seine Mitarbeiter haben auf die ungeheure Vielfalt in der Ausbildung der beiden Endigungsarten aufmerksam gemacht. Sie weisen ferner darauf hin, daß die Größe des synaptischen Areals mit dem Muskelfaservolumen und der Funktion der Fasern korreliert sei. Das synaptische Areal der schnell und fein arbeitenden Augenmuskelfasern ist relativ größer als das von Skelettmuskelfasern (ANZENBACHER und ZENKER, 1963).

Interessante Beobachtungen machten CHENG und BREININ (1965) im elektronenoptischen Bild von Endtrauben. Sie fanden neben den synaptischen ACh enthaltenden Vesikeln granuläre Vesikel, die Katecholamine enthalten sollen, sowie Kontakt- bzw. Fusionsstellen zwischen Sarkoplasma- und Axoplasmamembran, sog. Nexus. Solche Strukturen sind bisher an extrafusalen Muskelfasern noch nicht beschrieben worden, wohl aber an der glatten Muskulatur und an Synapsen des Zentralnervensystems. Die Autoren schließen daraus auf eine autonome Innervation der Fasern mit Endtrauben. TERÄVÄINEN (1968) hat ebenfalls die beiden Vesikeltypen gesehen, konnte aber keine Katecholamine fluoreszenzmikroskopisch in solchen Nervenendigungen nachweisen.

Die fokalen Nervenendigungen werden von 3 bis 7 µm starken markhaltigen Nervenfasern versorgt, dagegen haben die Nervenfasern zu den multiplen Nervenendigungen einen Durchmesser von 2 bis 3 µm (CHENG, 1963; CHENG und BREININ, 1965). Die Werte von ZENKER und ANZENBACHER (1964), MAYR et al. (1966) und BROWNE (1976) zeigen die gleiche Relation, wenn auch die Absolutwerte andere sind (7 bis 14 µm bzw. 3 bis 6 µm); diese Diskrepanz ist wahrscheinlich in der unterschiedlichen Methodik der Untersucher begründet. Nach dem oben

Gesagten dürften die Nervenfasern zu den Endtrauben die niedrigere Leitungsgeschwindigkeit haben (s. auch YAMANAKA und BACH-Y-RITA, 1968).

Daß die beiden Muskelfasertypen von Nervenfasern verschiedenen Kalibers versorgt werden und die Nervenfasern zu den Endtrauben die dünneren sind, haben schon die Untersuchungen von HÄGGQVIST (1959, 1960) sowie PILAR und HESS (1966) wahrscheinlich gemacht. Diese Autoren fanden beim Ausmessen der markhaltigen Nervenfasern des N. trochlearis vom Rhesusaffen und von der Katze eine zweigipflige Häufigkeitsverteilung (Abb. 17). Über zweigipflige Häufigkeitsverteilungen der Durchmesser der Nervenfasern in den Augenmuskelnerven hatten früher schon andere Autoren (O'LEARY et al., 1934; BJÖRKMANN und WOHLFAHRT, 1936; REXED, 1944; FERNAND und YOUNG, 1951; TORRE, 1953; DONALDSON, 1960) berichtet, ohne allerdings daraus auf unterschiedliche motorische Systeme zu schließen.

Während über den Ursprung der Nervenfasern zu den fokalen Nervenendigungen in den Hirnnervenkernen III, IV und VI Einigkeit herrscht, liegen über den Ursprung der Nervenfasern zu den multiplen Nervenendigungen widersprüchliche Befunde vor. FUKUDA (1964) hat im Kerngebiet des N. oculomotorius zwei verschiedene Typen von Motoneuronen gefunden. Seiner Meinung nach versorgen große, multipolare Neurone die Muskelfasern mit Endplatten, während die Fasern mit Endtrauben ihre Impulse von kleinen, runden Motoneuronen erhalten. Durchtrennung des N. oculomotorius der Ratte führt in den von diesen Nerven versorgten Muskeln zu degenerativen Veränderungen sowohl an den Endplatten als auch an den Endtrauben; ebenso sind die zuführenden Nervenfasern betroffen (TERÄVÄINEN und HUIKURI, 1969a). Früher hatten dagegen CHENG-MINODA et al. (1968) an Kaninchen beobachtet, daß nach Durchtrennung des N. oculomotorius degenerative Veränderungen nur an den Endplatten und den zugehörigen Nerven- und Muskelfasern auftraten; die Endtrauben erschienen den Autoren auch 3 Wochen nach der Denervation noch normal. TERÄVÄINEN und HUIKURI (1969a) meinen allerdings an den Abbildungen von CHENG-MINODA et al. (1968) die gleichen degenerativen Veränderungen an den Endtrauben feststellen zu können wie an ihren eigenen Präparaten. Nach Exstirpation sowohl des Ganglion cervicale superior als auch des Ganglion ciliare sind auch 3 Wochen nach der Operation an allen motorischen Nervenendigungen in den äußeren Augenmuskeln keine

Denervationserscheinungen nachweisbar (TERÄVÄINEN und RAUANHEMO, 1969; TERÄVÄINEN und HUIKURI, 1969b). Einseitige Elektrokoagulierung des Kerns des N. oculomotorius führt dagegen zu Degeneration beider Formen von motorischen Nervenendigungen (TERÄVÄINEN, 1972). Diese Ergebnisse sprechen gegen die Annahme, daß die Nervenfasern der Endtrauben ihren Ursprung im Ganglion cervicale superior (ARMALY, 1959; KADANOFF, 1967) oder im Ganglion ciliare (KURE et al., 1927) haben. Nach den Befunden von TERÄVÄINEN und seinen Mitarbeitern erscheint es wahrscheinlich, daß die Neurone für die Nervenfasern zu den multiplen Nervenendigungen ebenso wie die zu den fokalen Nervenendigungen in den Hirnnervenkernen (III, IV, VI) liegen und daß sie dem motorischen und nicht dem vegetativen Nervensystem angehören.

Bei der Untersuchung der motorischen Innervation wurde die innere Struktur der Augenmuskeln, das Vorhandensein einer Orbital- und einer Globalregion, lange Zeit und teilweise bis heute ignoriert. Erst 1966 findet sich bei MAYR et al. der Hinweis, daß fokal und multipel innervierte Muskelfasern sowohl in der peripheren dünnfasrigen Region, als auch in der zentralen dickfasrigen Region der Augenmuskeln vom Rhesusaffen zu finden sind. Dieser Befund wurde unterdessen auch für andere Spezies (Ratte: NAMBA et al., 1968; MAYR, 1971; Schaf: HARKER, 1972; Maus: PACHTER et al., 1976) bestätigt. Eine gründliche Untersuchung der Beziehungen zwischen der Anordnung der Muskelfasern und ihrer Innervation wurde für die Augenmuskeln der Katze aber erst kürzlich von MAYR et al. (1975) publiziert und soll im folgenden ausführlicher referiert werden.

Die Autoren untersuchten die Mm. recti von drei Katzen und wendeten die Methode zum Nachweis der ACh-esterase nach KOELLE und FRIEDENWALD (1949) an. Positiv bei diesem Nachweis reagieren die motorischen Endplatten der fokal innervierten Muskelfasern, die Endtrauben der multipel innervierten Fasern, die Muskelsehnenübergänge und die Zwischensehnenverbindungen zwischen Muskelfasern (Abb. 18, 1-4); alle diese Strukturen enthalten demnach ACh spaltende Fermente. Durch Inkubation ganzer Muskeln und durch Präparation von Muskelfaserbündeln und Einzelfasern aus den verschiedenen Regionen ergab sich folgendes Bild vom typischen Aufbau eines M. rectus (Abb. 19). In der Orbitalregion kommen multipel und fokal innervierte Fasern vor, beide sind relativ kurz (7 - 12 mm) und

Denervationserscheinungen nachweisbar (TERÄVÄINEN und RAUANHEMO, 1969; TERÄVÄINEN und HUIKURI, 1969b). Einseitige Elektrokoagulierung des Kerns des N. oculomotorius führt dagegen zu Degeneration beider Formen von motorischen Nervenendigungen (TERÄVÄINEN, 1972). Diese Ergebnisse sprechen gegen die Annahme, daß die Nervenfasern der Endtrauben ihren Ursprung im Ganglion cervicale superior (ARMALY, 1959; KADANOFF, 1967) oder im Ganglion ciliare (KURE et al., 1927) haben. Nach den Befunden von TERÄVÄINEN und seinen Mitarbeitern erscheint es wahrscheinlich, daß die Neurone für die Nervenfasern zu den multiplen Nervenendigungen ebenso wie die zu den fokalen Nervenendigungen in den Hirnnervenkernen (III, IV, VI) liegen und daß sie dem motorischen und nicht dem vegetativen Nervensystem angehören.

Bei der Untersuchung der motorischen Innervation wurde die innere Struktur der Augenmuskeln, das Vorhandensein einer Orbital- und einer Globalregion, lange Zeit und teilweise bis heute ignoriert. Erst 1966 findet sich bei MAYR et al. der Hinweis, daß fokal und multipel innervierte Muskelfasern sowohl in der peripheren dünnfasrigen Region, als auch in der zentralen dickfasrigen Region der Augenmuskeln vom Rhesusaffen zu finden sind. Dieser Befund wurde unterdessen auch für andere Spezies (Ratte: NAMBA et al., 1968; MAYR, 1971; Schaf: HARKER, 1972; Maus: PACHTER et al., 1976) bestätigt. Eine gründliche Untersuchung der Beziehungen zwischen der Anordnung der Muskelfasern und ihrer Innervation wurde für die Augenmuskeln der Katze aber erst kürzlich von MAYR et al. (1975) publiziert und soll im folgenden ausführlicher referiert werden.

Die Autoren untersuchten die Mm. recti von drei Katzen und wendeten die Methode zum Nachweis der ACh-esterase nach KOELLE und FRIEDENWALD (1949) an. Positiv bei diesem Nachweis reagieren die motorischen Endplatten der fokal innervierten Muskelfasern, die Endtrauben der multipel innervierten Fasern, die Muskelsehnenübergänge und die Zwischensehnenverbindungen zwischen Muskelfasern (Abb. 18, 1-4); alle diese Strukturen enthalten demnach ACh spaltende Fermente. Durch Inkubation ganzer Muskeln und durch Präparation von Muskelfaserbündeln und Einzelfasern aus den verschiedenen Regionen ergab sich folgendes Bild vom typischen Aufbau eines M. rectus (Abb. 19). In der Orbitalregion kommen multipel und fokal innervierte Fasern vor, beide sind relativ kurz (7 - 12 mm) und

laufen von Sehne zu Sehne durch den Muskel, ohne daß Verzweigungen oder myo-myonale Verbindungen auftreten. Die fokal innervierten Fasern haben ihre motorischen Endigungen alle in etwa gleicher Höhe im Bereich des mittleren Muskeldrittels. Auch in der Globalregion finden sich multipel und fokal innervierte Fasern. Die ersteren laufen durch den Muskel von Sehne zu Sehne (Länge 14 - 16 mm), für die letzteren jedoch ist charakteristisch, daß sie fast nie durch den ganzen Muskel ziehen; sie zeigen Verzweigungen sowie zahlreiche End-zu-End und End-zu-Seit-Verbindungen mit anderen fokal oder multipel innervierten Fasern (Abb. 20), so daß ein komplizierter "Faserfilz" entsteht. Auf der Globalseite besitzt der Muskel deshalb kein einheitliches Endplattenband wie auf der Orbitalseite, sondern mehrere (5 - 6) mehr oder weniger sauber getrennte Endplattenbänder über die ganze Muskellänge (Abb. 19). Dieser Befund ist deshalb wichtig, weil frühere Autoren (z.B. HESS und PILAR, 1963) annahmen, daß die Endplatten der fokal innervierten Augenmuskelfasern alle am Übergang vom proximalen zum mittleren Drittel des Muskels liegen und aus dieser Lage eine selektive Reiztechnik ableiteten (vgl. 8.1.2.).

Der von einem Ast des N. oculomotorius innervierte M. levator palpebrae enthält bei allen bisher untersuchten Spezies (Ratte: NAMBA et al., 1965; 1968; Schaf: HARKER, 1972; Mensch: DIETERT, 1965; NAMBA et al., 1969) ausschließlich fokal innervierte Muskelfasern, deren Endplatten von dicken, markhaltigen Nervenfasern versorgt werden. Auch die Mm. retractores bulbi enthalten nur fokal innervierte Muskelfasern (Ratte: NAMBA et al., 1968; PACHTER et al., 1976b). Bei allen bekannten Spezies, die diese Muskeln aufweisen, werden sie durch Äste des N. abducens versorgt (HOPKINS, 1916); diese enthalten nur dicke, markhaltige Nervenfasern, deren Häufigkeitsverteilung nach dem Kaliber eingipflig ist (Katze: STEINACKER, 1967; STEINACKER und BACH-Y-RITA, 1968b).

3.4. Muskelfasertypen

3.4.1. Übersicht über die ältere Literatur

GÜNTHER und KRÜGER sowie SIEBECK und KRÜGER beschrieben 1955 erstmals ausführlich zwei verschiedene Muskelfasertypen in der äußeren Augenmuskulatur verschiedener Säuger (Maus, Wanderratte, Meerschweinchen, Kaninchen, Katze, Hund, Mensch). Als Unterscheidungskriterium diente den Autoren die Verteilung der Myofibrillen im Querschnitt der Muskelfasern. Nach Fixierung lebensfrischer Muskeln mit stark fällenden und rasch wirkenden Fixationsmitteln (z.B. Susa) ist die Differenzierung zweier Muskelfasertypen möglich. Der eine Fasertyp ist durch eine gleichmäßige punktförmige Verteilung der Myofibrillen über den gesamten Querschnitt der Muskelfaser gekennzeichnet (Fibrillenstruktur). Der andere Fasertyp zeigt im Faserquerschnitt unregelmäßige polygone oder bandartige Felder myofibrillären Materials (Felderstruktur). Dieser Befund ist unterdessen immer wieder bestätigt worden (KRÜGER, 1957; HESS, 1961a; b; HESS und PILAR, 1963; DIETERT, 1965; KERN, 1965; BRANDT und LEESON, 1966; CHENG und BREININ, 1966). KERN (1965) sowie BRANDT und LEESON (1966) geben in der Lokalisation der Zellkerne ein weiteres Kriterium der Differenzierung an: Die Kerne der Felderstrukturfasern sollen überwiegend zentral, die der Fibrillenstrukturfasern überwiegend peripher in der Muskelfaser liegen. ZENKER (1964) sowie ZENKER und ANZENBACHER (1964) beschrieben Fasern mit trübem und Fasern mit hellem Sarkoplasma, erstere entsprechen wahrscheinlich den Fasern mit Fibrillenstruktur, letztere den Fasern mit Felderstruktur.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen der extraokulären Muskeln einer ganzen Reihe von Spezies (Meerschweinchen: HESS, 1961a; b; Katze: HESS, 1963; CHENG und BREININ, 1965; PILAR und HESS, 1966; HESS, 1967; Ratte: FORSSMANN et al., 1967; AZUMA, 1969; Kaninchen: CHENG-MINODA et al., 1968; Rhesusaffe: CHENG und BREININ, 1966; MAYR et al., 1966; Mensch: DIETERT, 1965; BRANDT und LEESON, 1966; MUKUNO, 1967) deckten weitere Unterschiede zwischen den beiden Fasertypen auf.

Die Fasern mit Fibrillenstruktur sind phasische Fasern und haben einen Durchmesser von 25 bis 50 µm. Sie zeigen im Querschnitt eine regelmäßige Anordnung der einzelnen Myofibrillen; jede Myofibrille

ist vollständig von sarkoplasmatischem Retikulum umgeben (Abb. 21 A). Im Längsschnitt weisen die Fasern eine deutliche Querstreifung auf, die Z-Linie verläuft gerade, eine H-Zone und eine M-Linie sind deutlich zu erkennen. Die Strukturen des sarkoplasmatischen Retikulums und das T-System sind gut entwickelt, Triaden werden regelmäßig beobachtet. Sie liegen an der A/I-Grenze (MAYR et al., 1966); so kommen auf jedes Sarkomer zwei Triaden. TERÄVÄINEN (1969a) bestätigte diese Lokalisation der Triaden und stellte fest, daß die Membran der T-Tubuli ACh-esterase enthält.

CHENG und BREININ (1966) machten zuerst darauf aufmerksam, daß die Population der Fasern mit Fibrillenstruktur nicht einheitlich ist. Die Autoren beschrieben zwei Untertypen; als Kriterium diente dabei der Mitochondriengehalt der einzelnen Muskelfasern. Der "rote" Fasertyp (analog den "roten" Muskelfasern des Zwerchfells, vgl. GAUTHIER und PADYKULA, 1966) enthält zahlreiche Mitochondrien vor allem unter dem Sarkolemma. Auch zwischen den einzelnen Myofibrillen liegen reichlich Mitochondrien, sie bilden teilweise regelrechte Säulen. Häufig werden Lipidtröpfchen beobachtet. Eine M-Linie fehlt bei diesem phasischen Untertyp. Demgegenüber enthält der "weiße" Fasertyp (analog den "weißen" Muskelfasern des Diaphragma, vgl. GAUTHIER und PADYKULA, 1966) wenig Mitochondrien. Diese sind meist im Bereich der Z-Linie zu finden, sind kleiner und besitzen weniger Cristae als die Mitochondrien der "roten" Fasersorte. Lipidtröpfchen sind selten.

Die Fasern mit Felderstruktur sind tonische Fasern; es handelt sich vornehmlich um dünne Fasern (Durchmesser 8 bis 15 µm) mit dürftig ausgebildetem sarkoplasmatischem Retikulum. Die Myofibrillen sind im Querschnitt unregelmäßig angeordnet, größer und von variabler Gestalt. So entstehen Felder myofibrillären Materials, die durch das sarkoplasmatische Retikulum nur unvollständig getrennt, zusammenzufließen scheinen (Abb. 21 B). Der Gehalt an Glykogengranula ist bei diesem Fasertyp geringer (CHENG und BREININ, 1965). Auf Querschnitten sind die einzelnen Myofilamente im Bereich des A-Bandes ähnlich hexagonal regelmäßig angeordnet wie bei den phasischen Muskelfasern, dagegen ist die Anordnung der dünnen Aktinfilamente nahe der Z-Linie nicht so regelmäßig wie bei den Fasern mit Fibrillenstruktur (CHENG und BREININ, 1966).

Elektronenmikroskopisch untersuchte Längsschnitte tonischer Muskelfasern zeigen oft das Fehlen einer M-Linie und einer H-Zone sowie eine zickzackartig verlaufende Z-Linie, die dicker ist als die der phasischen Fasern. Die meisten Autoren beschreiben das Fehlen des T-Systems. CHENG und BREININ (1966) fanden in seltenen Fällen dünne Tubuli, die quer oder schräg zum Fibrillenquerschnitt verlaufen, aber keine Triaden. Demgegenüber haben MAYR et al. (1966) und MUKUNO (1967) Triaden gefunden, allerdings waren sie selten und unregelmäßig an den verschiedensten Stellen der Muskelfaser zu finden. Über Differenzen im Mitochondriengehalt zwischen den Fasern mit Fibrillenstruktur und denen mit Felderstruktur liegen sich widersprechende Befunde vor. Während CHENG und BREININ (1966) die Mitochondrien der Felderstrukturfasern regelmäßig verteilt und gewöhnlich paarweise an der Z-Linie angeordnet fanden, liegen sie nach BRANDT und LEESON (1966) überwiegend unter oder nahe dem Sarkolemma und sind weniger zahlreich als in den phasischen Fasern. MAYR et al. (1966) fanden die Mitochondrien in den Fasern mit Felderstruktur ebenfalls regelmäßig angeordnet, viel kleiner und geringer an Zahl als in den Muskelfasern mit Fibrillenstruktur. Demgegenüber berichten CHENG und BREININ (1965) über ein reichlicheres Vorkommen von Mitochondrien in den Felderstrukturfasern.

HESS (1961a, b) sowie HESS und PILAR (1963) erbrachten zuerst den Nachweis für eine schon früher geäußerte Vermutung (KRUGER, 1952), daß die phasischen Fasern mit Fibrillenstruktur fokal innerviert sind, während die tonischen Fasern mit Felderstruktur eine multiple Innervation (vgl. 3.3.) aufweisen. Dieser Nachweis gelang durch die elektronenmikroskopische Untersuchung von einzelnen Muskelfasern, an denen zuvor die motorischen Nervenendigungen mit Hilfe des Cholinesterase-Nachweises dargestellt worden waren.

3.4.2. Neuere Ergebnisse

Der oben referierte Stand der Literatur ist etwa der vom Jahre 1971. Zur damaligen Zeit erschien das Problem der unterschiedlichen Muskelfasertypen annähernd gelöst. Es gab kaum Zweifel, daß in den okulorotatorischen Muskeln der Säuger zwei strukturell stark voneinander verschiedene Muskelfasertypen vorkommen, die von zwei ebenfalls sehr unterschiedlichen nervösen Apparaten versorgt werden. Im

Detail dagegen gab es zwischen den verschiedenen Untersuchern aber erhebliche Differenzen (s. oben). Diese bezogen sich unter anderem auf die Anzahl und die Verteilung der Mitochondrien in den tonischen und phasischen Muskelfasern, auf das Vorkommen oder Fehlen einer H-Zone und einer M-Linie, auf das Vorkommen oder Fehlen bzw. den Verlauf eines T-Systems oder von Triaden in den tonischen Fasern, auf die Anzahl und die Verteilung der multiplen Nervenendigungen entlang der tonischen Muskelfasern und erhitzte sich besonders an kontroversen physiologischen Untersuchungsergebnissen, z.B. an der Frage, ob tonische Muskelfasern Aktionspotentiale generieren können oder nicht.

Als wir im Jahre 1969 mit der Untersuchung morphologischer Charakteristika der äußeren Augenmuskeln begannen, gewannen wir bald den Eindruck, daß die Einteilung in tonische und phasische Muskelfasern zwar gut gestützt aber andererseits auch sehr grob ist, daß sie vieles zu stark vereinfacht, und daß eine weitergehende Differenzierung in mehr als zwei Fasertypen sinnvoll wäre. Ein wichtiger Nachteil der oben referierten älteren Literatur ist von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen das Fehlen jeglicher Angaben über die Anzahl und die Lokalisation der beschriebenen Fasern im Muskel und die Nichtberücksichtigung des schichtenartigen Aufbaus der Augenmuskeln. HESS (1961b) berichtete, daß in Augenmuskeln des Meerschweinchens die außen im Muskel liegenden Muskelfasern besonders mitochondrienreich sind. KACZMARSKI (1970; 1974) untersuchte elektronenmikroskopisch die Augenmuskeln verschiedener Mäusespezies. Er unterschied eine orbitale und eine globale Schicht und beschrieb drei Muskelfasertypen. Der orbitale Teil der Muskeln besteht aus mitochondrienreichen Fasern mit gut entwickeltem T-System und sarkoplasmatischem Retikulum, die keine M-Linie zeigen und als phasisch angesprochen werden. Zwischen diesen Fasern liegen einzelne Fasern mit wenig und kleinen Mitochondrien, die aufgrund ihrer Struktur (irregulär angeordnete dicke Myofibrillen, gering ausgebildetes sarkoplasmatisches Retikulum, schlechte Ausbildung des T-Systems, keine M-Linie, breite sinusartig gewellte Z-Linie) als tonisch bezeichnet werden. Der globale Anteil der Muskeln besteht aus mäßig mitochondrienreichen, phasischen Fasern mit gut entwickeltem T-System und sarkoplasmatischem Retikulum; die Z-Linie verläuft gerade, eine M-Linie ist vorhanden.

Einen bedeutenden Fortschritt bei der Untersuchung der Anordnung der verschiedenen Muskelfasertypen in der Augenmuskulatur brachte die Anwendung enzymhistochemischer Untersuchungstechnik. Daß in der äußeren Augenmuskulatur der Säuger histochemisch differenzierbare Muskelfasertypen vorliegen, war schon früher beschrieben worden (THIMANN und PADYKULA, 1955; NACHMIAS und PADYKULA, 1958; COGAN und KUWABARA, 1960; CHENG, 1964; YELLIN, 1969), eine Zuordnung zu den verschiedenen motorischen Systemen wurde aber erst von MILLER (1967; 1971) versucht. Er wies an den Augenmuskeln des Rhesusaffen die Aktivitäten von drei Fermenten histochemisch nach und untersuchte die so differenzierten Fasertypen im Elektronenmikroskop. Danach bestehen die Augenmuskeln des Rhesusaffen aus drei Schichten: einer äußeren dünnfasrigen Schicht, einer dem Bulbus anliegenden dickfasrigen Schicht und einer Übergangszone zwischen beiden. Innerhalb dieser Schichten sind ein Fasertyp in der orbitalen dünnfasrigen Zone, ein Fasertyp in der Übergangsregion und drei Fasertypen in dem globalen Teil des Muskels zu differenzieren. Die Fasern der orbitalen Schicht und der Übergangszone weisen geringe Differenzen auf und zeigen die Charakteristika "roter" phasischer Muskelfasern (besonderer Mitochondrienreichtum, regelmäßig ausgebildetes T-System, Fehlen der M-Linie). Die globale Schicht besteht dagegen überwiegend aus "weißen" phasischen Fasern (wenig Mitochondrien, gut ausgebildetes sarkoplasmatisches Retikulum und T-System, M-Linie); in geringer Anzahl findet man hier auch Fasern mit Felderstruktur (dicke, schlecht voneinander getrennte Myofibrillen, wenig Mitochondrien, schlecht entwickeltes T-System und sarkoplasmatisches Retikulum, keine M-Linie, gewellte Z-Linie). Der Autor postuliert, daß die Muskelfasertypen nach einem funktionellen Muster angeordnet seien, wobei orbital die langsamsten und - fließend übergehend - global die am schnellsten zuckenden Muskelfasern gelegen sind.

Unsere eigenen enzymhistochemischen und einige neuere vorwiegend elektronenmikroskopische Untersuchungen, die die innere Struktur des Muskels berücksichtigen, haben in manchen, wenn auch nicht allen Punkten die obigen Ergebnisse von MILLER bestätigt. Es zeigte sich, daß sich in den Augenmuskeln aller Säuger mehrere Sorten sowohl von phasischen als auch von tonischen Muskelfasern differenzieren lassen, die unterschiedlich im Muskel lokalisiert sind. Diese weiterreichen-

de Differenzierung von Muskelfasertypen erklärt zwanglos den größten Teil der kontroversen Befunde in der älteren Literatur.

Die folgende zusammenfassende Darstellung der morphologischen Charakteristika (vgl. Tab. 7 und 8) verschiedener Muskelfasertypen in der Augenmuskulatur der Säugetiere fußt auf eigenen Untersuchungen (ASMUSSEN u. Miterbeiter, 1970; 1971; 1974; 1976) und wird gestützt und erweitert durch die von MAYR (1971; 1973), HARKER (1972), PEACHEY (1971; 1974) und PACHTER (1976a). Es soll noch erwähnt werden, daß diese Einteilung, die im theoretischen Schrifttum in den letzten Jahren allgemeine Anerkennung erfahren hat, bis heute besonders von klinischen Untersuchern ignoriert wird (z.B. DURSTON, 1975; JENNEKENS et al., 1976; HOOGENRAAD et al., 1977).

Die histochemische Untersuchung der okulorotatorischen Muskeln zeigt den schichtenartigen Aufbau des Muskels deutlicher als die herkömmliche Histologie (Abb. 11, 12). Die dünnen Muskelfasern der Orbitalregion besitzen einen besonders hohen Gehalt an Reservestoffen. An Muskelquerschnitten, die mit Sudan-Schwarz-B (Lipide) oder PAS (Glykogen) gefärbt wurden, hebt sich die Orbitalregion stark von der Globalregion ab. Neutralfettvakuolen sind bevorzugt in den Fasern der Orbitalregion zu finden (Abb. 23 - 25). Außerdem zeichnen sich die Fasern dieser Region ziemlich gleichmäßig durch eine besonders hohe Aktivität sowohl der mitochondrial gebundenen oxidativen Enzyme (SDH, ICDH, ß-BDH, GLUDH) als auch der Phosphorylase aus, während in den Muskelfasern der Globalregion der histochemische Enzymnachweis sehr unterschiedlich ausfällt, und die Aktivität in dieser Region im ganzen geringer ist als in der Orbitalregion. Die Dichte der Kapillaren (vgl. 3.2.) und der Reichtum an oxidativen Fermenten in den Muskelregionen zeigen eine auffallende Parallelität. In der Orbitalregion sind zwei und in der Globalregion vier weitere Muskelfasertypen zu unterscheiden (vgl. Tab. 7 und 8). Eine Übergangsregion zwischen der orbitalen und der globalen Schicht mit einem ihr eigenen Fasertyp (vgl. MILLER, 1967) ist nicht vorhanden.

Fasertypen in der Orbitalregion: In dieser Region werden zwei Muskelfasertypen gefunden (Typ 1 und 2). Die Muskelfasern vom Typ 1 haben ein geringes Kaliber und besitzen eine fokale Innervation, sie sind also phasische Muskelfasern. Enzymhistochemisch sind sie besonders charakterisiert durch eine hohe Aktivität der oxidativen

mitochondrialen Enzyme (Abb. 22a), der alkalischen ATPase (Abb. 22b) aber auch der Phosphorylase. Diese Fasern zeigen also nicht das inverse Verhalten der Aktivitäten von mitochondrialen Enzymen und Phosphorylase, wie es sonst für phasische Säugermuskelfasern charakteristisch ist (DUBOWITZ und PEARSE, 1960). Elektronenmikroskopisch besitzen diese Fasern dünne, gut voneinander getrennte Myofibrillen (Fibrillenstruktur), ein mittelstark bis gut entwickeltes T-System und sarkoplasmatisches Retikulum, die regelmäßig Triaden bilden, sowie eine gerade mittelstarke Z-Linie (Abb. 23, 24). Besonders typisch für diese Fasern ist ihr Reichtum an großen Mitochondrien (Abb. 23), die bei der Ratte 20% des Faserquerschnitts einnehmen. Aufgrund ihres morphologischen Bildes dürften diese Fasern, die etwa 80% der Muskelfasern der Orbitalregion darstellen, relativ rasch zuckende Muskelfasern sein, mit einer hohen Ermüdungsresistenz und einer sehr guten Energiegewinnung sowohl durch Glykolyse als auch durch den oxidativen Abbau von Kohlehydraten und Fettsäuren.

Die Muskelfasern vom Typ 2 in der Orbitalregion sind tonische Muskelfasern, denn sie haben eine multiple Innervation. Es sind etwa 20% der Muskelfasern dieser Region zu diesem Typ zu rechnen. Bezüglich ihres Kalibers in der Aktivität mitochondrialer Enzyme und beim Nachweis der LDH unterscheiden sie sich bei den meisten Tieren wenig von den Fasern vom Typ 1. Deshalb wurden von manchen Autoren diese beiden Fasertypen nicht unterschieden (MILLER, 1967; 1971). Bei Katzen und Kaninchen (Abb. 22a) haben die Fasern vom Typ 2 gewöhnlich ein etwas geringeres Kaliber und eine etwas geringere Aktivität der oxidativen Enzyme, bei der Ratte scheinen aber stärkere Differenzen zu bestehen (MAYR, 1971, Tab. 7). Charakteristisch ist für diese Fasern die niedrige Aktivität der alkalistabilen ATPase (Abb. 22b). Elektronenoptisch zeigen die Fasern breitere und besonders im Bereich des A-Streifens schlecht voneinander getrennte Myofibrillen (Felderstruktur). Auffällig ist das wenig entwickelte sarkoplasmatische Retikulum und der unregelmäßige Verlauf der T-Tubuli, so daß Triaden zwar vorhanden sind aber selten beobachtet werden (Abb. 24). Die Z-Linie ist ausgesprochen breit und oft zickzackförmig. Speziesbedingte Differenzen scheinen im Mitochondriengehalt und im Vorkommen von Fettvakuolen zu bestehen, für Schaf und Katze (Abb. 25) werden zahlreiche, kleinere Mitochondrien und

viele Fettvakuolen beschrieben, analog zu der relativ starken Aktivität der mitochondrialen Enzyme und der positiven Sudan-Schwarz-B-Färbung, bei Ratte und Maus werden dagegen nur wenig Mitochondrien und keine Fettvakuolen gefunden. In ihrem histochemischen Bild und ihren elektronenmikroskopischen Charakteristika ähneln die Fasern vom Typ 2 tonischen Muskelfasern, wie sie in der Skelettmuskulatur der Vögel gefunden werden (ASMUSSEN et al., 1969), wir bezeichnen sie deshalb als "tonisch vom Vogeltyp". Diese Muskelfasern dürften sich langsam verkürzen und relativ resistent gegenüber Ermüdung sein, und es ist zu vermuten, daß die Membran der Fasern wie die tonischen Vogelmuskelfasern in der Lage ist Aktionspotentiale zu generieren.

Fasertypen in der Globalregion: In der Globalregion können drei oder vier Muskelfasertypen unterschieden werden (Typ 3 - 6). Die Fasern des Typs 3 - 5 sind phasische Muskelfasern mit fokaler Innervation. Die Fasern des Typ 3 haben den größten Durchmesser von allen Augenmuskelfasern, die Aktivität oxidativer Enzyme ist gering (Abb. 22c; 31b, c; 32b, c), die der Phosphorylase dagegen relativ hoch. Die Myofibrillen sind gewöhnlich dünn und vollständig voneinander durch ein luxuriös entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum getrennt (Fibrillenstruktur - Abb. 26, 27), auch das T-System ist sehr gut ausgebildet, man findet regelmäßig Triaden (Abb. 27). Die Z-Linie ist schmal und gerade. Diese Fasern, die etwa 30 - 35% der Globalregion darstellen, besitzen nur wenige und kleine Mitochondrien. Die Fasern des Typ 4 unterscheiden sich von den vorgenannten durch ein geringeres Kaliber und eine stärkere Aktivität der mitochondrialen Enzyme (Abb. 22c; 31b, c; 32b, c). Sie enthalten auch mehr Mitochondrien und die Z-Linie ist etwas breiter (Abb. 26, 28). Etwa 20 - 25% der Fasern der Globalregion gehören zu diesem Typ. Die Fasern des Typ 5 sind von geringem Kaliber und haben eine hohe Aktivität der mitochondrial gebundenen Enzyme (Abb. 22c; 31b, c; 32b, c), die Aktivität der Phosphorylase ist dagegen niedrig. Auch bei diesen Fasern (etwa 25 - 30% aller Fasern der Globalregion) sind die Myofibrillen allseitig von sarkoplasmatischen Retikulum umgeben (Fibrillenstruktur) und das T-System ist gut entwickelt (Abb. 29). Die Z-Linie ist relativ breit und die Fasern enthalten zahlreiche große Mitochondrien (Abb. 26, 29).

Für die Fasern vom Typ 3 - 5, die alle eine relativ hohe Aktivität der myofibrillären ATPase (Abb. 22d; 31a; 32a) und der LDH aufweisen, sind wir der Meinung, daß es sich um ein kontinuierliches Spektrum von phasischen Muskelfasern handelt. Die Typen 3 und 5 stellen die Extreme des Spektrums dar und der Typ 4 eine Übergangsform. Manche Autoren grenzen einen solchen Zwischentyp nicht speziell ab (PACHTER et al., 1976a). Innerhalb des Faserspektrums besteht wie bei den phasischen Skelettmuskeln eine inverse Korrelation zwischen dem Faserdurchmesser, der Phosphorylaseaktivität, der Ausbildung des sarkoplasmatischen Retikulums sowie des T-Systems einerseits und der Aktivität der oxidativen Enzyme, dem Mitochondrien- und Lipidgehalt sowie der Dicke der Z-Linie andererseits (Tab. 7 und 8).

Aufgrund des morphologischen Bildes ist zu vermuten, daß die Muskelfasern des Typs 3 - 5 sich sehr schnell kontrahieren. Die Kontraktionsgeschwindigkeit der Fasern vom Typ 3 ist wahrscheinlich höher als die des Typ 5, dafür dürfte aber die Ermüdungsresistenz der letzteren größer sein. Diese drei Muskelfasertypen des okulorotatorischen Muskels sind diejenigen, die am ehesten mit den Skelettmuskelfasertypen der Säuger (s. Einleitung) verglichen werden können. Morphologisch entspricht der Fasertyp 3 der Augenmuskeln dem fast-twitch-white-Typ der Skelettmuskeln und der Fasertyp 5 dem fast-twitch-red-Typ. In den okulorotatorischen Muskeln der Säuger finden sich dagegen mit großer Wahrscheinlichkeit keine Muskelfasern, die dem slow-twitch-intermediate-Typ der Skelettmuskeln vergleichbar wären (s. auch HARKER, 1972).

Etwa 10% der Muskelfasern in der Globalregion sind multipel innerviert und tonisch (Typ 6). Sie haben ein relativ großes Kaliber, die Aktivität der mitochondrialen Enzyme ist gering (Abb. 22c; 31b, c; 32b, c), aber ebenso auch die der Phosphorylase, so daß auch diese Fasern nicht die inverse Relation zwischen den Aktivitäten der Phosphorylase und der mitochondrialen Enzyme aufweisen. Die Aktivitäten der myofibrillären ATPase und der LDH sind ebenfalls schwach (Abb. 22d; 31a; 32a). Der Ausfall der Sudan-Schwarz-B-Färbung und der PAS-Reaktion ist negativ oder nur ganz schwach positiv (Abb. 31d). Elektronenmikroskopisch ist dieser Fasertyp charakterisiert durch sehr dicke konfluierende Myofibrillen (typische Felderstruktur), die nur unvollständig durch ein sehr schlecht entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum getrennt sind (Abb. 26).

T-Tubuli werden wenn überhaupt nur sehr unregelmäßig gefunden, sie sind dünn, verlaufen selten gerade; Triaden sind unter diesen Umständen ausgesprochen selten. Die Z-Linie ist sehr breit aber gerade (Abb. 30), die seltenen Mitochondrien sind gewöhnlich nur klein (Abb. 26). In ihren morphologischen Eigenschaften ähneln die Fasern vom Typ 6 tonischen Muskelfasern wie sie in der Skelettmuskulatur von Amphibien beobachtet wurden (KIESSLING und WOHLRAB, 1969) und wir bezeichnen diese Muskelfasern auch als "tonisch vom Amphibientyp". In ihrer enzymatischen Ausrüstung erinnern diese "bradytrophen" Fasern an glatte Muskelzellen (ASMUSSEN et al., 1970), wahrscheinlich sind sie nicht in der Lage Aktionspotentiale zu generieren. Aufgabe dieser Fasern werden langsame und langdauernde lokal begrenzte Verkürzungen sein.

Alle oben beschriebenen, die Globalregion der Augenmuskeln aufbauenden Fasertypen, durchsetzen diese anscheinend regellos gemischt. Eine bevorzugte Lokalisation des einen oder anderen Fasertyps oder eine charakteristische Anordnung der Fasern zueinander haben wir nicht feststellen können. Es war auch nicht möglich, die Kapillarversorgung der speziellen Fasertypen genauer zu beurteilen. Da jede Kapillare mindestens an zwei Muskelfasern grenzt, ist bei der regellosen Durchmischung der Fasertypen eine Zuordnung einer bestimmten Kapillare zu einer bestimmten Muskelfaser nicht möglich.

In Tabelle 7 und 8 sind die bisher bekannten morphologischen Eigenschaften der verschiedenen Fasertypen in den EOM der Säuger zusammengestellt. Es ist zu erkennen, daß bei der Betrachtung eines einzelnen Merkmals eine Klassifikation der Muskelfasern in den äußeren Augenmuskeln nur schwer gelingt, daß aber, wenn mehrere Eigenschaften berücksichtigt werden, eine deutliche Zuordnung zu den verschiedenen Typen möglich ist. Erschwert wird die Zuordnung bei vergleichenden Untersuchungen oft durch kleinere speziesbedingte Differenzen. So ist beispielsweise der Reaktionsausfall der myofibrillären ATPase im Fasertyp 6 bei der Katze praktisch negativ (Abb. 31a), beim Kaninchen jedoch schwach positiv (Abb. 22a, 32a), oder im gleichen Fasertyp ist bei der Katze nur eine geringe Aktivität der ß-BDH nachzuweisen, beim Kaninchen ist dagegen die Aktivität sehr stark, so daß hier ein Verwechseln mit dem Fasertyp 5 möglich ist (Abb. 32b, c). Auch das Vorhandensein oder Fehlen einer M-Linie ist wegen solcher speziesbedingter Besonderheiten als

charakteristisches Merkmal kaum zu verwerten (Tab. 8, vgl. auch PACHTER et al., 1976).

HANSON und LENNERSTRAND (1977) haben die histochemisch differenzierbaren Muskelfasertypen von Katzen und Ratten verglichen. Beim Nachweis der myofibrillären ATPase und der SDH erhielten sie die gleichen Bilder wie wir sie beschrieben haben (ASMUSSEN et al., 1971). Darüber hinaus haben aber die Autoren festgestellt, daß bei den Fermenten die Unterschiede im Reaktionsausfall zwischen den einzelnem Muskelfasertypen bei der Katze erheblich stärker ausgeprägt sind als bei der Ratte. Dieser Befund gilt sowohl für die Fasertypen der Orbital- als auch für die der Globalregion. Für die Ratte scheint demnach eine histochemische Faserdifferenzierung schwieriger zu sein als bei Katzen; dies steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von MAYR (1971), der die verschiedenen Muskelfasertypen in den Augenmuskeln der Ratte mit histochemischer Nachweistechnik sehr gut trennen konnte (vgl. Tab. 7).

Die Lokalisation der Muskelfasern und ihr Kaliber sind für physiologische Experimente besonders wichtige Daten. Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß der mittlere Durchmesser für jeden Fasertyp eine charakteristische Größe darstellt. Die Häufigkeitsverteilungen der Muskelfaserdurchmesser der verschiedenen Fasertypen zeigt Abb. 33. Ausgemessen wurden von jedem Fasertyp nach der histochemischen Identifikation 50 (Kaninchen) bzw. 100 (Katze) Muskelfasern. Obwohl die Häufigkeitsverteilungen und die Mittelwerte für die einzelnen Muskelfasertypen jeweils signifikant verschieden sind, überlappen sich die Verteilungen doch so stark, daß allein aus dem Faserkaliber eine Zuordnung zu einem Fasertyp nicht vorzunehmen ist.

Fasertypen im M. levator palpebrae: Dieser Muskel wurde bisher nur am Schaf (HARKER, 1972) genauer untersucht, einige Daten liegen auch vom Menschen vor (DIETERT, 1965). Wie schon aufgrund seiner Innervation (vgl. 3.3.) zu erwarten, enthält er nur phasische Muskelfasern mit Fibrillenstruktur (DIETERT, 1965). Elektronenmikroskopisch haben alle Fasern dünne gut getrennte Myofibrillen, ein gut entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum, regelmäßige Triaden und eine M-Linie. Unterschiede bestehen lediglich im Mitochondriengehalt. Im histochemischen Faserprofil unterscheidet sich der Muskel nicht von einem Skelettmuskel. HARKER (1972) beschreibt unter Berücksichtigung des Mitochondrienreichtums und der Aktivitäten

der SDH, Phosphorylase und myofibrillären ATPase drei Fasertypen; diese entsprechen dem fast-twitch-white-, fast-twitch-red- und slow-twitch-intermediate-Typ der Skelettmuskeln.

Fasertypen in den Mm. retractores bulbi: Auch diese Muskeln enthalten nur Fasern mit Fibrillenstruktur: einzelne Myofibrillen voneinander durch ein gut entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum getrennt; gut ausgebildetes T-System und regelmäßige Triaden, M-Linie (ALVARADO et al., 1967, PEACHEY, 1968). Eigene histochemische Untersuchungen an der Katze zeigten (ASMUSSEN et al., 1971), daß in diesen Muskeln offenbar ein phasisches Muskelfaserspektrum vorliegt (Abb. 34): Neben dicken Fasern mit geringer Aktivität an oxidativen mitochondrialen Enzymen finden sich dünne Fasern mit einer starken Aktivität dieser Enzyme (Abb. 34a, b). Zwischen diesen beiden Extremen gibt es fließende Übergänge, so daß auch mittelstarke Fasern mit einer mittelstarken Aktivität der oxidativen Fermente beobachtet werden. Unterschiede im Gehalt an Glykogen (PAS) sowie in den Aktivitäten der LDH und der Phosphorylase bestehen kaum. Das Ergebnis der Sudan-Schwarz-B-Färbung entspricht dem der mitochondrialen Enzyme. Der Nachweis der ATPase, pH 9,4, zeigt in allen Fasern einen homogenen Reaktionsausfall (Abb. 34c). Aufgrund ihres Enzymspektrums sind die Muskelfasertypen der Mm. retractores bulbi den Fasertypen 3 - 5 der Globalregion der okulorotatorischen Muskeln sehr ähnlich; das gleiche gilt auch für das Kaliber der Muskelfasern. Abb. 35 zeigt die Häufigkeitsverteilungen von je 100 Durchmessern der Fasertypen des M. retractor bulbi der Katze. Nach ihrem morphologischen Bild ist anzunehmen, daß die Muskelfasern der Retraktoren rasch zucken (vergleichbar den fast-twitch-fibers der Skelettmuskeln) und größtenteils eine geringe Ermüdungsresistenz aufweisen.

Daß sich die phasischen Muskelfasern der Mm. retractores bulbi, wie nach den histochemischen Untersuchungen zu erwarten war, in ihrem Mitochondriengehalt unterscheiden wurde kürzlich bei Ratte und Maus nachgewiesen. PACHTER et al. (1976b) fanden in diesen Muskeln dünne Fasern mit vielen Mitochondrien und dicke Fasern, die wenig Mitochondrien enthielten.

3.4.3. Postnatale Entwicklung der Muskelfasertypen

Morphologische Untersuchungen über die Ontogenese der äußeren Augenmuskeln liegen in der Literatur bisher nicht vor. Die hier dargestellten Ergebnisse stellen einen ersten Versuch dar, etwas über die postnatale Ausreifung der einzelnen Muskelfasertypen in den Augenmuskeln von Kaninchen und Katze zu erfahren. Die Entwicklung verläuft bei beiden Tierarten prinzipiell sehr ähnlich, bei der Katze jedoch etwas langsamer (die Muskeln bleiben länger unreif) als beim Kaninchen.

Die verschiedenen okulorotatorischen Muskeln von zwei Tage alten Kaninchen zeigen das charakteristische Bild unreifer Muskeln wie es auch für Skelettmuskeln beschrieben wurde (NYSTRÖM, 1968d). Die einzelnen Muskelfaserbündel sind in reichlich lockeres Bindegewebe eingebettet. Die Muskelfasern haben ein geringes Kaliber, wobei zwischen den einzelnen Fasern nur geringe Unterschiede im Faserdurchmesser bestehen. Eine Trennung des Muskels in einen orbitalen und einen globalen Anteil ist zu diesem Zeitpunkt praktisch nicht möglich. Die Aktivität der Muskelfasern an SDH ist hoch. Differenzen zwischen den einzelnen Fasern werden dabei nicht beobachtet.

Etwa am 4. Tag post partum fallen sowohl bei Kaninchen wie bei Katzen im Bereich der dem Augapfel anliegenden Muskelregion einzelne Muskelfasern auf, die eine etwas geringere SDH-Aktivität besitzen und im Kaliber etwas größer sind als die Nachbarzellen (Abb. 36a). Ihre Enzymreaktion und ihre Verteilung im Muskel ist die gleiche, wie die der Fasern vom Typ 6 in den Augenmuskeln der erwachsenen Tiere. Wir nehmen deshalb an, daß es sich um diesen Fasertyp handelt und daß die Muskelfasern "tonisch vom Froschtyp" die ersten sind, die sich zu differenzieren beginnen. Diese Fasern sind zu diesem Zeitpunkt die dicksten im ganzen Muskel. Nicht alle Muskelfasern dieses Typs, die im Muskelquerschnitt beobachtet werden können, scheinen gleich weit entwickelt zu sein. Die übrigen Muskelfasern sind zu dieser Zeit noch weitgehend undifferenziert. Sie haben das gleiche geringe Kaliber wie am zweiten Lebenstag und zeigen noch immer die gleichmäßig hohe SDH-Aktivität ohne stärkere Differenzen zwischen den einzelnen Muskelfasern. An einigen Präparaten läßt sich bereits eine Trennung in eine orbitale und eine globale Region ahnen. Dies beruht aber weniger auf Kaliberunterschieden der Mus-

kelfasern als auf Unterschieden in der Verteilung des Bindegewebes, das orbital etwas reichlicher ist.

In den folgenden Tagen verdeutlicht sich dieses Bild. Beim Kaninchen sind am 8. Lebenstag (bei Katzen erst um den 15. Lebenstag herum) eine dünnfasrige orbitale und eine dickfasrige globale Region in jedem Fall nachweisbar. Zu diesem Zeitpunkt treten die ersten Differenzen im Ausfall der SDH im Bereich der Orbitalregion auf, so daß man annehmen kann, daß in dieser Zeit die Unterschiede zwischen den Fasertypen 1 und 2 manifest werden. In der Globalregion sind jetzt die Muskelfasern vom Typ 6 deutlicher zu erkennen, dagegen können die übrigen Muskelfasern, deren Durchmesser zugenommen hat, noch nicht näher differenziert werden und zeigen weiterhin eine gleichmäßig hohe SDH-Aktivität.

Die endgültige postnatale Entwicklung der Fasertypen 3 bis 5 scheint beim Kaninchen erst nach dem 12. Lebenstag einzusetzen. Wir beobachteten die ersten beginnenden Differenzen am 13. Lebenstag (Abb. 36b). Dieser letzte Teil der Differenzierung wird etwa um den 16. Lebenstag abgeschlossen; von diesem Zeitpunkt an zeigen die okulorotatorischen Muskeln des Kaninchens histochemisch das typische Bild des adulten Muskels (Abb. 36c). Bei Katzen beginnt die endgültige Differenzierung der phasischen Fasertypen 3 - 5 um den 20. Lebenstag und wird zwischen dem 25. und 30. Lebenstag abgeschlossen. In dieser Zeit sind dann auch die Muskelfasertypen in den Mm. retractores bulbi endgültig entwickelt, die bis zum 20. Tag post partum weder größere Kaliberdifferenzen noch Unterschiede in der SDH-Reaktion aufweisen.

Der hier geschilderte Entwicklungsgang scheint sowohl beim Kaninchen wie bei Katzen in allen Augenmuskeln annähernd synchron abzulaufen. Unterschiede in den Entwicklungsstadien zwischen den verschiedenen Muskeln eines Tieres wurden nicht beobachtet.

Die Entwicklung der histochemischen Fasertypen in den äußeren Augenmuskeln ist bei nesthockenden Tieren, wie wir sie untersucht haben, etwa 3 bis 4 Wochen nach der Geburt abgeschlossen. Dagegen dauert die Ausreifung zur adulten Muskelfaser wohl erheblich länger. Zur Zeit der endgültigen histochemischen Differenzierung besitzen alle Muskelfasern nicht das Kaliber, das für erwachsene Fasern charakteristisch ist. Das zeigten Untersuchungen der Muskelfaserkaliber

an formolfixierten und Sudan-Schwarz-B gefärbten Muskelquerschnitten verschieden alter Tiere. Die angewendete Methode (vgl. 2.1.) ist für Untersuchungen des Kalibers der Muskelfasern vorteilhaft, allerdings ist eine vollständige Fasertypendifferenzierung mit der Sudan-Schwarz-B-Färbung allein schon bei adulten Tieren nur schwer möglich (vgl. 3.4.2. und Tab. 7). Wenig Schwierigkeiten macht die Trennung der Orbital- und der Globalregion, weil hierbei auch bei undifferenzierten Muskeln die Anordnung des Präparates am Augapfel zu Hilfe genommen werden kann. Praktisch unmöglich ist aber in allen Lebensstufen die Unterscheidung der beiden orbitalen Fasertypen 1 und 2, die sich wegen ihres Gehalts an Fettröpfchen (Abb. 23 und 25) in der Sudan-Schwarz-B-Färbung kaum trennen lassen. In den ersten drei Wochen fehlen auch in der Globalregion weitgehend Unterschiede im Ausfall der Färbung und erst nach 2 bis 3 Wochen lassen sich in dieser Region große, helle Zellen (mitochondrien- und fettarm) - es sind mit großer Wahrscheinlichkeit die Muskelfasertypen 3 und 6 - von kleineren, dunklen Zellen (mitochondrien- und fettreich) - dies sind vermutlich die Fasertypen 4 und 5 - unterscheiden.

Aufgrund dieser Befunde bestimmten wir bei jüngeren Tieren (3, 4; 8 und 13. Lebenstag) nur das Kaliber von je 200 Muskelfasern aus der Orbital- und aus der Globalregion, bei älteren Tieren (18, 20; 25, 26 und 50. Lebenstag) wurden in der Globalregion die hell und dunkel gefärbten Muskelzellen getrennt gemessen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen zeigen die Abb. 37 und 38. Bei drei bis vier Tage alten Tieren beträgt der Durchmesser aller Muskelfasern etwa 5 µm, zwischen den Fasern der Orbital- und der Globalregion besteht im Kaliber kein signifikanter Unterschied. Das Kaliber der Fasern ändert sich bis zum 8. Lebenstag in beiden Muskelregionen nur wenig. Am 13. Lebenstag bestehen aber bereits geringe signifikante Unterschiede im Kaliber der Muskelfasern, die die beiden Regionen aufbauen. Die Fasern der Globalregion sind durchschnittlich etwa 1,5 µm dicker als die der Orbitalregion. Nach diesem Zeitabschnitt nimmt der Durchmesser der Muskelfasern in allen Regionen zu (Rechtsverschiebung der Häufigkeitsgipfel in Abb. 34), besonders betrifft dies aber die mitochondrien- und fettarmen (hellen) Zellen in der Globalregion. Die Kaliberzunahme hält auch nach der vierten Postnatalwoche, also nach der abgeschlossenen histochemischen Dif-

ferenzierung, weiter an. Auch nach 50 Tagen haben die Augenmuskelfasern aller Regionen noch nicht das Kaliber erwachsener Tiere erreicht, sondern nur etwa $^{2}/_{3}$ - $^{3}/_{4}$ davon. Mit zunehmendem Alter und dem zunehmenden Faserkaliber aller Muskelfasertypen tritt eine Verbreiterung der Häufigkeitsverteilung der Faserdurchmesser (Abb.37) auf. Diese Erscheinung ist wohl nicht nur Ausdruck einer größeren Variabilität im Kaliber der Muskelfasern sondern auch der Tatsache, daß in jeder der dargestellten Verteilungen zwei Fasertypen enthalten sind, die durch die Sudan-Schwarz-B-Färbung nicht sicher getrennt werden können. Teilweise ergeben sich auch zweigipflige Häufigkeitsverteilungen. Insgesamt nimmt im Verlauf der postnatalen Entwicklung das Kaliber der Fasern der Orbitalregion um etwa das 4fache, das der mitochondrien- und fettreichen Fasern der Globalregion um das 5fache und das der mitochondrien- und fettarmen Fasern der Globalregion sogar um das 8fache zu.

4. Physiologische Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln der Säugetiere

4.1. Elektrophysiologische Eigenschaften (Literaturübersicht)

Die elektrophysiologische Untersuchung der äußeren Augenmuskeln kann mithilfe der extrazellulären (EMG) oder der intrazellulären Ableittechnik vorgenommen werden. Die erstere Technik hat für Untersuchungen der Koordination der verschiedenen Augenmuskeln und für die klinische Diagnostik erhebliche praktische Bedeutung - ausführliche Darstellungen finden sich bei BREININ (1962) und SCHULZE (1972) - dagegen ist sie - etwas zu Unrecht (vgl. 8.1.2.) - für die Aufklärung der elektrophysiologischen Eigenschaften der verschiedenen Augenmuskelfasertypen bisher nur von untergeordneter Bedeutung geblieben. Im folgenden sollen deshalb vorwiegend die Ergebnisse, die durch intrazelluläre Ableitung von einzelnen Augenmuskelfasern mit Glasmikroelektroden erhalten werden, zusammenfassend referiert werden. Derartige Untersuchungen sind methodisch anspruchsvoller als am Skelettmuskel, da die Augenmuskeln sehr bindegewebsreich sind und weil die einzelnen Muskelfasern sehr dünn sind. Elektrophysiologische Untersuchungen an Zellen von geringem Durchmesser sind schwieriger, nicht nur weil sie schwerer mit der Elektrode genau zu treffen sind, sondern auch weil die Zellen schlechter an der Elektrode "zu halten sind". Derartige Zellen sind ausgesprochen empfindlich gegenüber Verletzungen, auch durch solche durch die Mikroelektrode, sie entladen sich langsam, ihr Ruhepotential vermindert sich, und damit verschlechtert sich oder verschwindet gar ihre Fähigkeit zur Generierung von Aktionspotentialen. Eine weitere Schwierigkeit entsteht durch den schichtenartigen Aufbau der Augenmuskeln (vgl. 3.2.), der wie schon erwähnt von den meisten Untersuchern nicht berücksichtigt wurde. Der Einstich in Muskelfasern, die in der Tiefe des Muskels liegen, erfolgt "blind" und unter Verletzung der Muskelfasern in den darüber befindlichen Schichten. All dies erschwert eine Korrelation der elektrophysiologischen und morphologischen Daten.

Elektrophysiologische Untersuchungen wurden bisher nur an Kaninchen (MATYUSHKIN, 1961; 1963; 1964; 1971a, b, c; 1972; OZAWA, 1964; 1965; OZAWA et al., 1969; OPITZ und SCHULZE, 1973; SCHULZE, 1977a,

b, c) und Katzen (HESS und PILAR, 1963; BACH-Y-RITA und ITO, 1966; 1967; PILAR, 1967; LENNERSTRAND, 1974; 1975) durchgeführt. Dabei wurden zunächst zwei charakteristisch reagierende Muskelfasertypen nachgewiesen: phasische und tonische Muskelfasern.

Die phasischen Muskelfasern, die eine fokale Innervation (3.3.) und Fibrillenstruktur (3.4.1.) besitzen, haben ein hohes Ruhepotential (50 - 100 mV) und antworten auf einen Nervenreiz nach dem Alles-oder-Nichts-Gesetz mit einem Aktionspotential, dessen Höhe 80 - 110 mV und dessen Dauer etwa 1 ms beträgt (Abb. 39 A unten). Das über die gesamte Muskelfasermembran fortgeleitete Aktionspotential entsteht wie bei allen anderen Skelettmuskelfasern im Bereich der motorischen Endplatte als Folge eines durch ACh-Freisetzung hervorgerufenen lokalen Endplattenpotentials (Abb. 39 A oben). Die tonischen Muskelfasern mit multipler Innervation (3.3.) und Felderstruktur (3.4.1.) besitzen dagegen ein niedrigeres Ruhepotential von 30 - 70 mV. Die Häufigkeitsverteilung der Ruhepotentiale von Muskelfasern ist zweigipflig (HESS und PILAR, 1963; BACH-Y-RITA und ITO, 1966; SCHULZE, 1977c), die Gipfel liegen zwischen 40 und 50 mV (tonische Fasern) sowie zwischen 70 und 90 mV (phasische Fasern), allerdings überlappen sich beide Häufigkeitsverteilungen, so daß allein aus dem Ruhepotential keine sichere Aussage über den Fasertyp zu machen ist (PILAR, 1967). Die typische Antwort tonischer Fasern auf indirekte Reizung ist eine lokale, nicht fortgeleitete Potentialänderung (Abb. 39 B). Die Variabilität der Amplitude und des Zeitverlaufes der einzelnen Komponenten dieser Potentialänderungen läßt erkennen, daß sie von verschiedenen Endigungen, die über die ganze Muskelfaseroberfläche verstreut sind und eine unterschiedliche Entfernung zur registrierenden Mikroelektrode haben, hervorgerufen wird. Die Anzahl der verschiedenen Komponenten beweist, daß es sehr viele solcher Innervationspunkte gibt und Unterschiede in der Latenzzeit und in der Schwelle (Abb. 40) lassen auf eine polyneuronale Innervation schließen (HESS und PILAR, 1963; MATYUSHKIN und DRABKINA, 1970).

Bemerkenswerte Unterschiede zwischen den beiden Muskelfasertypen bestehen auch in den spontanen Miniaturpotentialen, die an den Nervenendigungen entstehen. Beide Fasertypen weisen solche Spontanentladungen auf. Die maximale Amplitude, die Anstiegszeit und die Gesamtdauer der Potentiale sind aber bei den tonischen Fasern grö-

ßer als bei den phasischen Muskelfasern. Das Aussehen der spontanen Miniaturpotentiale ist bei den tonischen Fasern ausgesprochen variabel, bei den phasischen Fasern dagegen relativ einheitlich (Abb. 41 - HESS und PILAR, 1963). Der Membranwiderstand der phasischen Fasern ist höher, die Membrankapazität niedriger als bei den tonischen Muskelfasern (BACH-Y-RITA und ITO, 1966).

Die von MATYUSHKIN (1961; 1964), HESS und PILAR (1963), OZAWA (1964), OZAWA et al. (1969) sowie MATYUSHKIN und DRABKINA (1970) beschriebenen tonischen Muskelfasern waren nicht in der Lage, Aktionspotentiale zu generieren und fortzuleiten. Sie antworteten auf indirekte Reizung ausschließlich mit lokalen Depolarisationen, wie es typisch ist für tonische Muskelfasern aus der Skelettmuskulatur von Amphibien (KUFFLER und VAUGHAN WILLIAMS, 1953a, b; BURKE und GINSBORG, 1956; ORKAND, 1963). BACH-Y-RITA und ITO (1966) fanden aber bei einem Teil der Fasern mit niedrigem Ruhepotential fortgeleitete Aktionspotentiale und folgerten, daß die tonischen Muskelfasern in den Augenmuskeln der Katze ähnlich wären wie diejenigen, die in den Muskelspindeln von Amphibien (KOKETSU und NISHI, 1957a, b; SMITH, 1964) und Säugetieren (EYZAGUIRRE, 1960; BESSOU und LAPORTE, 1965) sowie in der Skelettmuskulatur der Vögel (GINSBORG, 1960) zu finden sind; diese Fasern sind multipel innerviert, ihre Membran hat aber die Fähigkeit Aktionspotentiale zu generieren und über eine größere oder kleinere Entfernung entlang der Faser fortzuleiten (s. Einleitung). Nach BACH-Y-RITA und ITO (1966) sollten nur verletzte Fasern mit erniedrigtem Ruhepotential und demzufolge inaktiviertem Natriumkanal nicht in der Lage sein Aktionspotentiale zu generieren. PILAR (1967) hat darauf hin eine gründliche Nachuntersuchung vorgenommen. Er konnte ein fortgeleitetes Aktionspotential für die tonischen Fasern nicht bestätigen und weist darauf hin, daß sowohl der Faserdurchmesser wie auch das Ruhepotential keine sicheren Kriterien zur Unterscheidung von tonischen und phasischen Muskelfasern sind. Der Autor fand, daß tonische Fasern auch wenn man ihre Membran hyperpolarisiert, nicht in der Lage sind, Aktionspotentiale zu generieren, daß es sich also um eine charakteristische Eigenschaft der Fasern handelt, die nicht auf ein durch Verletzung vermindertes Ruhepotential zurückzuführen ist.

PEACHEY (1968) war wohl der erste, der aufgrund der oben geschilderten Kontroverse die Vermutung äußerte, daß es in den äußeren Augenmuskeln möglicherweise zwei Typen tonischer Fasern gäbe. Wie im Abschnitt 3.4.1. ausgeführt, konnten wir und andere Autoren in den letzten Jahren diese Vermutung morphologisch bestätigen. BACH-Y-RITA (1971) teilt mit, daß seine Untersuchungen besonders an den äußeren oberflächlichen Fasern des M. rectus superior bzw. des M. obliquus inferior der Katze gemacht wurden. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, daß er die Eigenschaften der tonischen Muskelfasern der Orbitalregion registriert hat, während HESS und PILAR (1963) und andere Autoren die der tonischen Fasern in der Globalregion beschreiben. OZAWA et al. (1969) unternahmen den ersten Versuch einer direkten Korrelation zwischen elektrophysiologischen und morphologischen Daten, indem sie über die registrierende Mikroelektrode mit einem Farbstoff (fast green) die untersuchten Fasern markierten und anschließend die Verteilung der Endplatten an dieser Faser bestimmten: 53 Fasern mit multipler Innervation waren nicht in der Lage Aktionspotentiale zu generieren, 2 multipel innervierte Fasern zeigten Aktionspotentiale mit overshoot wie sie auch an 23 Fasern mit fokaler Innervation beobachtet wurden. Leider ist diese Technik bisher nicht stärker verwendet worden. Schließlich wurde das Vorkommen von verschiedenen Typen multipel innervierter Muskelfasern neuerdings von LENNERSTRAND (1975) und von SCHULZE (1977b) bestätigt. LENNERSTRAND (1975) untersuchte die elektrophysiologischen und mechanischen Eigenschaften der Muskelfasern, die die verschiedenen motorischen Einheiten im M. obliquus inferior der Katze aufbauen. Auf diese Befunde wird später noch ausführlich (vgl. 8.1.2.) eingegangen.

4.2. Mechanische Eigenschaften

4.2.1. Statische mechanische Eigenschaften

Die passiv-mechanischen Eigenschaften der okulorotatorischen Muskeln und der Einfluß der Dehnung auf die in der Einzelzuckung oder im Tetanus entwickelten Muskelspannung wurde in den letzten Jahren wiederholt und mit qualitativ gleichen Ergebnissen untersucht (Ratte: CLOSE und LUFF, 1974; Katze: BARMACK et al., 1971; COLLINS, 1971; Kaninchen: BARMACK, 1976; Rhesusaffe: FUCHS und LUSCHEI, 1971;

Mensch: ROBINSON et al., 1969; COLLINS, 1971; SCOTT, 1971; COLLINS et al., 1975; BARMACK, 1976). Außerdem liegen Befunde vom M. retractor bulbi der Katze vor (LENNERSTRAND, 1974). Die Untersuchungen wurden gewöhnlich in situ am narkotisierten Lebewesen unternommen, wobei der Muskel entweder am Augapfel belassen oder auch abgetrennt wurde. Das Längenspannungsdiagramm okulorotatorischer Muskeln in vitro wurde bisher nur vom M. obliquus inferior der Ratte (CLOSE und LUFF, 1974) unvollständig registriert.

Wir haben von fünf isolierten, normalen Mm. obliqui inferiores das Längen-Spannungsdiagramm aufgenommen, Abb. 42 zeigt ein charakteristisches Beispiel. Der isolierte Muskel wurde in die Versuchskammer eingebracht und seine Länge so eingestellt, daß sie 2 - 4 mm geringer war, als die in situ bestimmte Ruhelänge (L_R, s. 2.2.1.). Anschließend wurde der Muskel in Schritten von 0,5 oder 1,0 mm gedehnt. Für die einzelnen Muskellängen wurden jeweils die Ruhespannung, die Einzelzuckung und die Spannungsentwicklung bei tetanischer Reizung mit verschiedenen Reizfrequenzen (im Versuch der Abb. 42 wurden Frequenzen von 100 Hz bzw. 200 Hz untersucht) registriert.

Die Ruhedehnungskurve isolierter Kaninchenaugenmuskeln ist relativ flach und zeigt wie auch bei anderen Tieren (BARMACK et al., 1971; LENNERSTRAND, 1974) einen exponentiellen Verlauf. Der exponentielle Anstieg der Ruhespannung setzt gewöhnlich bei L_R ein. Der M. obliquus inferior des Kaninchens kann in der Einzelzuckung Spannungen von etwa 1,5 - 3,5 g und bei maximaler tetanischer Reizung Werte zwischen 15 und 30 g entwickeln (vgl. Tab. 10). Derartige maximale Spannungswerte werden aber nur bei Muskellängen erreicht, die etwa 2 - 4 mm oberhalb der Länge des Muskels in situ liegen. Ähnliche Werte wurden auch für die Katze (BARMACK et al., 1971) und für den Rhesusaffen (FUCHS und LUSCHEI, 1971) mitgeteilt. Dieses Optimum der Spannungsentwicklung liegt für Einzelzuckungen und Tetani bei etwa der gleichen Muskellänge (L_o - alle unter 4.2.2. beschriebenen Untersuchungen der dynamischen Eigenschaften des M. obliquus inferior des Kaninchens wurden bei dieser Muskellänge vorgenommen).

Mit zunehmendem Grad der Aktivierung des Muskels (Reizfrequenz) wird die Längen-Spannungs-Beziehung zumindestens in dem Bereich um die Ruhelänge zunehmend linear. Für die Steifigkeit des aktivierten isolierten M. obliquus inferior, das heißt für die Steil-

heit des linearen Bereichs im Längen-Spannungs-Diagramm, ermittelten wir in unseren Versuchen Werte von 1,3 - 2,2 g/mm. Vergleichbare Werte wurden von BARMACK (1976) am M. rectus inferior des Kaninchens in situ gefunden. Veränderungen im Grad der Aktivierung führen oberhalb von Reizfrequenzen von 50 Hz zu einer parallelen Verschiebung der Längen-Spannungskurven, wie es Abb. 42 näherungsweise für Reizfrequenzen von 100 und 200 Hz zeigt. Diese Linearität und die Parallelverschiebung scheint für die Augenmuskeln aller Säugetiere charakteristisch zu sein (COLLINS, 1971) und gilt wohl im wesentlichen für den physiologischen Arbeitsbereich der Muskeln. Beim Kaninchen umfaßt dieser Bereich nach unseren Daten eine Längenänderung (Dehnung oder Stauchung des Muskels ausgehend von L_R) von 5 - 7 mm. Da beim Kaninchen eine Längenänderung eines okulorotatorischen Muskels von 1 mm einer Raddrehung des Augapfels um etwa 7° entspricht (BARMACK, 1976, vgl. auch 8.1.3.) bedeutet dies, daß innerhalb des linearen Arbeitsbereiches von der Ruheposition des Auges ausgehend Drehungen des Augapfels von jederseits 20 - 25° möglich sind. Diese Werte stimmen recht gut mit denen anderer Autoren überein (ROBINSON et al., 1969; COLLINS, 1971; FUCHS und LUSCHEI, 1971; BARMACK, 1976). Abbildung 42 macht außerdem deutlich, daß der Augenmuskel dann seine maximale Kraft entwickelt, wenn er die Grenze des linearen Arbeitsbereiches gerade überschritten hat. Kürzlich hat COLLEWIJN (1977) gezeigt, daß freibewegliche Kaninchen nur selten Augenbewegungen ausführen, die mehr als 20° von der Normalposition abweichen.

Außer der Muskelspannung sind auch die zeitlichen Parameter der Muskelkontraktion abhängig vom Dehnungsgrad des Muskels. Abbildung 42 zeigt, daß mit zunehmender Dehnung die Kontraktionszeit länger wird. Das Gleiche gilt für die Halberschlaffungszeit. Die Anstiegssteilheit im Tetanus ist bei Stauchung oder Dehnung des Muskels geringer als bei L_o, wo sie ein Maximum erreicht. Die Steilheit des Tetanusabfalls ist dagegen bei gestauchten und mäßig gedehnten Muskeln groß und wird bei starker Dehnung flacher.

4.2.2. Dynamische Eigenschaften

In Tabelle 9 sind zum Vergleich zu unseren im folgenden zu beschreibenden eigenen Ergebnissen die wesentlichsten bisher in der Literatur verfügbaren Daten über die kontraktilen Eigenschaften der okulorotatorischen Muskeln der Säugetiere zusammengestellt. Die meisten dieser Befunde (mit Ausnahme der von CLOSE und LUFF, 1974) wurden in situ am narkotisierten Tier also etwa bei Körpertemperatur nach Abtrennen des entsprechenden Muskels vom Augapfel gewonnen. Die Daten wurden bei supramaximaler direkter oder indirekter Reizung des ganzen Muskels erhalten; in diesen Fällen entsteht die kontraktile Antwort stets durch die gemeinsame Tätigkeit der verschiedenen Muskelfasersorten und die einzelnen Anteile sind gewöhnlich nicht voneinander zu trennen. Es wurden in der Literatur Verfahren beschrieben, die eine selektive indirekte Reizung der tonischen Muskelfasern ermöglichen - auf diese Verfahren und ihre Ergebnisse soll in der Diskussion kritisch eingegangen werden (vgl. 8.1.2.). Wir haben den Versuch einer selektiven Reizung nicht unternommen, sondern wählten für unsere Untersuchungen die All-over-Stimulation, weil die Ergebnisse an normalen Augenmuskeln auch zur Kontrolle der Veränderungen der kontraktilen Parameter nach Denervation dienen sollten. In denervierten Muskeln ist wegen der Degeneration des peripheren Nervenstumpfes und der zugehörigen Endigungen nur eine direkte und keine indirekte Reizung durchführbar, und damit entfällt die Möglichkeit der selektiven Reizung. Von den verschiedenen Verfahren, die zur direkten Reizung angewendet werden, ist die All-over-Stimulation methodisch die günstigste (vgl. 2.2.1.).

Parameter der Einzelzuckung: Wie die Augenmuskeln anderer Wirbeltiere, so ist auch der M. obliquus inferior des Kaninchens durch einen besonders raschen Kontraktionsablauf gekennzeichnet (Tab. 9 und 10). Abbildung 43 zeigt eine charakteristische Einzelzuckung. Unter optimalen Längenbedingungen (L_o) entwickelten die von uns untersuchten Muskeln im Mittel eine Spannung von 2,6 g - die einzelnen Werte lagen dabei zwischen 1,6 und 3,4 g. Dies entspricht einer auf die Querschnittsfläche des Muskels bezogenen Kraft von 69 ± 9 g/cm^2. Die Kontraktionszeit beträgt unter diesen Bedingungen zwischen 5,5 und 7,5 ms mit einem Mittelwert von 6,4 ms. Die Halberschlaffungszeit liegt in der gleichen Größenordnung zwischen 6

und 8 ms (Mittelwert 7,0 ms). Die Latenzzeit der Augenmuskeln ist ausgesprochen kurz, sie betrug in unseren Versuchen ziemlich konstant 1,5 ms.

Wie das Betrachten von Abbildung 43 zeigt, ist der Ablauf der Einzelzuckung des M. obliquus inferior weitgehend homogen. Zwei- bzw. Mehrgipfligkeiten oder ähnliches, was für das Vorhandensein von mehreren Muskelfasertypen mit unterschiedlichen Zuckungseigenschaften sprechen könnte, sind nicht zu erkennen. Das bedeutet entweder, daß bei der von uns verwendeten Reizform eine Population von Muskelfasern bevorzugt oder gar ausschließlich erregt wird und die anderen Muskelfasertypen wenig oder gar nicht an der Zuckung beteiligt sind, oder daß die kontraktilen Parameter der einzelnen Muskelfasertypen einander sehr ähnlich sind und ihre mechanischen Antworten sich derartig stark überlappen, daß als Summe eine homogene Einzelzuckung resultiert. Über dieses Problem soll später noch diskutiert werden (vgl. 8.1.2.), hier soll nur noch auf einen Befund eingegangen werden, der für die letztere Deutungsmöglichkeit spricht.

Bei zwei Versuchen verstarb, während wir den Muskel des einen Auges untersuchten, das Kaninchen in der Narkose. Um den zweiten Muskel doch noch untersuchen zu können, wurde er aus dem toten Tier präpariert (in beiden Fällen etwa 10 - 15 Minuten nach dem Sistieren der Atmung) und für 1 - 2 Stunden in eine Schale mit Tyrodelösung (Zimmertemperatur, luftdurchperlt) gebracht. Die Untersuchung der Muskeln erfolgte nach Beendigung des Versuches mit dem ersten Präparat. In beiden Fällen erwies sich das zweite Präparat als mehr oder minder stark geschädigt, die Kontraktionshöhe war niedriger als normal; und nahm während des Versuches beträchtlich ab, besonders aber nach ermüdenden tetanischen Reizen. Beide Versuche wurden deshalb auch nicht in die statistische Bearbeitung der übrigen Versuche aufgenommen. In beiden Fällen beobachtetem wir eine Zweigipfligkeit (Abb. 44). Beim Betrachten der Kontraktionskurven entsteht der Eindruck, daß durch die Schädigung des Präparates (vornehmlich wohl O_2-Mangel durch Sistieren der Blutversorgung im toten Tier) ein Teil der Muskelfasern mit mittlerer Kontraktionsgeschwindigkeit ausgefallen ist, während sowohl Fasern mit langsamer als auch solche mit hoher Kontraktionsgeschwindigkeit

eine gewisse Resistenz gegenüber der Schädigung besitzen. Die schnelle Komponente in Abb. 44 hat eine Kontraktionszeit von etwa 2,5 ms, die langsame dagegen von 9 - 10 ms.

Reizung mit Doppelimpulsen: Durch Applikation von zwei Reizimpulsen gleicher Stärke und Dauer aber mit variablem Abstand voneinander, untersuchten wir die Summation zweier Einzelzuckungen. Das Ergebnis aller Versuche ist in Abb. 45 zusammengestellt.

Wenn der Abstand der beiden Reize 40 ms oder mehr beträgt, werden gewöhnlich zwei vollständig voneinander getrennte einzelne Zuckungen registriert, die sich in Form und Amplitude nicht voneinander unterscheiden. Daraus folgt, daß Reizfrequenzen von 25 Hz oder weniger zu keiner Summation führen und mit einer Serie von Einzelzuckungen beantwortet werden. Eine zunehmende Verkürzung des Reizabstandes unter 40 ms führt zu einer zunehmenden Summation, die zweite Zuckung sitzt auf der ersten auf und ist zunehmend höher als diese. Bis zu Reizabständen von etwa 3,0 ms sind beide Zuckungen noch voneinander abgesetzt und trennbar, die Summation erreicht fast die maximalen Werte. Daraus folgt, daß bis zu Reizfrequenzen von etwa 300 Hz der M. obliquus inferior mit unvollständigen Tetani reagiert und mit steigender Reizfrequenz zunehmend mehr Spannung entwickelt. Bei einer weiteren Verkürzung des Reizabstandes unter 3 ms resultiert eine einzige glatte Muskelzuckung, der aus ihrem Verlauf nicht sofort anzusehen ist, daß sie durch Summation entstanden ist, wohl aber durch die gegenüber der Einzelzuckung verlängerte Kontraktionszeit (Abb. 45 oben). Das größte Summationsverhältnis wird bei einem Reizabstand von etwa 2,0 ms gefunden. Bei diesem Reizabstand ist die Amplitude der summierten Zuckung zwei bis zweieinhalb mal so groß wie die der Einzelzuckung. Eine Verkürzung des Reizabstandes unter 2 ms hat eine zunehmende Verkleinerung der Kontraktionshöhe der summierten Zuckung zur Folge, wobei sich aber ihre Anstiegssteilheit noch erhöht, und die Kontraktionszeit verkürzt sich zunehmend. Bei Reizabständen von 0,3 ms und weniger wird offenbar der zweite Reiz nicht mehr beantwortet, es resultiert eine Muskelzuckung, die sich im Verlauf und Amplitude nicht von der auf einen Einzelreiz unterscheidet. Die absolute Refraktärzeit des isolierten M. obliquus inferior des Kaninchens beträgt demnach etwa 0,3 ms.

Parameter des Tetanus (Tab. 9 und 10): Abbildung 46 zeigt typische isometrische Reizantworten des M. obliquus inferior bei direkter tetanischer Stimulation. Wie schon die Untersuchung der kontraktilen Antworten auf Doppelreizung erwarten ließen, tritt eine Fusion der Einzelzuckungen erst bei relativ hohen Reizfrequenzen von mehr als 25 Hz auf. Demzufolge ist die Fusionsfrequenz ebenfalls sehr hoch, sie liegt gewöhnlich über 300 Hz (310 ± 15 Hz). Die unter diesen Bedingungen entwickelte maximale Tetanusspannung liegt zwischen 15 und 30 g, das entspricht einer auf die Querschnittsfläche des Muskels bezogenen Kraft vom 0,65 ± 0,06 kg/cm^2. Eine Stimulation der Muskeln mit Reizfrequenzen oberhalb der Verschmelzungsfrequenz hat keinen weiteren Anstieg der Kraft zur Folge (Abb. 47), wohl aber erhöht sich bis zu Reizfrequenzen von 800 bis 1000 Hz die Anstiegssteilheit der tetanischen Spannungsentwicklung (Abb. 48).

Abbildung 49 zeigt die Abhängigkeit der Muskelspannung (ausgedrückt in Prozent der maximalen Tetanusspannung) unvollständiger Tetani sowie die Steilheit der jeweiligen Spannungsentwicklung (in g/ms) von der Reizfrequenz. Es ist zu sehen, daß oberhalb einer Reizfrequenz von 25 Hz beide Parameter bis zu einem Maximum zunehmen. Den größten Einfluß auf die entwickelte Muskelspannung haben dabei die Reizfrequenzen zwischen 50 und 200 Hz, auf die Steilheit der Spannungsentwicklung dagegen Frequenzen von 100 bis 500 Hz. Als Charakteristik für die Steilheit der Spannungsentwicklung und die des Spannungsabfalls im vollständigen Tetanus verwendeten wir die Halb-Tetanus-Anstiegszeit und die Halb-Tetanus-Abfallzeit. Diese Werte betrugen in unseren Versuchen 19 ± 3 ms bzw. 15 ± 2 ms.

Das Twitch-Tetanus-Verhältnis der Augenmuskeln ist besonders klein. Es betrug in unseren Versuchen 0,11 ± 0,02, d.h. die im vollständigen Tetanus entwickelte Muskelspannung ist etwa zehn mal so groß wie die der Einzelzuckung.

Ermüdung: Eine über längere Zeit aufrecht erhaltene Stimulation eines Muskels führt dazu, daß die zu Beginn der Reizung im unvollständigen oder vollständigen Tetanus entwickelte Spannung nicht aufrechterhalten werden kann, der Muskel ermüdet. Der M. obliquus inferior des Kaninchens ist relativ resistent gegenüber solchen ermüdenden Dauerstimulationen (Abb. 50). Nach einer tetanischen Reizung mit Verschmelzungsfrequenz von 5 s Dauer, beträgt die Rest-

spannung (s. 2.2.1.) noch immer etwa 30 - 50% der Initialspannung. Bei länger anhaltenden Reizperioden sinkt die Restspannung sehr langsam weiter ab, aber es ist ausgesprochen schwer, den Muskel vollständig zu ermüden.

Einfluß der Umgebungstemperatur: Die Veränderungen, denen die mechanischen Parameter der äußeren Augenmuskeln unterliegen, wenn die Umgebungstemperatur verändert wird, wurden bisher noch nicht systematisch untersucht.

Die Auswirkung einer Abkühlung der Badtemperatur um 10°C von 35° auf 25°C wurden von uns an 21 Muskeln untersucht; in einigen Versuchen erfolgte das Abkühlen bzw. Aufwärmen des Muskelbades in Schritten von 1°C und bei den einzelnen Temperaturen wurden jeweils die charakteristischen Parameter der Einzelzuckung und des Tetanus bestimmt. Der Temperaturwechsel hat eine Reihe von signifikanten Veränderungen zur Folge (Tab. 10). Abkühlung um 10°C verlängert die Kontraktions- bzw. die Halberschlaffungszeit im Mittel auf mehr als das Doppelte, auf 13,7 ms bzw. 16,2 ms. Dabei verlaufen die Veränderungen zumindestens für die Halberschlaffungszeit nicht linear über den gesamten Temperaturbereich (Abb. 51). Die Latenzzeit verlängert sich ebenfalls, sie steigt von 1,5 ms bei 35°C auf 2,4 ms bei 25°C. Wenig Veränderungen beobachteten wir in der Amplitude der Einzelzuckung; gelegentlich fanden wir eine geringe Verminderung der Kontraktionshöhe (Kältedepression), in den meisten Versuchen jedoch beobachteten wir eine Zunahme der entwickelten Spannung (Kältepotenzierung), allerdings war diese gewöhnlich gering. In einem Fall betrug die Kältepotenzierung 1,4, d.h. die Amplitude der Zuckung bei 25°C war 1,4 mal so hoch wie die bei 35°C, der Mittelwert der Kältepotenzierung liegt aber bei 1,1. Aus Tabelle 10 ist anhand der hohen Streuungsmaße bei 25°C deutlich der wechselhafte Ausfall dieses Potenzierungsphänomens zu erkennen, und es bleibt festzustellen, daß die Unterschiede in der Kontraktionsamplitude bei 25°C und bei 35°C nicht signifikant voneinander verschieden sind. In Abb. 51 ist ein typischer Versuch mit geringer Kältepotenzierung dargestellt.

Die Abkühlung des Muskelbades um 10°C führt weiterhin zu signifikanten Veränderungen der tetanischen Spannungsentwicklung (Tab. 10). Die Steilheit der Spannungsentwicklung und des -abfalls sind er-

wartungsgemäß verlangsamt. Halb-Tetanus-Anstiegs- und -abfallzeit werden nahezu verdoppelt. Die Fusionsfrequenz sinkt auf etwa die Hälfte. Die Kraft, die der Muskel im vollständigen Tetanus entwickeln kann ist mit 0,54 kg/cm^2 ebenfalls signifikant vermindert. Der Verlauf der Abnahme der Tetanusspannung über den untersuchten Temperaturbereich ist nicht linear - Abb. 52 zeigt einen charakteristischen Versuch. Wegen der Kältepotenzierung der Einzelzuckung, mehr aber wohl noch wegen der verminderten Spannungsentwicklung im Tetanus ist das Twitch-Tetanus-Verhältnis bei 25°C im Mittel größer als bei 35°C. Allerdings ist diese Differenz nicht sonderlich groß und statistisch nicht zu sichern (Tab. 10). Abkühlung erhöht die Resistenz des M. obliquus inferior des Kaninchens gegenüber einer ermüdenden Belastung im Mittel auf das 1,7fache.

Einfluß wiederholter Reizung: Eine tetanische Reizung eines Muskels führt dazu, daß unmittelbar nach dem Tetanus die Amplitude der Einzelzuckung entweder vergrößert (posttetanische Potenzierung) oder verkleinert ist (posttetanische Depression). Wir haben den Einfluß von Tetani verschiedener Reizfrequenz und Dauer auf die nachfolgende Einzelzuckung untersucht und zunächst festgestellt, daß das Auftreten eines Potenzierungsphänomens sehr stark vom vorangehenden Tetanus abhängt. Kurzdauernde Tetani und niedrige Frequenz lassen die Potenzierung nicht deutlich hervortreten, hohe Reizfrequenzen und lange Reizperioden können den Muskel so stark ermüden, daß keine posttetanische Potenzierung, sondern eine entsprechende Depression zu beobachten ist. Als relativ günstige Reizkombinationen erwiesen sich in unseren Versuchen Frequenzen von 100 - 300 Hz und eine Dauer von 1 s. Der Ablauf solcher Versuche wurde unter 2.2.1. beschrieben.

Ähnlich wie beim Phänomen der Kältepotenzierung (s.o.) ist auch die posttetanische Potenzierung am M. obliquus inferior des Kaninchens nur relativ gering ausgeprägt. Sie beträgt im Mittel 1,2, d.h. die Amplitude einer Zuckung, die 10 s nach einem Tetanus (optimaler Reizkombination) ausgelöst wurde, ist 1,2 mal so hoch wie die einer unmittelbar vor dem Tetanus registrierten Zuckung. Abb. 53 illustriert demnach den Verlauf eines besonders günstigen Versuchs. Der Einfluß von zwei Tetani wurde untersucht (Reizfrequenz 100 und 300 Hz, Dauer je 1 s). Unmittelbar (10 s) nach dem Tetanus ist die Zuckungsamplitude auf etwa das 1,3fache gesteigert. Die Potenzie-

rung geht in den nachfolgenden Sekunden exponentiell zurück, die Ausgangsspannung wird etwa 200 - 250 s nach dem Tetanus wieder erreicht (vgl. auch Abb. 108). In den meisten unserer Versuche waren, wie auch in diesem Fall, die Kontraktions- und Halberschlaffungszeit nicht gegenüber der prätetanischen Zuckung verändert - in einigen Versuchen waren diese Zeiten geringfügig verlängert.

Rückflanke des "active state": Der Verlauf des "active state", also der summarische zeitliche Ablauf des Aktivierungszustandes der kontraktilen Elemente die ein Muskel enthält, ist an Augenmuskeln bisher nicht untersucht worden. Die hier vorgelegten Ergebnisse stellen einen ersten Versuch dar, etwas über den Rückgang dieser Aktivierung zu erfahren. Wir benutzten zur Bestimmung der abfallenden Flanke des "active state" die Methode von EDMAN und GRIEVE (1966); das methodische Vorgehen und die Theorie, die dem zugrunde liegt, wurden in Abschnitt 2.2.1. kurz beschrieben. Ausgemessen wurden unvollständige Tetani von 21 Präparaten (13 von diesen wurden bei 35°C und 8 bei 25°C untersucht). Das Ergebnis zeigt Abb. 54. Wie es die kurze Kontraktionszeit, die geringe Spannungsentwicklung in der Einzelzuckung und das hohe Twitch-Tetanus-Verhältnis erwarten ließen, ist der "active state" des M. obliquus inferior sehr kurz. Seine Gesamtdauer dürfte etwa 8 - 10 ms betragen - das ist etwa ein Viertel des Wertes, der für die schnellen Skelettmuskeln der Säuger (LEWIS, 1972) angegeben wird. Im Vergleich zu den Werten von 35°C vermindert eine Senkung der Badtemperatur die Höhe des "active state" (verminderte Tetanusspannung) und verlängert seine Dauer auf schätzungsweise 20 ms, also auf etwa das Doppelte. Daraus ergeben sich die längere Kontraktionszeit und die niedrigere Fusionsfrequenz, die bei dieser Temperatur beobachtet werden.

4.2.3. Mechanische Schwelle - K^+-Kontrakturen

Die elektromechanische Kopplung der Augenmuskeln, d.h. die Frage welches Ausmaß an Depolarisation an der Membran der Augenmuskelfasern benötigt wird, um eine mechanische Reaktion dieser Fasern auszulösen, ist bisher nur von CHIARANDINI (1976) am M. rectus inferior der Ratte untersucht worden. Die von ihm mitgeteilten Befunde, die zu einem Zeitpunkt veröffentlicht wurden, als wir unsere Untersuchungen zu diesem Thema nahezu abgeschlossen hatten,

stehen in fast vollständiger Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen. Das methodische Vorgehen in unseren Experimenten wurde in 2.2.1. beschrieben.

Eine Applikation einer Ringerlösung mit einem erhöhten Gehalt an K^+-Ionen löst mechanische Reaktionen des Muskels aus, wenn ihr Gehalt an K^+ einen bestimmten Wert (mechanische Schwelle) überschreitet. In unseren Versuchen fanden wir bei 21 normalen Augenmuskeln diese Schwelle ziemlich konstant bei einer K^+-Konzentration in der Tyrodelösung von 20 mM (Abb. 56). Die von schwellennahen K^+-Konzentrationen ausgelösten mechanischen Reaktionen (Kontrakturen) zeigen für die Augenmuskeln ein charakteristisches Aussehen (Abb. 55); unmittelbar nach der Applikation der Kontrakturlösung steigt die Muskelspannung an und erreicht nach etwa 2 - 3 Min. ihr Maximum, dieses wird solange beibehalten, wie die Kontrakturlösung einwirkt (aufrechterhaltene Kontraktur). Dieses typische Bild der Kontraktur ist regelmäßig bis zu K^+-Konzentrationen von 50 - 70 mM in der Badlösung zu beobachten (Abb. 55 a-c), wobei die vom Muskel entwickelte Kraft und die Anstiegssteilheit der Kontraktur ständig zunehmen (Abb. 55, 56). Umschalten auf Tyrodelösungen mit normalem K^+-Gehalt hat unmittelbar eine rasche und vollständige Erschlaffung zur Folge. Applikationen von Tyrodelösungen mit K^+-Konzentrationen von über 50 - 70 mM erhöhen weiterhin die vom Muskel entwickelte Spannung und die Steilheit, mit der der zugehörige Maximalwert erreicht wird. Aber bei diesen Konzentrationen wird die Maximalspannung der Kontraktur nicht mehr über die gesamte Zeit der Einwirkung der Kontrakturlösung aufrechterhalten, es kommt zu einem vorzeitigen Abfall der Spannung noch unter dem Einfluß der Kontrakturlösung (Abb. 55d, e). Der Abfall erfolgt gewöhnlich nicht bis zur Ausgangsspannung, sondern nur auf ein niedrigeres Niveau, auf dem dann die Spannung über lange Zeit aufrechterhalten wird (Abb. 57). Die Maximalspannung, die der M. obliquus inferior des Kaninchens bei K^+-Kontrakturen (80 mM) entwickeln kann, betrug in unseren Versuchen 102 $\pm$ 20 g/cm^2. Die Spannung des für lange Zeit aufrecht erhaltenen Kontrakturanteils lag unter diesen Umständen zwischen 70 und 100 g/cm^2.

Die Geschwindigkeit des Abfalls und die Höhe des Niveaus, das schließlich aufrechterhalten wird, sind von der K^+-Konzentration, die die Kontraktur auslöste abhängig. Der Spannungsabfall ist um

so steiler und das aufrechterhaltene Niveau um so niedriger, je höher die K^+-Konzentration in der Kontrakturlösung ist. Bei Applikation isotonischer KCl-Lösung fällt die Muskelspannung nach der Kontraktur in etwa 10 min auf Null ab.

Geringere Depolarisationen der Augenmuskelfasern durch Erhöhung der K^+-Konzentration in der Badlösung bis auf Werte von etwa 30 mM erhöht die Erregbarkeit des Muskels und steigert bei einer K^+-Außenkonzentration von 10 - 15 mM die Amplitude der Einzelzuckung um 10 - 15%. Höhere extrazelluläre K^+-Konzentrationen haben dagegen eine depressive Wirkung. Bei Konzentrationen von 80 mM/K^+/l erlischt die direkte Erregbarkeit unmittelbar nach Beginn der Kontraktur und kehrt zurück, wenn der Muskel nach dem Umschalten auf normale Tyrodelösung die Ausgangsspannung fast wieder erreicht hat, aber gewöhnlich erst 1 - 3 Minuten nach der Kontraktur weist die Einzelzuckung die gleiche Höhe auf wie vor der Kontraktur.

5. Pharmakologische Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln der Säugetiere

5.1. Unterschiedliches pharmakologisches Verhalten der Muskelfasertypen (Literaturübersicht)

Daß die Wirkung pharmakologischer Substanzen auf die äußeren Augenmuskeln häufig von der auf andere quergestreifte Muskeln verschieden ist, ist seit langem bekannt. Am gründlichsten untersucht ist die Wirkung depolarisierender Pharmaka. ACh, Cholin, Nikotin und ähnliche Substanzen bewirken an den Augenmuskeln langdauernde aktionsstromlose Verkürzungen, sog. Kontrakturen (DUKE-ELDER, 1930a, b; DUKE-ELDER und DUKE-ELDER, 1930; 1932; WACHHOLDER und v. LEDERBUR, 1932; BROWN und HARVEY, 1941; CHURCHILL-DAVIDSON und RICHARDSON, 1952; DILLON et al., 1957a, b; HOFMANN und LEMBECK, 1956; BACH-Y-RITA et al., 1963; SANGHVI und UNNA, 1965; WILFERT et al., 1965; SANGHVI, 1967; HESS und PILAR, 1963; SANGHVI und SMITH, 1966; 1969; BACH-Y-RITA, 1970; TAKAGI et al., 1970). Sie ähneln darin den denervierten Skelettmuskeln von Säugern oder bestimmten Muskeln oder Muskelteilen von Vögeln und Amphibien. Als das muskuläre Substrat solcher Kontrakturen gelten übereinstimmend die tonischen Muskelfasern in den Augenmuskeln. Der Zeitverlauf und die Amplitude der Kontrakturen sind abhängig von der Dosis und der Art des depolarisierenden Stoffes.

Muskarin hat nur eine geringfügige Wirkung auf die äußeren Augenmuskeln und ruft gelegentlich schwache, durch Atropin hemmbare Kontrakturen hervor (SANGHVI und SMITH, 1969). Atropin selbst hat keinen Einfluß auf ACh-Kontrakturen; dagegen sind diese durch d-Tubocurarin hemmbar.

KERN (1965) hat aus dem M. rectus superior des Kaninchens Muskelstreifenpräparate gewonnen, ihre mechanische Reaktion auf eine Applikation von ACh geprüft und anschließend mit herkömmlicher histologischer Technik untersucht. Dabei fand er, daß sich nur an Streifenpräparaten aus der dünnfasrigen, der Orbita zu gelegenen Muskelregion ACh-Kontrakturen auslösen lassen, während Präparate aus der Globalregion keine oder kleine, rasch vorübergehende Kontrakturen zeigen. Histologisch sollen die ersteren Präparate nur aus tonischen Fasern mit Felderstruktur bestanden haben, die Prä-

parate aus der Globalregion enthielten dagegen nur phasische Fasern mit Fibrillenstruktur. Aus unserer heutigen Sicht (vgl. 3.3. und 3.4.) ist dazu zu sagen, daß beim Kaninchen wie bei anderen Säugern tonische und phasische Fasern in beiden Muskelregionen vorkommen und daß sie so regellos durchmischt sind, daß es unvorstellbar erscheint "reine" Muskelstreifen, die nur einen Muskelfasertyp enthalten, zu präparieren. Die Muskelfasern der Orbitalregion in den histologischen Abbildungen der Arbeit von KERN (1965) zeigen nach unserer Ansicht in ausgeprägter Weise nur die herkömmliche COHNHEIM'sche Felderung wie sie auch Skelettmuskeln im Paraffinschnitt gewöhnlich aufweisen und nicht die Felderstruktur, wie sie von KRÜGER (1952) beschrieben wurde. Warum die KERN'schen Präparate aus der Globalregion keine ACh-Kontrakturen zeigten ist unerklärlich, denn diese Region enthält tonische Fasern und ist wie CHIARANDINI (1976) zeigte (vgl. 4.2.3.), zu aufrechterhaltenen Kaliumkontrakturen befähigt. Außerdem haben kürzlich BACH-Y-RITA et al. (1977) an mit iontophoretisch appliziertem Farbstoff markierten Muskelfasern festgestellt, daß sowohl Fasern der Orbital- als auch der Globalregion auf eine Applikation von Cholinomimetika mit einer Depolarisation und Kontraktur reagieren und daß diese Fasern beide multipel innerviert sind.

Die Wirkung depolarisierender Muskelrelaxantien (Sukzinylcholin = SCh -, Dekamethonium) auf die Augenmuskeln besteht in einem doppelten Effekt (Abb. 58); während die tonischen Fasern mit einer Kontraktur antworten, wird die Reizantwort der phasischen Fasern aufgehoben (LINCOFF et al., 1957; EAKINS und KATZ, 1965; 1966a, b; BACH-Y-RITA und ITO, 1966; KATZ und EAKINS, 1966a, b; 1967a, b). Die Kontraktur der tonischen Fasern wird durch Stoffe verstärkt, die die ACh-esterase blockieren (HOFMANN und LEMBECK, 1956; KATZ und EAKINS, 1967a, b). Hyperpolarisierende bzw. die Depolarisation hemmende Muskelrelaxantien wie d-Tubocurarin unterdrücken die mechanische Antwort in beiden Muskelfasertypen. Entgegen den Angaben früherer Autoren (HARVEY und WHITEHILL, 1938; BROWN und HARVEY, 1941; SMITH et al., 1947; COGAN, 1948; DRUCKER et al., 1951; HOFMANN und LEMBECK, 1952; PELIKAN et al., 1953; SIEBECK und FREY, 1953; BREININ, 1962; Mc INTYRE, 1965), nach denen die Augenmuskeln im Vergleich mit den Skelettmuskeln empfindlicher für curareähnliche Präparate sind, kommen KATZ und EAKINS (1966a) sowie SANGHVI (1967) durch gründliche Nachuntersuchungen zu dem Ergebnis, daß keine be-

sondere Sensitivität der äußeren Augenmuskeln gegenüber diesen Muskelrelaxantien besteht.

Daß die Bewegungen der Augenmuskeln den intraokulären Druck beeinflussen, ist seit langem bekannt (v. HIPPEL und GRUENHAGEN, 1868; WESSELY, 1916; HINE, 1916; GRAEVES und PERKINS, 1953). Der Augapfel wird von den Augenmuskeln klauenartig umfaßt. Da in allen 6 Augenmuskeln tonische Fasern vorkommen, führen auf dem Blutweg applizierte depolarisierende Substanzen am intakten Tier oder beim Menschen in allen Augenmuskeln gleichzeitig zu einer Kontraktur. Dies bewirkt eine Erhöhung des intraokulären Druckes (DUKE-ELDER und DUKE-ELDER, 1932; HOFMANN und LEMBECK, 1952; HOFMANN und HOLZER, 1953; LINCOFF et al., 1955a, b; 1957; HOFMANN, 1957; DILLON et al., 1957a, b; MACRI und GRIMES, 1957; WRETLIND und WÄHLIN, 1959; NORSKOV, 1960; KORNBLUETH et al., 1960; BACH-Y-RITA et al., 1967; COLLINS und BACH-Y-RITA, 1967; COLLINS et al., 1967; KATZ und EAKINS, 1967; 1968; BACH-Y-RITA und COLLINS, 1969; de MAREES et al., 1969). Allerdings kann wohl das Ansteigen des intraokulären Druckes nach Applikation von SCh und Dekamethonium nicht vollständig durch einen Wechsel in der Spannung der Augenmuskeln erklärt werden (KATZ und EAKINS, 1967), eventuell spielt bei diesem Mechanismus auch die Kontraktion der glatten inneren Augenmuskeln und der Anstieg des arteriellen Blutdrucks nach Gabe von SCh eine Rolle (KATZ und EAKINS, 1968). Nach Applikation depolarisierender Substanzen auf dem Blutwege werden neben der beschriebenen Erhöhung des intraokulären Druckes ein Enophthalmus (BJÖRK et al., 1957; KORNBLUETH et al., 1960; BACH-Y-RITA et al., 1968a, b) und eine Verkürzung der Augapfelachse (BACH-Y-RITA et al., 1968a, b) beobachtet. Auch diese Befunde werden durch eine Kontraktur der äußeren Augenmuskeln erklärt.

Abschließend seien noch einige pharmakologische Befunde referiert, die sich mit der Frage beschäftigen, ob die äußeren Augenmuskeln autonom innerviert werden. ALPERN und WOLTER (1956) sprachen die Vermutung aus, daß die langsamen Augenbewegungen durch ein autonom innerviertes Muskelsystem hervorgerufen werden könnten. BRECHER und MITCHEL (1957) wandten sich gegen diese Annahme, weil sie bei Reizung des Ganglion cervicale superior der Katze wohl Kontraktionen der Nickhaut, nicht dagegen der extraokulären quergestreiften Au-

genmuskeln beobachteten. Nach Ausschaltung dieses Ganglion wurden keine Veränderungen der elektromyographischen Aktivität menschlicher Augenmuskeln und keine Störungen der Konvergenzbewegungen beobachtet (BLODI und v. ALLEN, 1960). EAKINS und KATZ (1966; 1967a, b) sowie SANGHVI (1967) beobachteten dagegen an der Katze nach intraarterieller und intravenöser Injektion von Epinephrin und Reizung des zervikalen Sympathikus eine Zunahme der Spannung sowohl in der Nickhaut als auch im M. rectus superior. Potenziert wurde dieser Befund durch Kokain, aufgehoben durch α-Rezeptor-blockierende Substanzen; ß-Rezeptor-blockierende Substanzen hatten keinen Einfluß. KERN (1968a, b) kommt durch Kontrakturversuche zu folgendem Ergebnis: In den äußeren Augenmuskeln des Kaninchens und der Katze finden sich α- und ß-Rezeptoren; beim Kaninchen überwiegen die α-Rezeptoren, bei der Katze die ß-Rezeptoren. Die Augenmuskeln des Rhesusaffen besitzen ausschließlich Rezeptoren vom ß-Typ. Diese Rezeptoren sollen auf den für ACh empfindlichen, also den tonischen Fasern lokalisiert sein. Demgegenüber haben TAKAGI et al. (1970) am isolierten Nerv-Muskel-Präparat des M. obliquus inferior des Kaninchens festgestellt, daß Adrenalin und andere Sympathikomimetika zwar die Zuckungsantwort des Muskels auf indirekte Reizung erhöhten, aber die ACh-Kontraktur nicht beeinflussen und selbst auch keine Kontrakturen auslösen, diese Befunde sprechen gegen ein Vorkommen adrenerger Rezeptoren im Zusammenhang mit tonischen Augenmuskelfasern.

Wenn man versucht, diese widersprüchlichen Befunde zu ordnen, und zudem bedenkt, daß KATZ und EAKINS (1967) betonen, daß es unmöglich ist, bei postganglionärer Reizung des zervikalen Sympathikus die mechanische Reaktion der äußeren Augenmuskeln von der, der inneren Augenmuskeln und der Nickhaut zu trennen, so erscheint es unsicher, ob die äußeren Augenmuskeln durch Sympathikomimetika erregbar sind und ob eine Innervation vom zervikalen Sympathikus her besteht. Das letztere ist auch schon deshalb unwahrscheinlich, weil wie oben referiert (vgl. 3.3.), eine Exstirpation des Ganglion cervikale superior keine degenerativen Veränderungen an den neuromuskulären Kontaktstellen zur Folge hat.

Pharmakologische Untersuchungen am M. levator palpebrae sind unseres Wissens bisher nicht unternommen worden. Die Mm. retractores oculi verhalten sich pharmakologisch wie phasische Skelettmuskeln;

da diese Augenmuskeln keine tonischen Muskelfasern enthalten (vgl. 3.3., 3.4.) werden Kontrakturen als Antwort auf eine Applikation depolarisierender Stoffe nicht beobachtet (STEINACKER et al., 1967; BACH-Y-RITA et al., 1967).

5.2. Eigene pharmakologische Untersuchungen am M. obliquus inferior des Kaninchens

Wie im vorigen Abschnitt gezeigt wurde, liegen im Schrifttum bereits eine Vielzahl von Befunden über die pharmakologischen Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln der Säugetiere vor. Diese Eigenschaften sind demnach recht gut bekannt, wenn auch nicht in allen Punkten eine vollständige Klärung erreicht wurde. Außerdem veranlaßte eine Reihe von weiteren Gründen uns dazu, eine erneute Untersuchung vorzunehmen. Der weitaus größte Teil der in 5.1. referierten Daten wurde am narkotisierten Tier in situ gewonnen, wobei die untersuchten Pharmaka intravenös oder intraarteriell appliziert wurden. Bei diesem Vorgehen wird der untersuchte Muskel gewöhnlich nur von seinem Ansatz am Augapfel gelöst und mit einem mechanoelektrischen Wandler verbunden, bleibt aber ansonsten mit den übrigen Geweben der Orbita verbunden. Da die meisten Pharmaka nicht isoliert auf die quergestreifte Muskulatur wirken und erst recht nicht auf einen einzelnen Augenmuskel, kommt es zu einer Vielzahl unübersichtlicher Nebenwirkungen z.B. auf die Durchblutung des untersuchten Muskels durch pharmakologische Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes sowie durch Einwirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur oder durch die Beeinflussung anderer glattmuskulärer Organe der Orbita, etwa der Nickhaut, die durch Bindegewebszüge mit dem untersuchten Muskel verbunden sind. Derartige Nebenwirkungen sind nur am isolierten Augenmuskelpräparat sicher zu vermeiden und solche Untersuchungen sind bisher selten (vgl. TAKAGI et al., 1970). Pharmakologische Untersuchungen bei direkter, massiver Reizung wurden bisher nicht vorgenommen. Und schließlich dienten die hier vorgestellten eigenen Untersuchungen zur Kontrolle der Veränderungen der pharmakologischen Eigenschaften nach Denervierung des M. obliquus inferior (vgl. 7.3.).

Azetylcholin (ACh): Eine Applikation von ACh mit der Badlösung ruft an isolierten Muskelpräparaten des M. obliquus inferior des

Kaninchens eine rasche Spannungsentwicklung (ACh-Kontraktur) hervor (Abb. 59). Bei schnellem Lösungswechsel wird das Maximum der Kontraktur nach etwa einer Minute erreicht, wobei die Steilheit der Spannungsentwicklung und die Höhe der Kontraktur von der ACh-Menge abhängen und mit steigender Dosis größer werden. Die Höhe der Kontraktur wird bei niedrigen und mittleren ACh-Konzentrationen über die gesamte Einwirkungszeit des Pharmakons aufrecht erhalten (Abb. 59a, b). Bei hohen Dosen beobachtet man aber nach einem raschen Spannungsanstieg einen Abfall der Kontraktur noch während das ACh einwirkt. Diese Spannungsabnahme erfolgt jedoch nicht auf die Ausgangsspannung, sondern nur auf ein niedrigeres Niveau (Abb. 59 c-e), auf dem dann die Kontraktur für die gesamte weitere Einwirkungszeit gehalten wird. Die Kontraktur ist vollständig reversibel; Umschalten auf normale Tyrodelösung hat einen sofortigen Abfall der Kontrakturspannung auf das Ausgangsniveau zur Folge. Die Zeitdauer für die Erschlaffung beträgt etwa eine Minute. Die Empfindlichkeit des Muskelpräparates gegenüber ACh drückt sich in der ACh-Dosis aus, die eben in der Lage ist, eine Kontraktur hervorzurufen. Diese Schwelle bestimmten wir in 35 Versuchen - sie liegt ziemlich konstant zwischen 3 - 7 x 10^{-3} mM ACh/l. Abb. 60 zeigt eine charakteristische Dosis-Wirkungskurve, also die Abhängigkeit der Maximalspannung der Kontraktur von der ACh-Konzentration, die sie auslöst. Diese Kurve hat regelmäßig einen S-förmigen Verlauf über 3 - 4 Zehnerpotenzen.

ACh beeinflußt die Höhe oder den Zeitverlauf direkt ausgelöster Muskelzuckungen wenig oder gar nicht.

ACh-Esterasehemmstoffe: Der bemerkenswert hohe Gehalt an ACh spaltenden Fermenten in den Augenmuskeln der Säuger ist bekannt (BUCKLEY und HEATON, 1968). Zusatz von Physostigmin oder Prostigmin in Konzentrationen von 2,5 x 10^{-3} mM/l, die die ACh-Esterase reversibel blockieren, hat demzufolge eine erhebliche Steigerung der ACh-Empfindlichkeit an Augenmuskeln zur Folge. Die Schwelle für das Auslösen einer ACh-Kontraktur liegt in physostigminhaltiger Badlösung zwischen 5 x 10^{-5} und 2 x 10^{-4} mM ACh/l und die gesamte Dosis-Wirkungskurve erscheint um zwei Zehnerpotenzen nach links verschoben, Abb. 60 zeigt ein charakteristisches Beispiel. Diese Empfindlichkeitssteigerung für ACh kann durch Applikation von

d- Tubocurarin, welches die Dosis-Wirkungskurve nach rechts verschiebt (s.u.), ganz oder teilweise aufgehoben werden. Am Aussehen der ACh-Kontrakturen verändert sich unter dem Einfluß von Physostigmin besonders die Erschlaffungsphase, die durch Cholinesterasehemmstoffe deutlich verlangsamt wird (Abb. 61). Diese Verlangsamung des Kontrakturrückgangs in physostigminhaltiger Tyrodelösung erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß nach dem Absetzen der Kontrakturlösung das noch in der Badlösung und im Muskel befindliche ACh ausschließlich durch Spülen entfernt werden muß, und nicht wie bei normalen Kontrakturen zu einem Großteil durch Spaltung durch die ACh-Esterase beseitigt wird.

Hohe Konzentrationen an Physostigmin ($> 0{,}1$ mM/l) können bei längerer Einwirkungszeit selbst Kontrakturen erzeugen. Es handelt sich dabei um langsam ansteigende Spannungsentwicklungen, die nicht oder nur schwer reversibel sind, und die wohl als Schädigungskontrakturen, wie sie nach Applikation von Säure, Wärme o.ä. zu beobachten sind, angesehen werden müssen.

Physostigmin und Prostigmin haben in Konzentrationen von $2{,}5 \times 10^{-3}$ mM/l, die die Cholinesterase vollständig blockieren und noch keine Schädigungskontrakturen auslösen, einen reversiblen, potenzierenden Einfluß auf die direkt ausgelöste Muskelzuckung (Abb. 62). Für Froschmuskelfasern ist bekannt, daß Physostigmin zu den Stoffen gehört, die die Depolarisationsphase des Aktionspotentials und damit die Dauer des "active state" verlängern (SANDOW et al., 1964; TAYLOR et al., 1972; PAGALA und SANDOW, 1976). Als Folge davon beobachtet man eine Zunahme der Zuckungsamplitude bei verlängerter Kontraktionszeit. Das gleiche Ergebnis fanden wir am M. obliquus inferior des Kaninchens. Abb. 62 zeigt zusammenfassend das Ergebnis eines typischen Experiments. Zwei bis drei Minuten nach der Applikation der physostigminhaltigen Tyrodelösung erhöhten sich Kontraktionszeit und -amplitude der Einzelzuckung, beide Parameter erreichen ein Maximum nach ca. 10 Minuten, eine längere Einwirkungsdauer des Pharmakons ist ohne sichtbare Wirkung. In 5 Versuchen verursachte Gabe von Physostigmin oder Prostigmin (größere Differenzen in der Wirkung beider Pharmaka bestehen nach unseren Versuchen nicht) eine Zunahme der Kontraktionsamplitude auf durchschnittlich das 2 - 3fache und eine Verlängerung der Kontraktionszeit auf nahezu das Doppelte. Die Verschmelzungsfrequenz von

Muskeln, die mit Physostigmin behandelt wurden, ist erwartungsgemäß niedriger (ca. 180 Hz) als die normaler Augenmuskeln, dagegen ist die Maximalspannung, die im vollständigen Tetanus entwickelt werden kann, unverändert; dies spricht dafür, daß die Höhe des "active state" durch Physostigmin nicht verändert, seine Dauer dagegen verlängert wird.

Diese Untersuchungen erbrachten noch einen weiteren Befund. Wie Abb. 62 zeigt, ist die Tetanusamplitude unter Physostigmin unverändert und die Tetanusanstiegsphase nur gering verlangsamt, der Abfall der tetanischen Spannungsentwicklung dagegen ist in der Spätphase stark verzögert. Der Tetanusabfall erfolgt zunächst mit der gleichen Geschwindigkeit wie bei normalen Muskeln und erreicht rasch ein Niveau, das regelmäßig bei etwa 15 - 20% der maximalen Tetanusspannung liegt und von diesem erfolgt dann eine stark verlangsamte Erschlaffung, so daß erst 3 - 5 Sekunden nach dem Ende der Reizung die Ausgangsspannung des Muskels wieder erreicht wird. Zur Erklärung dieses Befundes nehmen wir an, daß durch die direkte Reizung des gesamten Muskels, die bei diesen Untersuchungen (vgl. 2.3.1.) ohne Zusatz von d-Tubocurarin zur Badlösung und damit ohne Blockierung ACh-empfindlicher Membranbezirke der Muskelfasern durchgeführt wurde, nicht nur die Muskelfasern direkt gereizt wurden, sondern auch die zugehörigen Nervenfasern. Dadurch wird an den Nervenendigungen ACh freigesetzt, welches sich wegen der blockierten ACh-Esterase in größeren Mengen im Muskel anhäuft und an den tonischen Fasern des Muskels eine Kontraktur auslöst. Nach dem Ende der direkten Reizung erschlaffen die phasischen Fasern rasch bis zu dem Spannungsniveau, welches durch die tonischen Fasern gehalten wird und anschließend erfolgt eine langsamere Erschlaffung der tonischen Fasern, weil das ACh durch die ständige Erneuerung der Badflüssigkeit langsam verdünnt und entfernt wird.

d-Tubocurarin: Zugabe von d-Tubocurarin in Konzentrationen von $1{,}5 \times 10^{-3}$ - 0,15 mM/l veränderten am M. obliquus inferior des Kaninchens weder die Höhe noch die zeitlichen Parameter der Einzelzuckungen oder der Tetani. Die in unseren Versuchen verwendete All-over-Stimulation hatte in jedem Fall eine so große Intensität, daß sie auch an uncurarisierten Muskeln eine direkte, schlagartige Depolarisation der Muskelfasern über die gesamte Membranoberfläche gewährleistete. Die dabei auftretende gleichzeitige Reizung der

intramuskulären Nervenäste führt unter diesen Bedingungen nicht zu einer überlagernden indirekten Reizung, weil das freigesetzte ACh auf eine durch die direkte Reizung refraktäre Muskelfaser trifft und durch die ACh-Esterase, wenn diese nicht blockiert wurde (s.o.), rasch gespalten wird. Obwohl wir nie eine Interferenz von direkter und indirekter Reizung bei der All-over-Stimulation uncurarisierter Muskeln gesehen haben, wurde sicherheitshalber in den Experimenten, die der Untersuchung der mechanischen Parameter des M. obliquus inferior dienten (vgl. 4.2.), d-Tubocurarin in einer Konzentration von $2{,}3 \times 10^{-2}$ mM/l der Badlösung zugesetzt.

d-Tubocurarin hat keinen Einfluß auf die Grundspannung des Muskels - es ruft keine Kontrakturen hervor - dagegen hat es einen ausgeprägten depressiven Einfluß auf die ACh-Kontraktur. Die Dosis-Wirkungskurve für ACh wird nach rechts verschoben und die ACh-Schwelle erhöht. $2{,}3 \times 10^{-2}$ mM d-Tubocurarin/l, eine Konzentration, die die indirekte Erregbarkeit von Augenmuskeln der Ratte vollständig blockiert (CLOSE und LUFF, 1974), verschiebt diese Schwelle um drei Zehnerpotenzen von $5{,}5 \times 10^{-3}$ auf 5,5 mM ACh/l. Der charakteristische Ablauf der ACh-Kontraktur wird dagegen durch d-Tubocurarin nicht verändert. Der depressive Einfluß von d-Tubocurarin wird durch Applikation von Prostigmin oder Physostigmin vollständig oder teilweise aufgehoben.

Sukzinylcholin (SCh): Zusatz von SCh zur Badlösung ruft am isolierten M. obliquus inferior ähnliche, reversible Kontrakturen hervor wie ACh. Das typische Aussehen solcher SCh-Kontrakturen ist in Abb. 63 a-c dargestellt, ähnlich wie die ACh-Kontraktur wird auch die kontraktile Antwort nach Applikation von SCh in schwellennahen Konzentrationen über die gesamte Zeit, in der das Pharmakon wirkt, aufrecht erhalten (Abb. 63a, b), während bei höheren Konzentrationen die Spannung nicht über die gesamte Applikationszeit gehalten wird, sondern vorzeitig auf ein niedrigeres Niveau abfällt (Abb. 63c). Dabei ist die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung geringer als bei der ACh-Einwirkung und auch die Erschlaffung nach dem Umschalten auf normale Tyrodelösung erfolgt langsamer. Die Dosis-Wirkungskurve für SCh ist S-förmig und regelmäßig steiler als die für ACh (Abb. 64). Die Schwelle für das Auslösen von SCh-Kontrakturen - bestimmt in 12 Versuchen - liegt in dem gleichen Bereich wie für ACh, zwischen $3 - 5 \times 10^{-3}$ mM SCh/l. Wie ACh hat auch SCh keinen

deutlich nachweisbaren Einfluß auf die Amplitude oder den Zeitverlauf von direkt ausgelösten Einzelzuckungen und Tetani.

Cholin: Cholinapplikation bewirkt am M. obliquus inferior Kontrakturen, die in ihrem Aussehen und Zeitgang denen nach Gabe von SCh sehr ähnlich sind (Abb. 63d, e). Allerdings ist die Empfindlichkeit des Muskels für Cholin erheblich geringer als für ACh oder SCh. Die Dosis-Wirkungskurve ist S-förmig und steil, in 11 Versuchen lag die Schwelle für Cholinkontrakturen zwischen 0,3 und 0,7 mM Cholin/l (Abb. 64).

Sympathikomimetische Amine: Applikation von Adrenalin oder Noradrenalin in Konzentrationen bis zu 0,6 mM/l hatten in 8 Versuchen, in denen wir ihre Wirkung untersuchten, keinen Einfluß auf die Grundspannung des M. obliquus inferior des Kaninchens. Kontrakturen wurden also durch diese Pharmaka nicht ausgelöst. Auch der zeitliche Ablauf und die Höhe der Kontrakturen, die durch ACh, SCh, Cholin oder erhöhte K^+-Konzentrationen auslösbar sind, wurden nicht signifikant beeinflußt. Und schließlich hatte der Zusatz von Adrenalin bzw. Noradrenalin keinen Einfluß auf den Ablauf und die Höhe direkt ausgelöster Einzelzuckungen und Tetani. Wir können nach diesen Ergebnissen nur den Befund von TAKAGI et al. (1970) bestätigen, daß kein Anhalt für das Vorkommen adrenerger Rezeptoren in den Augenmuskeln des Kaninchens besteht.

6. Charakteristika der äußeren Augenmuskeln niederer Vertebraten

Wie die Säugetiere (vgl. 3.1.) besitzen auch alle übrigen Wirbeltiere sechs okulorotatorische Muskeln. Außerdem sind die sie versorgenden Nerven immer die gleichen und ihr Ansatz am Augapfel sowie die ausgelösten Bewegungen (Tab. 4) sind bei allen Vertebraten identisch. Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage, ob die weitgehend ähnliche Funktion der Augenmuskeln sich auch in einer ähnlichen inneren Struktur dieser Muskeln und in ähnlichen physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften widerspiegelt. Er basiert auf Ergebnissen aus der Literatur (Tab. 11) sowie einer Reihe eigener älterer morphologischer (ASMUSSEN und WOHLRAB, 1974) und neuer physiologisch-pharmakologischer Untersuchungen. Letztere wurden an den Augenmuskeln des Frosches durchgeführt.

6.1. Makroskopische Anatomie

Wie schon erwähnt, ist die Anzahl der okulorotatorischen Muskeln, ihre Nervenversorgung und ihr Ansatz am Bulbus für alle Vertebraten gleich. Kleinere Differenzen bei den verschiedenen Spezies findet man dagegen in der Größe der Muskeln - so ist beispielsweise der M. rectus medialis des Frosches besonders dünn und schwach ausgebildet (GAUPP, 1904), bei den Säugetieren ist er dagegen der größte der sechs Augenmuskeln (ALPERN, 1969) - und in ihrem Ursprung. Bei den Knochenfischen entspringt der M. rectus lateralis nicht wie bei den übrigen Vertebraten vom Annulus tendineus communis, sondern weit außerhalb der Orbita an der Schädelbasis und verläuft außerhalb der Augenhöhle in einem Knochenkanal. Der Muskel ist deshalb bei diesen Tieren besonders lang (BALLARD, 1964). Eine Besonderheit im Ursprung besitzt ferner der M. obliquus superior. Während er bei den Säugetieren vom Annulus tendinosus communis entspringt und über die Trochlea den Augapfel erreicht (vgl. 3.1.), entspringt der Muskel bei allen niederen Vertebraten von den Fischen bis zu den Vögeln von der vorderen medialen oberen Orbitawand (Abb. 8 zeigt dies für den Frosch), so daß der Muskel bei diesen Tieren relativ kurz ist und ihm eine lange über eine Trochlea ziehende Sehne fehlt.

Es ist bisher nicht systematisch untersucht, ob bei den niederen Vertebraten die Muskelfasern in den Augenmuskeln parallelfasrig angeordnet sind und ob sie von Sehne zu Sehne durch den ganzen Muskel ziehen. Von MAYR (1967) wurde jedoch mitgeteilt, daß in den Augenmuskeln des Girlitz "Glanzstreifen"-ähnliche (ACh-Esterase-positive) myo-myonale Faserverbindungen vorkommen, so daß man zumindest für einige Vögel eine ähnliche innere Struktur der Augenmuskeln vermuten kann, wie sie für die Säugetiere (vgl. 3.3. sowie Abb. 18 - 20) beschrieben wurde.

Eine, bei der weitgehenden Uniformität der makroskopischen Anatomie der Vertebratenaugenmuskeln auffällige Variabilität findet man in der Ausbildung des M. retractor bulbi. Bei den Fischen fehlt dieser Muskel regelmäßig (BALLARD, 1964). Amphibien verfügen über einen mehrteiligen sehr stark entwickelten M. retractor bulbi (CAUPP, 1904). Der Muskel ist bei diesen Tieren um ein mehrfaches dicker und kräftiger als die okulorotatorischen Muskeln (vgl. 6.3.). Auch bei den Reptilien ist, wie Diplomanden in unserem Labor nachgewiesen haben, der M. retractor bulbi regelmäßig vorhanden, er ist aber schwächer entwickelt als die übrigen Augenmuskeln (TONAK und GLÄSER, 1977). Bei den Vögeln sind am hinteren Pol des Augapfels zwei Muskeln - M. pyramidalis und M. quadratus zu finden. Beide werden wie die Retractoren der übrigen Tiere vom N. abducens versorgt und entsprechen wohl auch funktionell diesen Muskeln (MAIER et al., 1972). Über das Vorkommen und die Ausbildung des M. retractor bulbi sowie sein gelegentliches Fehlen bei den Säugetieren wurde schon in 3.1. berichtet.

6.2. Anordnung der Muskelfasern und Muskelfasertypen

In Tabelle 11 ist zusammengestellt, von welchen Tieren im Schrifttum bisher Untersuchungen über die äußere Augenmuskulatur vorliegen.

6.2.1. Fische

Für die in Tabelle 11 zusammengestellten Spezies ergibt sich nahezu übereinstimmend folgendes Bild. Die äußeren Augenmuskeln der Fische bestehen aus zwei Regionen, für die jeweils eine bestimmte Muskel-

fasersorte charakteristisch ist (Abb. 65). Auf der dem Augapfel abgewandten (orbitalen) Seite der Muskeln befinden sich dünne, mitochondrienreiche "rote" Muskelfasern; diese Region des Muskels ist auffallend gut kapillarisiert (STERLING, 1977). Die dem Bulbus anliegenden (globalen) Muskelfasern sind dick, mitochondrienarm, "weiß" und von weniger Kapillaren umsponnen. Die Anzahl der "roten" Fasern ist etwa doppelt so hoch wie die der "weißen". Beide Muskelfasertypen haben ein regelmäßiges T-System, das sarkoplasmatische Retikulum ist in den "weißen" Fasern besser entwickelt und die Sarkomerenlänge dieser Fasern ist etwas größer. In beiden Muskelfasertypen werden Triaden gefunden, sie liegen bei den "weißen" Augenmuskelfasern der meisten Tiere in Höhe der Z-Linie, die "roten" Fasern jedoch besitzen zwei Triaden pro Sarkomer, jeweils an der A-I-Grenze liegend. Unterschiede bezüglich der M-Linie, H-Zone oder der Z-Linie scheinen nicht zu bestehen.

Beide Muskelfasertypen in der Augenmuskulatur der Fische sind offenbar multipel innerviert (SCOTT, 1977). Dabei läuft das Axon, das eine "weiße" Muskelfaser innerviert, für eine längere Distanz neben der Faser und umspinnt diese, wobei ausgedehnte synaptische Kontakte entstehen (DAVEY et al., 1975). Dagegen sind die synaptischen Endigungen auf den "roten" Muskelfasern relativ kurz. Das Kaliber der Nervenfasern zeigt eine zweigipflige (STERLING, 1977) oder linksschiefe (DAVEY et al., 1975) Häufigkeitsverteilung, die vermuten läßt, daß die "roten" Muskelfasern von dünneren Axonen versorgt werden als die "weißen" Fasern. Die Größe der motorischen Einheiten im M. rectus lateralis läßt sich für den Goldfisch aus den Angaben von STERLING (1977) schätzen: Rund 100 Motoneurone im Abducenskern stehen etwa 1100 Muskelfasern gegenüber.

KORDYLEWSKI (1974) hat darauf aufmerksam gemacht, daß in den oberflächlichsten Anteilen der Orbitalregion des Gründlings besonders dünne Muskelfasern (small red) mit vorwiegend randständigen Mitochondrien beobachtet werden. Sonst bestehen aber keine wesentlichen Differenzen zu den übrigen "roten" Fasern dieser Muskelregion. Die Globalregion der Augenmuskeln des gleichen Tieres weist relativ oft Satellitenzellen und Faserspaltungen auf (MAZANOWSKA and KORDYLEWSKI, 1974).

DAVEY et al. (1975) hat unter Hinweis auf NAKAJIMA (1969) festgestellt, daß sich bei den Fischen die "roten" und "weißen" Muskelfasern der äußeren Augenmuskeln weder bezüglich ihrer Ultrastruktur noch in ihrer Innervation von den entsprechenden Muskelfasern aus Skelettmuskeln unterscheiden. Zwischen Augen- und Skelettmuskeln bestehen offenbar auch keine größeren Unterschiede im Kaliber der Muskelfasern: Für "rote" bzw. "weiße" Augenmuskelfasern schwanken die Angaben zwischen 4 und 35 µm bzw. 15 und 50 µm (nach Autoren aus Tab. 11); die entsprechenden Werte für "rote" bzw. "weiße" Skelettmuskeln sind 10 - 40 µm bzw. 20 - 70 µm (nach NAKAJIMA, 1969).

6.2.2. Amphibien

In den okulorotatorischen Muskeln der Amphibien lassen sich deutlich zwei Muskelregionen unterscheiden; eine orbitale Schicht dünner Muskelfasern und eine globale Schicht, die dicke Muskelfasern enthält (Abb. 66a). Auf diese Tatsache haben zuerst KILARSKI und BIGAI (1969) aufmerksam gemacht. Die Autoren ordneten in Analogie zu den Fischen jeder Muskelregion einen charakteristischen Fasertyp zu. Eigene enzymhistochemische Untersuchungen bestätigten den schichtenartigen Aufbau der okulorotatorischen Muskeln, stellten aber darüber hinausgehend fest, daß mehr als zwei Muskelfasertypen unterschieden werden sollten. Elektronenmikroskopische Untersuchungen und die Darstellung der motorischen Nervenendigungen (NOWOGRODZKA-ZAGORSKA, 1974a, b) haben unsere Befunde bestätigt und erweitert. Sie haben ferner gezeigt, daß bezüglich der Augenmuskeln zwischen den verschiedenen Anuren nur geringe Speziesdifferenzen bestehen. Neuerdings haben TCHIZHOVA et al. (1976) durch histochemische Untersuchungen und unter Hinweis auf unsere Befunde an der Augenmuskulatur der Säuger die Vermutung geäußert, daß in den Augenmuskeln des Frosches 5 Muskelfasertypen existieren; bei elektrophysiologischen Untersuchungen konnten die Autoren jedoch nur drei Muskelfasertypen identifizieren, so daß sie selbst ihre morphologische Einteilung für zu weit gehend erachten (MATYUSHKIN, persönliche Mitteilung).

Wir glauben, daß in den okulorotatorischen Muskeln der Amphibien mindestens folgende Muskelfasertypen unterschieden werden sollten:

1. dicke, mitochondrienarme, phasische Muskelfasern ("weiß"):

Die Globalregion der Muskeln enthält überwiegend dicke Muskelfasern, die durch geringe Aktivitäten beim Nachweis mitochondrial gebundener oxidativer Enzyme (SDH, ß-BDH, ICDH) charakterisiert sind (Abb. 66b). Weitere typische Merkmale sind eine hohe Aktivität der myofibrillären ATPase und eine geringe Sudan-Schwarz B-Reaktion. Im elektronenmikroskopischen Bild zeigen diese Fasern Fibrillenstruktur und sehr wenig Mitochondrien. Das sarkoplasmatische Retikulum ist sehr gut entwickelt, Triaden sind regelmäßig in Höhe der Z-Linie, die gerade und dünn ist, zu finden. Innerviert werden diese Muskelfasern von dicken Nervenfasern, die eine einzelne motorische Nervenendigung ausbilden. Etwa 20% aller Muskelfasern in einem Muskelquerschnitt gehören zu diesem Fasertyp.

2. dünne, mitochondrienreiche, phasische Muskelfasern ("rot"):
Der größte Teil der in der orbitalen Schicht der Muskeln liegenden dünnen Muskelfasern zeichnet sich durch hohe Aktivitäten der mitochondrial gebundenen oxidativen Enzyme aus (Abb. 66b). Außerdem zeigen diese Fasern eine hohe Aktivität der myofibrillären ATPase und eine intensive Anfärbbarkeit mit Sudan-Schwarz B. Elektronenmikroskopisch sind diese Fasern durch Fibrillenstruktur und große Mitochondrienansammlungen sowie zahlreiche Lipidtropfen charakterisiert; die Z-Linie ist gerade und dünn und das sarkoplasmatische Retikulum ist gut entwickelt. Triaden werden regelmäßig in Höhe der Z-Linie beobachtet. Auch diese Fasern besitzen nur eine einzelne motorische Nervenendigung. Sie stellen etwa 45% der Muskelfasern in den okulorotatorischen Muskeln dar.

3. mittelstarke, mäßig mitochondrienreiche, phasische Muskelfasern ("intermediär"):
Zwischen den dicken, mitochondrienarmen und besonders am Übergang zur Orbitalregion liegen dünnere Muskelfasern mit etwas höherem Mitochondriengehalt, und dementsprechend mit einer höheren Aktivität beim histochemischen Nachweis oxidativer Enzyme (Abb. 66b). Etwa 20% aller Muskelfasern der okulorotatorischen Muskeln können zu diesem Fasertyp gerechnet werden. Die Muskelfasern, die ebenfalls eine hohe ATPase-Aktivität und eine singuläre Innervation aufweisen, nehmen offenbar eine intermediäre Stellung zwischen den oben beschriebenen Extremen dieses phasischen Faserspektrums ein, in dem eine inverse Korrelation zwischen dem Durchmesser und dem Mitochondriengehalt der Fasern besteht.

4. dünne, tonische Muskelfasern:
Zwischen den mitochondrienreichen phasischen Fasern in den oberflächlichsten Schichten der Orbitalregion liegen einzelne, dünne Muskelfasern, die durch einen praktisch negativen Ausfall der Reaktionen beim Nachweis mitochondrialer Enzyme (Abb. 66b) und durch eine schwache oder negative Aktivität der myofibrillären ATPase imponieren. Sie machen etwa 15% aller Muskelfasern in den okulorotatorischen Muskeln aus und besitzen elektronenoptisch Felderstruktur. Das sarkoplasmatische Retikulum dieser Fasern ist nur schwach entwickelt, ebenso das T-System, Triaden werden nicht gefunden. Die Z-Linie ist sehr breit und gewellt. Diese Muskelfasern werden von dünnen Nervenfasern, die an vielen Stellen der Muskelfasermembran synaptische Kontakte ausbilden (multiple Innervation vom en grappe-Typ) versorgt.

Einen gegenüber den okulorotatorischen Muskeln weitgehend andersartigen Aufbau besitzt der M. retractor bulbi der Amphibien. Zunächst fehlt diesem Muskel die charakteristische Zweischichtigkeit, eine dünnfasrige Orbitalregion und eine dickfasrige Globalregion sind nicht zu unterscheiden. Ferner ist dieser Muskel als rein phasisch anzusehen, er enthält nur Muskelfasern, die eine stark positive Reaktion der myofibrillären ATPase und eine einzelne Endplatte pro Faser besitzen. Die histochemische Darstellung mitochondrialer Enzyme zeigt jedoch, daß zwischen den phasischen Muskelfasern Unterschiede im Mitochondriengehalt bestehen (Abb. 67). Man erkennt dünne Muskelfasern mit einer hohen und dicke Fasern mit einer geringen Enzymaktivität, sowie intermediäre Formen zwischen beiden Extremen. Die Muskelfasern des M. retractor bulbi besitzen nicht nur histochemisch sondern auch elektronenoptisch eine weitgehende Ähnlichkeit mit den oben beschriebenen phasischen Muskelfasertypen der okulorotatorischen Muskeln, es gibt aber keine bevorzugte Lokalisation für die einzelnen Typen im Muskelquerschnitt.

Die Augenmuskeln der Amphibien enthalten offenbar die gleichen Muskelfasern wie die Skelettmuskeln dieser Tiere. Untersuchungen der Innervation und Struktur der Skelettmuskeln von Anuren mit histochemischer (LÄNNERGREN und SMITH, 1966; ENGEL und IRWIN, 1967; KIESSLING und WOHLRAB, 1969; ASMUSSEN und KIESSLING, 1970; 1974) oder elektronenmikroskopischer (HESS, 1960; PEACHEY und HUXLEY, 1962;

PAGE, 1965) Untersuchungstechnik haben zu einer Fasertypeneinteilung der Skelettmuskeln geführt, die mit der der Augenmuskeln identisch ist (Abb. 68a). Dabei erinnert die Anordnung der einzelnen Muskelfasertypen in den okulorotatorischen Muskeln des Frosches sehr stark an bestimmte Skelettmuskeln des gleichen Tieres, in denen es sog. Tonusbündel (SOMMERKAMP, 1928) gibt. Solche Tonusbündel bestehen aus dünnen, mitochondrienreichen, phasischen Muskelfasern, zwischen denen vereinzelt eingestreut tonische Fasern gefunden werden (ASMUSSEN und KIESSLING, 1970). Außerhalb der Tonusbündel bestehen die Anurenmuskeln aus dicken, mitochondrienarmen oder intermediären phasischen Fasern. In Abb. 68a ist als typisches Beispiel eines Muskels mit Tonusbündel der M. iliofibularis von Rana esculenta dargestellt. Neben solchen Muskeln, die tonische Muskelfasern in Tonusbündeln enthalten, besteht ein Teil der Skelettmuskulatur der Anuren auch ausschließlich aus phasischen Fasern. Diese Muskeln sind dem M. retractor bulbi vergleichbar. Abb. 68b zeigt den M. sartorius des Frosches, der als rein phasischer Muskel bekannt ist. Er enthält wie der M. retractor bulbi ausschließlich mitochondrienreiche, intermediäre und mitochondrienarme, phasische Fasern, allerdings finden sich hier die dünnen mitochondrienreichen Fasern nicht regellos zwischen die dicken mitochondrienarmen Fasern eingestreut, sondern in einer nahezu geschlossenen Schicht an der ventralen Muskeloberfläche (vgl. Abb. 67 und 68b).

Während in der Anordnung im Muskel, im histochemisch nachweisbaren Enzymspektrum und im ultrastrukturellen Bild Unterschiede zwischen den Muskelfasertypen der Augen- und Skelettmuskeln der Anuren nicht nachzuweisen sind, finden sich deutliche Differenzen im Kaliber der Muskelfasern (Tab. 12). In den okulorotatorischen Muskeln haben die Fasern eines bestimmten Typs einen beträchtlich geringeren Durchmesser als die entsprechenden Fasern in den Skelettmuskeln. Das Kaliber der phasischen Muskelfasertypen im M. retractor bulbi ist größer als das der okulorotatorischen Muskeln aber geringer als die der Skelettmuskeln. In Tab. 12 sind diese Befunde dokumentiert, die Kaliber der verschiedenen Muskelfasertypen innerhalb der jeweiligen Muskeln unterscheiden sich dabei signifikant ($p < 0,01$) voneinander. Weiterhin bestehen für die einzelnen Fasertypen signifikante ($p \ll 0,01$) Kaliberdifferenzen zwischen den verschiedenen Muskeln.

6.2.3. Reptilien

Über die Struktur der Augenmuskeln der Kriechtiere gibt es Untersuchungen an der Eidechse und der Ringelnatter (s. Tab. 11). Den vorliegenden Daten zufolge, muß man eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Augenmuskeln der Anuren annehmen. Auch bei den Reptilien ist an den okulorotatorischen Muskeln regelmäßig eine dünnfasrige orbitale und eine dickfasrige globale Muskelregion zu unterscheiden, nicht dagegen in den Retraktoren. Die orbitale Seite der Augenmuskeln enthält zwei Muskelfasertypen von geringem Durchmesser: tonische und mitochondrienreiche phasische Muskelfasern bauen diese Region auf. Die tonischen Fasern (3 - 8 µm) sind die dünnsten Fasern des ganzen Muskels, besitzen Felderstruktur und sind elektronenmikroskopisch wie folgt charakterisiert: Armut an Mitochondrien, vereinzelte T-Tubuli an der A-I-Grenze, wenig sarkoplasmatisches Retikulum, dicke teilweise konfluierende Myofibrillen, zick-zackförmiger Verlauf der Z-Linie und multiple Innervation. Die anderen Fasern der Orbitalregion besitzen neben einem besonderen Mitochondrienreichtum Fibrillenstruktur, regelmäßige T-Tubuli an der A-I-Grenze, ein gut entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum und eine gerade Z-Linie. Diese Fasern haben gewöhnlich einen Durchmesser von 10 - 20 µm sowie eine singuläre neuromuskuläre Kontaktstelle, bei der Eidechse wurden aber auch mehrere Nervenendigungen auf einer Faser beobachtet. Die Fasern der Globalregion in den okulorotatorischen Muskeln der Kriechtiere haben das größte Kaliber (20 - 50 µm), sie sind arm (oder bei der Ringelnatter mäßig reich) an Mitochondrien. Das T-System und das sarkoplasmatische Retikulum sind sehr gut entwickelt, so daß regelmäßig Triaden an der A-I-Grenze gefunden werden; die Z-Linie ist gerade. Die Fasern besitzen von Ausnahmen (Eidechse) abgesehen nur eine einzelne motorische Endigung.

In der Skelettmuskulatur der Reptilien werden sowohl phasische als auch tonische Muskelfasern beobachtet, die in ihrer Struktur und Innervation weitgehend denen der Amphibien gleichen (KRÜGER, 1952; HESS, 1963; HOYLE et al., 1966). PROSKE und VAUGHAN (1968) fanden bei physiologischen Untersuchungen und Darstellung der motorischen Endplatte bei der Eidechse (Tiliqua nigrolutea) im M. scalenus multipel innervierte (tonische), intermediäre (wahrscheinlich mito-

chondrienreiche) und phasische (wahrscheinlich mitochondrienarme) Fasern; leider fehlen in dieser Publikation Angaben über den Faserdurchmesser. Daten über das Kaliber der Skelettmuskelfasern von Lacerta agilis fanden wir in der Literatur nur bei WITALINSKI (1974). Er untersuchte die Intercostalmuskeln dieser Tiere und unterschied zwei Fasertypen, die sich vornehmlich im Mitochondrienreichtum unterscheiden. Die mitochondrienreichen "roten" Fasern haben ein Kaliber von 20 - 35 µm, die der mitochondrienarmen "weißen" Fasern dagegen von 50 - 85 µm. Ein Vergleich mit den oben angegebenen Werten für die Augenmuskelfasertypen macht deutlich, daß auch bei den Kriechtieren sich die Augen- und Skelettmuskelfasern im Kaliber erheblich voneinander unterscheiden; die Augenmuskelfasern sind auffällig dünner.

6.2.4. Vögel

Über den Aufbau der äußeren Augenmuskeln der Vögel liegen bereits einige Untersuchungen vor (Tab. 11), jedoch muß festgestellt werden, daß die Struktur dieser Muskeln zur Zeit alles andere als klar ist. Sicher sind wohl nur zwei Befunde: In der Augenmuskulatur der Vögel gibt es multipel und fokal innervierte Muskelfasern (zuerst nachgewiesen von SILVER, 1963) und in analoger Weise zu den niederen Vertebraten einerseits und zu den Säugern andererseits lassen sich auch in den okulorotatorischen Muskeln der Vögel regelmäßig zwei Schichten von Muskelfasern nachweisen: eine dünnfasrige Orbital- und eine dickfasrige Globalregion.

Das letztere wurde mit kombinierter histologisch-histochemischer Technik besonders von MAIER et al. (1972) demonstriert. Die Autoren beschreiben an allen von ihnen untersuchten Speties einen schichtenartigen Aufbau der okulorotatorischen Muskeln und - nach dem Faserdurchmesser differenziert - drei Muskelfasertypen. Dünne Fasern finden sich saumartig angeordnet an der orbitalen Seite der Muskeln, während der Rest der Muskeln aus zwei dickeren Fasertypen besteht. Keine Unterschiede fanden die Autoren beim Nachweis der NAD-Diaphorase und der Myosin-ATPase, dagegen reagieren die dünnen Fasern der Orbitalregion schwächer beim Nachweis der α-Glycerophosphat-Dehydrogenase. Den Mm. quadratus, pyramidalis und levator palpebrae, die ebenfalls von MAIER et al. (1972) bei verschiedenen

Vögeln untersucht wurden, fehlt in jedem Fall die schichtenartige Anordnung, wie sie für die okulorotatorischen Muskeln charakteristisch ist. Histochemisch lassen sich in diesen Muskeln zwei (phasische ?) Muskelfasertypen unterscheiden. Die Kaliber der Muskelfasern der Mm. quadratus und levator palpebrae entsprechen etwa dem der okulorotatorischen Muskeln beim gleichen Tier, die Fasern des M. pyramidalis sind dagegen regelmäßig dicker.

Die Untersuchung der okulorotatorischen Muskeln des Feldsperlings (KACZMARSKI, 1970; DABROS und KACZMARSKI, 1974) hat folgendes ergeben: Die Orbitalregion der Muskeln wird von zwei Fasertypen gebildet. Ein Fasertyp besitzt einen sehr geringen Durchmesser und ist submikroskopisch charakterisiert durch wenig Mitochondrien, große irreguläre Myofibrillen (Felderstruktur), gering entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum, breite gewellte Z-Linien und das Fehlen einer M-Linie. Ein T-System ist vorhanden, aber schwach und unregelmäßig entwickelt und an der A-I-Grenze lokalisiert - die Fasern besitzen eine multiple Innervation durch dünne marklose Nervenfasern. Der andere Fasertyp ist dicker, besitzt reichlich Mitochondrien in säulenartiger Anordnung, ein sehr gut entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum und regelmäßige T-Tubuli an der A-I-Grenze. Eine M-Linie fehlt, die Innervation ist fokal. In der Globalregion der Muskeln sind die Fasern am dicksten; sie sind regelmäßig reich an Mitochondrien, die Myofibrillen sind dicker und das sarkoplasmatische Retikulum ist nicht so gut entwickelt wie bei den mitochondrienreichen Fasern. Dagegen ist die Z-Linie schmal und eine M-Linie vorhanden. Die Muskelfasern sind gewöhnlich fokal innerviert, allerdings finden sich gelegentlich auch mehrere Endplatten (en plaque-Typ) auf einer Faser.

Weitere elektronenmikroskopische Untersuchungen liegen nur noch vom M. rectus medialis der Taube (ALVARADO-MALLART, 1972) vor. Die Autorin macht allerdings keine Angaben über den Durchmesser, den Mitochondriengehalt und die Anordnung der von ihr untersuchten Fasern im Muskel, so daß eine Zuordnung zu anderen Befunden sehr erschwert oder unmöglich wird. Beschrieben werden eine phasische und zwei tonische Muskelfasersorten; die beiden letzteren unterscheiden sich im wesentlichen durch das Vorhandensein bzw. Fehlen einer M-Linie.

Eigene enzymhistochemische Untersuchungen an den okulorotatorischen Muskeln von Taube und Huhn haben bisher auch keine vollständige Klarheit erbracht. Wir konnten an unseren Präparaten regelmäßig einen schichtenartigen Aufbau der Muskeln beobachten (Abb. 69a) und beim Nachweis mitochondrialer oxidativer Enzyme feststellen, daß innerhalb der Orbital- wie der Globalregion nach Mitochondriengehalt und Kaliber verschiedene Muskelfasertypen unterscheidbar sind. Eine detailiertere Aufklärung wie bei den Säugetieren (vgl. 3.4.2.) war aber nicht möglich, da auch in unseren Untersuchungen die myofibrilläre ATPase wie bei MAIER et al. (1972) keine bemerkenswerten Differenzen im Reaktionsausfall zeigte. Unsere Befunde lassen sich wie folgt zusammenfassen: An der orbitalen Seite der okulorotatorischen Muskeln des Huhnes finden sich dünne mitochondrienreiche Fasern; dennoch erscheinen die Fasern dieses Muskelteils sowohl vom Ausfall der enzymatischen Reaktionen wie vom Durchmesser her nicht ganz einheitlich (Abb. 69b). Ob hier allerdings verschiedene Muskelfasertypen mit differenten funktionellen Eigenschaften vorliegen, vermögen wir nicht sicher anzugeben, vermuten es aber aufgrund der oben referierten Literaturbefunde. Die Globalregion der Muskeln besteht aus dickeren Fasern, auch hier ist unter Berücksichtigung des Faserkalibers und der Aktivität oxidativer mitochondrialer Fermente eine Differenzierung in verschiedene Fasertypen möglich (Abb. 69b). Die Annahme, daß die Globalregion nur einen einheitlichen Muskelfasertyp besitzt (KAZCMARSKI, 1970), erscheint uns als zu weitgehende Vereinfachung. Es ist anzunehmen, daß hier ein Faserspektrum (phasisch ?) vorliegt, wobei zwischen dem Faserdurchmesser und dem Mitochondriengehalt ein inverses Verhältnis besteht. Ob in der Globalregion der okulorotatorischen Muskeln der Vögel (in Analogie zu den Säugetieren) eine zweite Sorte tonischer Muskelfasern vorkommt, kann zur Zeit nicht entschieden werden, die Befunde von ALVARADO-MALLART (1972) könnten dafür sprechen.

Das Kaliber der Muskelfasern, die die Orbitalregion der okulorotatorischen Muskeln des Huhnes aufbauen, lag bei unseren Präparaten zwischen 6 und 12 µm; die Fasern der Globalregion hatten dagegen einen Durchmesser von 18 - 25 µm (mitochondrienreich) bzw. von 20 - 40 µm (mitochondrienarm). Umfangreiche morphologische Angaben über die Skelettmuskulatur der Vögel finden sich bei GEORGE und

BERGER (1966); für die Flügelmuskulatur des Huhns werden hier für mitochondrienreiche "rote" Muskelfasern Kaliber von 40 - 100 µm und für mitochondrienarme "weiße" Fasern von 60 - 125 µm angegeben. Die Muskelfasern des als rein phasisch bekannten (vgl. KRÜGER, 1952) M. latissimus dorsi posterior des Huhnes haben einen Durchmesser von 35 - 65 µm, die des ausschließlich aus multipel innervierten, tonischen Fasern bestehenden M. latissimus dorsi anterior von 25 - 40 µm (ASMUSSEN et al., 1969). Auch für die Vögel gilt demnach, daß die Muskelfasern der okulorotatorischen Muskeln erheblich dünner sind als die der Skelettmuskeln.

6.3. Physiologische Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln des Frosches im Vergleich zu Skelettmuskeln dieses Tieres

Physiologische Untersuchungen der äußeren Augenmuskeln niederer Vertebraten fehlen weitgehend, das ist um so verwunderlicher, da das Schrifttum über die entsprechenden Muskeln der Säugetiere recht reichhaltig ist.

Am Goldfischen wurde von GESTRIN und STERLING (1977) die Tätigkeit phasischer und tonischer Motoneurone im Abducenskern und ihre Beziehungen zu raschen und langsamen Augenbewegungen untersucht, die elektrophysiologischen und mechanischen Charakteristika des zugehörigen M. rectus lateralis aber nicht beachtet. SCOTT (1975; 1977) studierte am gleichen Tier die Reinnervation des M. obliquus superior durch den zugehörigen bzw. durch einen fremden Nerven. Er bestimmte in diesem Zusammenhang die im glatten Tetanus entwickelte Kraft, die mit $1{,}1 \pm 0{,}1$ kg/cm^2 relativ niedrig war, machte aber keine Angaben über den Verlauf der Einzelzuckung oder andere dynamische Parameter - aus der relativ hohen Reizfrequenz (200 - 350 Hz), die zur Erzeugung der vollständigen Tetani verwendet wurde, könnte gegebenfalls auf einen raschen Ablauf der Einzelzuckung geschlossen werden.

ZHDANOV (1972) und SEI (1975) untersuchten elektrophysiologisch die Augenmuskeln des Frosches; diese Studien zeigten, daß die dünnen Muskelfasern an der Außenfläche der Muskeln (gemeint ist wahrscheinlich die Orbitalregion) ein niedrigeres Ruhepotential aufweisen als solche im Inneren des Muskels und erhärteten die Vermutung, daß es im M. rectus inferior in analoger Weise wie in den

Skelettmuskeln des Frosches tonische, multipel innervierte und phasische, fokal innervierte Muskelfasern gibt (vgl. auch TCHIZHOVA et al., 1976).

Physiologische Untersuchungen an Reptilienaugenmuskeln fehlen völlig und für die Vögel ist nach einer elektrophysiologischen Untersuchung von BENOIT et al. (1965) nur bekannt, daß die okulorotatorischen Muskeln der Taube tonische und phasische Muskelfasern enthalten, die ähnliche Eigenschaften besitzen wie die entsprechenden Muskelfasern der Skelettmuskulatur der Vögel. Studien über die mechanischen Eigenschaften der Muskeln fehlen auch hier vollständig.

Die hier vorgelegten Untersuchungen über die mechanischen Eigenschaften der Augenmuskeln des Frosches stellen somit einen ersten Versuch dar, etwa über die dynamischen Parameter dieser Muskeln bei niederen Vertebraten zu erfahren. Wir wählten für unsere Versuche den Frosch nicht nur wegen seiner guten Handhabbarkeit und weil er als Experimentaltier gut zugänglich ist, sondern vornehmlich weil über die Augenmuskeln dieses Tieres elektrophysiologische (s.o.) und einigermaßen vollständige morphologische Daten (vgl. 6.2.2.) zum Vergleich vorliegen. Die Augenmuskeln des Frosches enthalten die gleichen Muskelfasertypen wie bestimmte Skelettmuskeln dieser Tiere, auch in der Anordnung und Anzahl der entsprechenden Fasertypen bestehen kaum Differenzen. Ein wichtiger Unterschied ist dagegen das geringere Faserkaliber der Augenmuskelfasern; es taucht damit die Frage auf, ob die Differenzen in den mechanischen Eigenschaften, die zwischen den Augen- und Skelettmuskeln des Frosches bestehen und im folgenden beschrieben werden sollen, aus dem unterschiedlichen Faserkaliber erklärt werden können.

6.3.1. Statische mechanische Eigenschaften

Der Verlauf der Ruhedehnungskurve und die Abhängigkeit der aktiv entwickelten Muskelspannung vom Dehnungszustand des Muskels untersuchten wir an fünf okulorotatorischen Muskeln des Frosches; vier Präparate des M. obliquus superior und ein M. rectus superior wurden geprüft. Nach dem Einbringen des Muskels in die Versuchsapparatur wurde zunächst die Länge des Muskels mit Hilfe des Okularmikrometers eines Präpariermikroskops bestimmt und anschließend wurden

dem Präparat mittels einer mit dem mechanoelektrischen Wandler verbundenen Mikrometerschraube definierte Längen erteilt. An jedem dieser Punkte wurden die Ruhespannungsentwicklung des Muskels gemessen sowie mit supramaximalen Reizen ausgelöste Einzelzuckungen und Tetani bei unterschiedlicher Reizfrequenz isometrisch registriert. Als Ruhelänge (L_R) des Muskels wurde die Länge des kontralateralen mit dem Augapfel noch verbundenen Muskels angesehen (vgl. 2.2.2.), die mit dem Okularmikrometer bestimmt wurde.

Abb. 70 zeigt das Ergebnis eines solchen Experiments und weist auf die prinzipielle Ähnlichkeit im Vergleich mit den Verhältnissen beim Säugetier hin (vgl. Abb. 42). Die Ruhedehnungskurve der Froschaugenmuskeln zeigt einen exponentiellen Verlauf. Die Ruhelänge des Muskels (L_R) liegt gewöhnlich an dem Punkt, an dem der exponentielle Anstieg der Kurve beginnt. Die Höhe der Einzelzuckung nimmt mit zunehmender Muskeldehnung bis zu einem Maximum zu und anschließend wieder ab. Die Kontraktionszeit und die Halberschlaffungszeit werden mit zunehmender Muskeldehnung etwas länger. Das Maximum der Einzelzuckung (L_o) liegt bei einem Dehnungsgrad des Muskels von etwa 1,15 x L_R. Auch die bei tetanischer Reizung des Muskels entwickelte Spannung zeigt in diesem Bereich maximale Werte. Dieser Dehnungsgrad wurde im folgenden als Arbeitspunkt für die Untersuchung der kontraktilen Parameter (vgl. 2.2.1.) gewählt. Für den tetanisch gereizten Muskel wird die Längen-Spannungs-Beziehung in analoger Weise wie für den M. obliquus inferior des Kaninchens (vgl. 4.2.1.) annähernd linear. Unterschiede in der Frequenz der Aktivierung führen zu parallelen Verschiebungen der Kurven. Der Verstärkungsfaktor, d.h. die Steilheit der Kurven lag in unseren 5 Versuchen zwischen 0,6 und 0,9 g/mm und war der gleiche für 50 Reize/s und 100 Reize/s.

Die Höhe von Kontrakturen ist in ähnlicher Weise wie die Zuckungs- oder Tetanusspannung abhängig von der Länge des Muskels. In Abb. 71 ist der Anfangsteil der Ruhedehnungskurve eines M. obliquus superior und für zwei verschiedene ACh-Konzentrationen die Abhängigkeit der Kontrakturspannung von der Dehnung des Muskels dargestellt. Es zeigt sich, daß die Kontrakturspannung bei einer Dehnung des Präparates auf das etwa 1,2fache der Ruhelänge ein Maximum aufweist. Die Optimallänge (L_o) ist demnach für Kontrakturen und Einzelzuckungen oder Tetani etwa gleich. Für die durch eine Kontraktur-

lösung stimulierten Muskelfasern ist die Längenspannungsbeziehung ebenfalls annähernd linear und Unterschiede in der Konzentration der Kontraktursubstanz haben auch hier Parallelverschiebungen der Geraden zur Folge. Die Steilheit der Kurven lag in unseren Versuchen mit ACh als Kontraktursubstanz zwischen 0,15 und 0,25 g/mm.

6.3.2. Dynamische Eigenschaften

Die kontraktilen Parameter der äußeren Augenmuskeln des Frosches wurden an 10 Mm. obliqui superiores, 6 Mm. recti superiores und 9 Streifenpräparaten aus dem M. retractor bulbi bestimmt. Zum Vergleich zwischen den Augen- und Skelettmuskeln des Frosches verwendeten wir Skelettmuskelpräparate mit ähnlicher Fasertypenkomposition (s. 6.2.2. und Abb. 66-68), die von den gleichen Tieren gewonnen wurden. Als Referenzpräparate für die okulorotatorischen Muskeln dienten 8 Präparate des M. iliofibularis und für die Retraktoren 7 Mm. sartorii. Alle Muskelpräparate wurden curarisiert und bei direkter massiver Reizung untersucht. In einem Teil der Versuche mit dem M. obliquus superior aber wurden die Muskeln zuerst indirekt gereizt, anschließend curarisiert und direkt erneut gereizt. Dabei fanden wir weder in der Amplitude noch im zeitlichen Ablauf signifikante Unterschiede zwischen direkt oder indirekt ausgelösten Einzelzuckungen.

Parameter der Einzelzuckung: In Abb. 72 (oben) ist eine charakteristische Einzelzuckung eines M. obliquus superior im Vergleich zu der eines M. iliofibularis (Abb. 72 unten) des gleichen Frosches dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, daß der Kontraktionsablauf des okulorotatorischen Muskels erheblich schneller ist als der des Skelettmuskels.

Die Kraftentwicklung der okulorotatorischen Muskeln ist sehr gering. Bei optimaler Einstellung der Länge (L_o) entwickelten die von uns untersuchten Präparate des M. obliquus superior eine Einzelzuckungsspannung von 180 - 350 mg, die des M. rectus superior von 100 - 200 mg. Unter diesen Bedingungen ermittelten wir für die Kontraktionszeit der Mm. obliqui 17 - 20 ms und eine Halberschlaffungszeit von 17 - 23 ms. Die zeitlichen Parameter der Einzelzuckungen der Mm. recti sind mit einer Kontraktionszeit zwischen 14 und 17 ms, und einer Halberschlaffungszeit zwischen 15 und 18 ms

signifikant ($p < 0,05$) kürzer als die der Mm. obliqui (vgl. Tab. 13). Im Vergleich zu den okulorotatorischen Muskeln ist der Ablauf der Einzelzuckung des M. iliofibularis erheblich langsamer ($p < 0,001$); die Kontraktionszeit dieses Muskels schwankte zwischen 29 und 34 ms, die Halberschlaffungszeit zwischen 31 und 38 ms.

Typische Kontraktionskurven des M. retractor bulbi im Vergleich zu denen des M. sartorius bei direkter massiver Reizung sind in Abb. 73 zu sehen. Von den 9 von uns untersuchten Streifenpräparaten wurden 7 aus der Portio posterior und 2 aus der Portio anterior dieses Muskels gewonnen, wobei erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede in den kontraktilen Parametern gefunden werden konnten. Die Kontraktionszeit der Streifenpräparate aus dem M. retractor bulbi des Frosches lag zwischen 23 und 28 ms, als Werte für die Halberschlaffungszeit ermittelten wir 24 - 30 ms. Die Kontraktionszeiten des M. sartorius lagen demgegenüber zwischen 29 und 34 ms und die Halberschlaffungszeiten zwischen 32 und 39 ms. Statistische Berechnungen (vgl. auch Tab. 13) haben gezeigt, daß die zeitlichen Parameter der Einzelzuckung (Kontraktions- und Halberschlaffungszeit) für die Skelettmuskeln (M. iliofibularis und M. sartorius) nicht signifikant voneinander verschieden sind; andererseits aber sind die Kontraktions- und Halberschlaffungszeit des M. retractor bulbi signifikant ($p < 0,01$) langsamer als die der okulorotatorischen Muskeln und signifikant schneller ($p < 0,05$) als die der Skelettmuskeln.

Parameter des Tetanus: Abb. 74 zeigt die unterschiedliche isometrische Spannung eines M. obliquus superior (oben) und eines M. iliofibularis (unten), die bei einer direkten tetanischen Reizung (500 ms Dauer) mit unterschiedlicher Frequenz entwickelt wird. Es ist deutlich zu sehen, daß Summationsphänomene an den okulorotatorischen Muskeln erst bei höheren Reizfrequenzen zu beobachten sind als bei den Skelettmuskeln. Der M. obliquus superior zeigt bis zu einer Reizfrequenz von 15 - 18 Hz nur eine Serie von Einzelzuckungen, diese Frequenzen führen am M. iliofibularis schon zu deutlichen unvollständigen Tetani. Die Verschmelzungsfrequenz ist demzufolge für die Skelettmuskeln deutlich niedriger als für die okulorotatorischen Muskeln und beträgt für den M. iliofibularis durchschnittlich 62 $\pm$ 3 Hz, für den M. obliquus superior 88 $\pm$ 8 Hz und

für den M. rectus superior sogar 118 ± 13 Hz. Diese Differenzen sind statistisch ($p < 0,05$) signifikant. Bei Reizung mit Frequenzen oberhalb der Verschmelzungsfrequenz erhöht sich die isometrische Spannung gewöhnlich noch etwas und die Anstiegssteilheit des Tetanus wird größer. Die auf die Querschnittsfläche des Muskels bezogene Maximalspannung, die der Muskel im glatten Tetanus entwickeln kann, beträgt für den M. obliquus superior 1,3 - 2,2 kg/cm^2 und für den M. rectus superior 1,1 - 1,7 kg/cm^2. Sie ist damit für die okulorotatorischen Muskeln signifikant niedriger ($p < 0,01$) als für die Skelettmuskeln (s. Tab. 13). Das Twitch-Tetanus-Verhältnis der okulorotatorischen Muskeln des Frosches ist ähnlich niedrig wie bei den Säugetieren und beträgt nur etwa 1/2 - 1/4 der für den M. iliofibularis beobachteten Werte.

Die isometrische Spannungsentwicklung eines Muskelstreifens aus dem M. retractor bulbi bei direkter tetanischer Reizung mit unterschiedlichen Frequenzen ist in Abb. 75 (oben) dargestellt. Abb. 75 (unten) zeigt im Vergleich dazu das Verhalten des M. sartorius vom gleichen Tier. Es ist zu sehen, daß die Unterschiede zwischen diesen Muskeln nicht so ausgeprägt sind, wie diejenigen, die zwischen den okulorotatorischen und den Skelettmuskeln bestehen. Die Daten, die für den M. retractor bulbi ermittelt wurden, nehmen in ähnlicher Weise, wie es oben für die Parameter der Einzelzuckung dargestellt wurde, eine Mittelstellung zwischen denen der okulorotatorischen und denen der Skelettmuskeln ein. Die Verschmelzungsfrequenz für die Fasern des M. retractor bulbi sind signifikant niedriger ($p < 0,05$) als für die der okulorotatorischen Muskeln aber höher ($p < 0,05$) als für die des M. sartorius. Die auf die Querschnittsfläche bezogene Maximalkraft, die vom M. retractor bulbi im glatten Tetanus entwickelt wird, beträgt zwischen 1,6 und 2,4 kg/cm^2 und ist höher ($p < 0,05$) als die der okulorotatorischen, aber niedriger als die der Skelettmuskeln (Tab. 13). Das mittlere Twitch-Tetanus-Verhältnis des M. retractor bulbi ist größer als das der okulorotatorischen Muskeln, aber kleiner als für die Skelettmuskeln ($p < 0,05$).

Ermüdbarkeit: Abb. 76 illustriert, daß die okulorotatorischen Muskeln des Frosches im Vergleich zu den Skelettmuskeln dieses Tieres eine erheblich geringere Ermüdbarkeit besitzen. Während einer 5 Sekunden dauernden durch Reizung mit Verschmelzungsfrequenz aus-

gelösten tetanischen Kontraktion fällt die Spannung kontinuierlich ab. Dieser Abfall ist jedoch bei den okulorotatorischen Muskeln sehr gering, so daß am Ende einer derartigen Reizung die Terminalspannung noch 50 - 70% der Initialspannung beträgt. Beim M. iliofibularis dagegen liegt der entsprechende Wert der Terminalspannung zwischen 20 und 40%. Diese Differenzen sind statistisch signifikant ($p < 0,01$). Offenbar gibt es Unterschiede in der Ermüdbarkeit zwischen den verschiedenen Augenmuskeln des Frosches; so war in unseren Experimenten der M. rectus superior ermüdbarer ($p < 0,05$) als der M. obliquus superior. Die höhere Ermüdbarkeit der Skelett- gegenüber den okulorotatorischen Muskeln ist auch in Abb. 74 und 75 zu sehen. Die Spannung des glatten Tetanus beginnt beim M. iliofibularis und noch stärker beim M. sartorius bereits innerhalb der ersten 500 ms abzusinken, nicht dagegen die Spannung des M. obliquus superior.

Die Ermüdbarkeit der Muskelfasern des M. retractor bulbi wurde in analoger Weise geprüft und mit der des M. sartorius verglichen; Abb. 77 zeigt das Ergebnis eines charakteristischen Experiments. Der M. retractor bulbi ermüdet signifikant ($p < 0,05$) schneller als die okulorotatorischen Muskeln, aber weniger rasch als die Skelettmuskeln (Tab. 13). Nach einer 5 s dauernden Reizung mit Verschmelzungsfrequenz zeigt der phasische M. retractor bulbi noch etwa 30 - 45% der Initialspannung, der ebenfalls rein phasische M. sartorius dagegen nur noch 15 - 25%. Erwähnt werden muß noch, daß sich die einzelnen Skelettmuskeln des Frosches in ihrer Ermüdbarkeit signifikant unterscheiden. In unseren Versuchen war die Ermüdbarkeit des phasischen M. sartorius ausgeprägter ($p < 0,05$) als die eines Muskels mit Tonusbündel, des M. iliofibularis (Tab. 13).

Einfluß wiederholter Reizung: An allen von uns untersuchten Froschmuskeln beobachteten wir das Phänomen der posttetanischen Potenzierung. Das Ausmaß dieser Potenzierung war aber für die einzelnen Präparate sehr verschieden. Als günstige Reizkombination, bei der die Unterschiede zwischen den untersuchten Präparaten besonders groß waren, erwies sich für curarisierte, direkt gereizte Froschmuskeln eine Reizung mit Verschmelzungsfrequenz von 1 s Dauer. Nach einer derartigen Reizung ist die Kontraktionsamplitude der okulorotatorischen Muskeln im Mittel etwa 1,6fach (Bereich 1,4 - 2,0fach)

höher als die einer vor dem Tetanus registrierten Kontrollzuckung. Diese Steigerung dauert einige Minuten an, wobei sich ihr Ausmaß exponentiell vermindert, normale Werte werden nach etwa 3 - 5 Minuten wieder erreicht. Unter den gleichen Bedingungen ist die posttetanische Potenzierung am M. iliofibularis signifikant ($p < 0,05$) geringer ausgeprägt (Steigerung der Kontraktionsamplitude auf das 1,2 - 1,4fache). Das Ausmaß der posttetanischen Potenzierung, das für den M. retractor bulbi zu beobachten ist, ist geringer als das der okulorotatorischen aber höher als das der Skelettmuskeln. Wir fanden bei diesen Muskeln nach dem Tetanus eine Steigerung der Kontraktionsamplitude auf etwa das 1,4fache (Bereich: 1,3 - 1,6fach). In Abb. 78 ist das Ergebnis eines typischen Versuchs dargestellt.

6.3.3. Mechanische Schwelle - K^+-Kontrakturen

Die mechanische Schwelle der Muskelfasern in den verschiedenen Froschmuskeln wurde durch Applikation von Ringerlösungen mit einem erhöhten Gehalt an K^+-Ionen untersucht (vgl. 2.2.1. und 4.2.3.). Ein schneller Austausch der normalen Ringerlösung gegen eine Ringerlösung mit erhöhtem K^+-Gehalt führte bei allen geprüften Präparaten zu einer schnellen Spannungsentwicklung (Kaliumkontraktur), die in normaler Ringerlösung vollständig reversibel war. Die Höhe der entwickelten Spannung ist in einem gewissen Bereich abhängig von der K^+-Konzentration in der Ringerlösung. Die von uns untersuchten Präparate lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Zur ersten Gruppe gehören die Froschmuskeln, die tonische Muskelfasern enthalten (vgl. 6.2.2.), die okulorotatorischen Muskeln (Mm. obliquus et rectus superior) und die Skelettmuskeln mit Tonusbündel (M. iliofibularis); zur zweiten Gruppe dagegen gehören die rein phasischen Froschmuskeln (M. retractor bulbi et M. sartorius).

Für die erste Gruppe von Präparaten liegt die mechanische Schwelle des Ganzmuskelpräparates zwischen 15 und 17,5 mM K^+ in der Ringerlösung, und die von den Muskeln entwickelte Spannung steigt kontinuierlich bis zu einer K^+-Konzentration von 50 - 75 mM (Abb. 79). Eine weitere Erhöhung der K^+-Konzentration steigert die Höhe der Kontraktur nicht mehr. Das typische Bild einer K^+-Kontraktur im schwellennahen Bereich ist in Abb. 79 (oben) zu sehen. Niedrige

K^+-Konzentrationen (15 - 25 mM) bewirken eine Spannungsentwicklung, die für die gesamte Zeit der K^+-Wirkung aufrecht erhalten wird. Bei höheren K^+-Konzentrationen beobachtet man dagegen eine langsame Abnahme der Kontrakturspannung auf ein Plateau, und dieses Plateau ist niedriger bei höheren K^+-Konzentrationen.

Die Empfindlichkeit der Muskelpräparate gegenüber einer Applikation von Ringerlösungen mit erhöhtem K^+-Gehalt ist abhängig von der Konzentration der Kalziumionen in der Badflüssigkeit. Eine Erniedrigung des Ca^{++}-Gehaltes der Ringerlösung führt zu einer Senkung der mechanischen Schwelle; die Beziehung zwischen der extrazellulären K^+-Konzentration und der Gipfelspannung der Kontraktur wird zu niedrigeren K^+-Konzentrationen verschoben (Abb. 79). Eine Erhöhung des Ca^{++}-Gehaltes in der Ringerlösung hat den entgegengesetzten Effekt. Das Aussehen der Kontraktur wird durch eine Erhöhung oder Erniedrigung der extrazellulären Ca^{++}-Konzentration jedoch nicht verändert.

Bezüglich des Zeitverlaufes der K^+-Kontraktur, der mechanischen Schwelle und der Verschiebung der mechanischen Schwelle durch Kalziumionen, gibt es zwischen den untersuchten okulorotatorischen und den Skelettmuskeln (M. iliofibularis) des Frosches keinerlei auffallenden Unterschiede.

Für die zweite Gruppe von Präparaten liegt die mechanische Schwelle signifikant ($p < 0,05$) höher als für Präparate der ersten Gruppe. Sie liegt für Streifenpräparate des M. retractor bulbi zwischen 20 und 25 mM K^+ in der Ringerlösung. Die Beziehung zwischen der Kontrakturspannung und der K^+-Konzentration in der Badlösung ist ähnlich wie sie für die okulorotatorischen Muskeln beschrieben wurde, aber die Kurve ist insgesamt in Richtung der höheren K^+-Konzentrationen verschoben (Abb. 80). In Abb. 80 (rechts) ist weiterhin das typische Aussehen einer K^+-Kontraktur zu sehen. Unmittelbar nach der Applikation der K^+-reichen Ringerlösung kommt es zu einer raschen Spannungsentwicklung bis zu einem Maximum, und noch unter der Einwirkung der Kontrakturlösung erschlafft das Präparat vollständig. Die Geschwindigkeit dieser Erschlaffung wird mit zunehmender K^+-Konzentration größer, aber auch bei schwellennahen K^+-Konzentrationen erschlafft der Muskel ohne Zugabe von normaler Ringerlösung vollständig. Aufrecht erhaltene Kontrakturen, wie sie für die okulorotatorischen Muskeln charakteristisch sind,

wurden niemals beobachtet.

Im Zeitverlauf der K^+-Kontraktur und in der mechanischen Schwelle besteht zwischen dem M. retractor bulbi und dem M. sartorius des Frosches kein Unterschied.

6.4. Pharmakologische Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln des Frosches im Vergleich zu den Skelettmuskeln dieses Tieres

Seit RIESER und NEUSCHLOSZ (1921) gibt es über die pharmakologischen Eigenschaften der Froschmuskulatur ein nahezu unübersehbares Schrifttum (zusammenfassende Darstellungen finden sich bei RIESER, 1949 und RIKER und OKAMOTO, 1969). SOMMERKAMP (1928) war der erste, der beschrieb, daß einzelne Skelettmuskeln oder -muskelteile des Frosches sich pharmakologisch unterscheiden lassen. Besonders auffällig ist die verschiedenartige mechanische Reaktion der Muskeln auf eine Applikation von depolarisierenden Stoffen wie ACh. Als Ursache dieses unterschiedlichen Verhaltens wird heute übereinstimmend das Vorkommen differenter Muskelfasertypen in der Froschmuskulatur (Einteilung der Typen s. 6.2.2.) angesehen. Während die tonischen Muskelfasern auf eine Applikation von ACh mit einer langdauernden Verkürzung (Kontraktur) reagieren, zeigen mitochondrienreiche phasische Fasern nur eine kurzzeitige vorübergehende und mitochondrienarme phasische Fasern keine mechanische Reaktion auf ACh. Die pharmakologische Reaktion eines Muskels hängt damit wesentlich von den in ihm enthaltenen Muskelfasertypen ab (ASMUSSEN und KIESSLING, 1970).

Nachdem in 6.2.2. einerseits gezeigt wurde, daß die Augenmuskeln der Anuren weitgehend die gleichen Muskelfasertypen enthalten wie die Skelettmuskeln dieser Tiere, andererseits sich aber in ihren kontraktilen Parameters erheblich anders verhalten (vgl. 6.3.2.), soll hier geprüft werden, ob sich die Augen- und Skelettmuskeln des Frosches pharmakologisch unterscheiden. Derartige Unterschiede sind bei Säugetieren nachgewiesen (vgl. 5.1.).

Die ACh-Kontraktur und ihre Beeinflußbarkeit: Zusatz von ACh zur umströmenden Badlösung bewirkt am M. obliquus superior des Frosches eine rasch einsetzende Spannungsentwicklung (Abb. 81 zeigt typische Beispiele). Dabei wird, einen schnellen Lösungswechsel vorausgesetzt, der Gipfel der Kontraktur nach etwa einer Minute erreicht

und dann für die gesamte Zeit der ACh-Gabe aufrecht erhalten. Nur bei hohen ACh-Dosen (5×10^{-2} mM/l, Abb. 81 C) kommt es zu einem langsamen Absinken der Kontrakturspannung noch während der ACh-Gabe. Absetzen der ACh-Lösung und Umströmen des Präparates mit normaler Ringerlösung führt zu einer raschen Erschlaffung. Die Größe dieser mechanischen Reaktion ist von der verwendeten ACh-Konzentration abhängig, die Dosis-Wirkungskurve zeigt einen S-förmigen Verlauf (Abb. 82). Die Schwelle liegt gewöhnlich in einem Bereich von 5×10^{-4} - 5×10^{-3} mM/l und damit fast eine Zehnerpotenz niedriger als beim M. obliquus inferior des Kaninchens (vgl. 5.2.).

Zusatz von die Cholinesterase blockierenden Pharmaka führt zu einer Steigerung der Empfindlichkeit des Präparates gegenüber ACh (Abb. 81 B). Physostigmin in Konzentrationen von $2,5 \times 10^{-3}$ mM/l verschiebt die Dosis-Wirkungskurve für ACh nach links (Abb. 82). Die ACh-Schwelle liegt dann bei 5×10^{-5} - 5×10^{-4} mM/l. Dieser Schwellenbereich entspricht ziemlich genau dem, der auch für den M. obliquus inferior des Kaninchens nach vollständiger Blockierung der ACh-Esterase mit Physostigmin oder Prostigmin erreicht wird. Die Erniedrigung der Schwelle und die Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve nach links sind für die okulorotatorischen Muskeln des Frosches geringer, als wir sie bei entsprechenden Säugetiermuskeln (vgl. Abb. 82 und 60) gefunden haben. Dies und die an sich schon große ACh-Empfindlichkeit der unbehandelten Augenmuskeln (s.o.) lassen den Schluß zu, daß die okulorotatorischen Augenmuskeln des Kaninchens reicher an ACh spaltenden Fermenten sind als die des Frosches. Das charakteristische Aussehen der ACh-Kontraktur der okulorotatorischen Muskeln des Frosches wird durch den Zusatz von ACh-Esterasehemmstoffen kaum verändert (Abb. 81 B), die Erschlaffungsphase ist gelegentlich gering verlängert. Hohe Dosen Physostigmin ($>$ 0,05 mM/l) bewirken am M. obliquus superior langsam ansteigende und meist irreversible Kontrakturen (Schädigungskontrakturen).

D-Tubocurarin hat auf die ACh-Kontraktur einen depressiven Effekt (Abb. 81 D). Die Dosis-Wirkungskurve für ACh wird je nach der verwendeten Curaredosis mehr oder weniger weit nach rechts verschoben; 9×10^{-3} mM/l d-Tubocurarin, eine Dosis, die die indirekte Erregbarkeit des Muskels völlig aufhebt, verschiebt die Schwelle für

die ACh-Kontraktur in einen Bereich von 0,05 - 0,5 mM/l (Abb. 82). Das typische Aussehen der Kontraktur wird nicht verändert. Zugabe von Physostigmin hebt die Wirkung von d-Tubocurarin teilweise oder vollständig auf; in ähnlicher Weise wird die durch d-Tubocurarin verminderte oder aufgehobene indirekte Erregbarkeit des Präparates durch Applikation von Physostigmin teilweise oder vollständig wieder hergestellt; die direkte Erregbarkeit des Präparates wird bei den untersuchten Konzentrationen weder durch d-Tubocurarin noch durch Physostigmin beeinflußt.

Ein Vergleich der ACh-Wirkung auf die okulorotatorischen Muskeln mit der auf den M. iliofibularis der gleichen Frösche zeigt, daß sich im Aussehen der Kontraktur, in der Schwellenempfindlichkeit und im Verlauf der Dosis-Wirkungskurve keine Differenzen finden lassen (vgl. Abb. 86). Unterschiede bestehen lediglich in der entwickelten Spannung, was bei der unterschiedlichen Größe der Präparate auch nicht verwunderlich ist. Auch die Verschiebungen der Dosis-Wirkungskurve für ACh unter dem Einfluß von Physostigmin oder von d-Tubocurarin sind für beide Präparate von identischem Ausmaß. Es ist demnach anzunehmen, daß zwischen den okulorotatorischen Muskeln und den Skelettmuskeln des Frosches, die tonische Muskelfasern in Tonusbündeln enthalten, keine Unterschiede in der Aktivität oder im Gehalt an ACh-Esterase bestehen, und daß eine besondere Empfindlichkeit der Augenmuskeln gegenüber Curare nicht besteht.

Depolarisierende Pharmaka rufen auch an Streifenpräparaten des M. retractor bulbi Kontrakturen hervor. Genauer untersucht wurde von uns die Wirkung von ACh. Ein Austausch der normalen Badlösung gegen eine Ringerlösung mit ACh (in Konzentrationen über 0,01 mM) bewirkt am M. retractor bulbi eine sehr rasch vorübergehende Spannungsentwicklung. Dabei steigt die Muskelspannung unmittelbar nach der Applikation der ACh-haltigen Lösung steil an, erreicht ein Maximum und anschließend erschlafft das Muskelpräparat sofort noch unter dem Einfluß der Kontrakturlösung. In Abb. 83 (rechts) ist eine solche typische ACh-Kontraktur abgebildet. Aufrechterhaltene Kontrakturen, wie sie für die okulorotatorischen oder die Skelettmuskeln mit Tonusbündel (s.o.) charakteristisch sind, wurden an den Streifenpräparaten des M. retractor bulbi niemals beobachtet. Die Empfindlichkeit der Muskelfasern solcher Präparate

gegenüber ACh ist erheblich geringer als für die okulorotatorischen Muskeln, die Schwellenkonzentration für die Auslösung der ACh-Kontraktur liegt in einem Bereich von 0,01 - 0,1 mM ACh. Abb. 83 zeigt den typischen Verlauf der Dosis-Wirkungskurve eines Retraktor-Präparates für ACh. Die Empfindlichkeit des M. retractor bulbi gegenüber ACh wird durch Physostigmin gesteigert, durch d-Tubocurarin dagegen vermindert oder aufgehoben.

Die kontraktilen Antworten des M. sartorius des Frosches auf eine Applikation von ACh sind bezüglich der Form der Kontraktur, der Schwellendosis, des Verlaufes der Dosis-Wirkungskurve und deren Beeinflußbarkeit durch Physostigmin und d-Tubocurarin mit denen des M. retractor bulbi der gleichen Tiere identisch.

Kontrakturen durch andere Pharmaka: Auf eine Applikation von SCh, Cholin oder Koffein reagieren die Augenmuskeln in ähnlicher Weise mit reversiblen Kontrakturen wie auf die Gabe von ACh.

Das typische Aussehen einer Kontraktur des M. obliquus superior auf Applikation von SCh zeigt Abb. 84. Ähnlich wie die ACh-Kontraktur wird die SCh-Kontraktur über die gesamte Zeit, die das Pharmakon wirkt, aufrecht erhalten, allerdings ist die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung geringer, der Gipfel der Kontraktur wird erst nach etwa 2 - 2,5 Minuten erreicht; auch die Geschwindigkeit der Erschlaffung ist geringer als nach ACh-Wirkung. Die Dosis-Wirkungskurve für SCh ist S-förmig und regelmäßig steiler als die für ACh. Die Schwelle liegt gewöhnlich in einem Bereich von 2×10^{-4} - 2×10^{-3} mM/l (Abb. 85). Niedrige Dosen SCh rufen zwar Kontrakturen hervor, haben aber keinen deutlichen Einfluß auf die Höhe der indirekt ausgelösten Einzelzuckung; hohe Dosen von SCh ($> 10^{-2}$ mM/l) führen dann bei höheren Kontrakturen zu einer deutlichen Verminderung oder zum Aufheben der indirekten Erregbarkeit.

Cholinapplikation bewirkt an den okulorotatorischen Muskeln des Frosches Kontrakturen, die in ihrem Aussehen und Zeitgang denen nach Gabe von SCh ähnlich sind (Abb. 85). Allerdings ist die Empfindlichkeit des Präparates für Cholin sehr viel geringer als für SCh oder ACh; die Schwelle liegt regelmäßig in einem Bereich von 0,1 - 1,0 mM/l (Abb. 85).

Die typische Koffeinkontraktur eines M. obliquus inferior des Frosches ist ebenfalls in Abb. 84 dargestellt. Charakteristische Unterschiede zu den bisher besprochenen Kontrakturen bestehen in dem verzögerten Anstieg, die Zeit bis zum Gipfel der Kontraktur kann bis zu 10 Minuten betragen; weiterhin wird die Kontrakturspannung nicht über die gesamte Einwirkungszeit des Koffeins aufrecht erhalten und die Erschlaffung des Präparates ist auch nach dem Absetzen der Substanz stark verlängert. Die Schwelle für die Koffeinkontraktur liegt zwischen 0,5 und 1,0 mM/l. Konzentrationen von mehr als 50 mM/l führen zu irreversiblen Kontrakturen, gelegentlich tritt dann auch ein zweiter Gipfel auf.

Der M. iliofibularis reagiert auf SCh, Cholin und Koffein in der gleichen Weise, wie wir es für den M. obliquus superior beschrieben haben. Weder im Aussehen der Kontrakturen noch in der Empfindlichkeit der Präparate oder im Verlauf der Dosis-Wirkungskurve (Abb. 86) finden sich signifikante Unterschiede.

Einfluß sympathikomimetischer Amine: Ringerlösungen mit einem Zusatz von Adrenalin oder Noradrenalin in Konzentrationen bis zu 0,6 mM/l lösten in unseren Versuchen weder an den Augen- noch an den Skelettmuskeln Kontrakturen aus. Auch das Aussehen und die Amplitude der Kontrakturen durch ACh, SCh, Cholin oder erhöhte extrazelluläre K^+-Konzentration werden nicht signifikant beeinflußt. Die Amplituden der durch indirekte Reizung ausgelösten Einzelzuckungen wurden durch Adrenalin (0,55 mM/l) in einem Teil der Versuche geringfügig gesteigert, aber diese Veränderungen waren nicht statistisch zu sichern. Auf die Amplitude und den zeitlichen Ablauf durch direkte Reizung ausgelöster Einzelzuckungen und Tetani hatten Adrenalin und Noradrenalin keine Wirkung. Es besteht nach unseren Versuchen kein Grund für die Annahme adrenerger Rezeptoren in der okulorotatorischen oder der Skelettmuskulatur des Frosches.

7. Veränderungen des M. obliquus inferior des Kaninchens nach Denervation

7.1. Morphologische Eigenschaften des denervierten M. obliquus inferior

7.1.1. Makroskopische Veränderungen des Muskels

Als Folge einer Denervation in unmittelbarer Nähe des Muskels, wie sie in Abschnitt 2.4. geschildert wurde, sind am M. obliquus inferior des Kaninchens bereits nach einer Woche deutliche makroskopische Veränderungen nachweisbar. Diese bestehen gegenüber dem kontralateralen Präparat, dessen Aussehen im Vergleich mit anderen normalen Augenmuskeln unverändert ist, vornehmlich im farblichen Aussehen - der denervierte Muskel weist eine blassere Färbung auf als der innervierte Muskel - und in der Größe des Muskels. Als Folge der Denervierung beobachteten wir am M. obliquus inferior eine sich über einige Wochen fortschreitend entwickelnde Zunahme der Muskelmasse (Abb. 87), wobei der Muskel eine eigentümlich steife Konsistenz (s. auch 7.2.1.) bekommt.

Das Gewicht normaler Muskelpräparate des M. obliquus inferior des Kaninchens ermittelten wir mit 92 $\pm$ 15 mg. Innerhalb der ersten Woche nach der Denervation beobachteten wir gewöhnlich eine leichte Gewichtszunahme der Muskeln, die aber gegenüber den kontralateralen Präparaten nicht statistisch zu sichern war. Signifikant ($p < 0{,}05$) werden aber die Gewichtsdifferenzen zwischen denervierten und innervierten Muskeln im Verlauf der zweiten Woche. Das Gewicht zwei Wochen denervierter Muskeln beträgt 124 $\pm$ 19 mg. Diese Erscheinungen werden mit zunehmender Denervationsdauer deutlicher - das Muskelgewicht ist vier Wochen nach der Denervation auf 140 $\pm$ 20 mg angestiegen - und erreicht sein Maximum nach etwa sechs Wochen. Zu dieser Zeit beträgt das Gewicht der denervierten Muskeln 172 $\pm$ 36 mg und ist damit etwa 1,5 - 2 mal so groß wie das der kontralateralen Kontrollpräparate. In späteren Denervationsstadien (bis zu 3 Monaten nach der denervierenden Operation) ändert sich dieses Bild kaum noch, die Hypertrophie der denervierten Muskeln ist regelmäßig vorhanden, mal etwas mehr mal etwas weniger stark ausgeprägt. Die zeitliche Entwicklung der Denervationshypertrophie ist in Abb. 88 anhand der Veränderungen der Querschnittsfläche des Muskels

wie wir sie aus dem Gewicht und der Länge des Muskels schätzungsweise berechneten (vgl. 2.2.1.), dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, daß die Querschnittsfläche in der ersten Woche nach der Denervation praktisch unverändert ist, in der zweiten und dritten Woche deutlich zunimmt und in der fünften bis siebenten Woche ein Maximum erreicht, welches dann aufrecht erhalten wird. Als Folge der Denervation wird die Querschnittsfläche nahezu verdoppelt.

7.1.2. Veränderungen an den einzelnen Muskelfasertypen

Die Denervierung führt zu erheblichen Veränderungen im histochemischen Bild des Muskels. Besonders deutlich zeigt sich dies beim Nachweis der mitochondrial gebundenen Fermente z.B. der SDH. Bereits eine Woche nach der Denervation haben alle Muskelfasern eine verminderte SDH-Aktivität; das betrifft insbesondere die Fasern der Orbitalregion (Typ 1 und 2, vgl. 3.4.2.), so daß in fortgeschrittenen Denervationsstadien diese Region nicht mehr durch die für normale Muskeln typische, sehr intensive Reaktion auffällt (vgl. Abb. 87a, b sowie 22a und 89a). Aber auch die Fasern der Orbitalregion (Typ 4 - 6, vgl. 3.4.2.) zeigen eine im Laufe der Denervation zunehmende Verminderung der SDH-Aktivität. Die Intensität der Sudan-Schwarz B-Färbung verhält sich ähnlich wie die der SDH: mit zunehmender Denervationsdauer vermindert sich ihre Intensität. Dies führt dazu, daß in späten Denervationsstadien (etwa drei Monate nach der Operation) die Differenzierung der einzelnen Muskelfasertypen schwierig oder gar unmöglich werden kann. Demgegenüber wird der Ausfall der ATPase-Reaktion durch die Denervierung kaum beeinflußt (vgl. Abb. 22b und 89b).

In den späten Denervationsstadien ist deshalb das Verhalten der tonischen Muskelfasern (Typ 2 und 6) aufgrund ihrer sehr verschiedenen Lage im Muskel und ihrer geringen ATPase-Aktivität noch gut zu beurteilen, schwer wird dagegen besonders die weitere Differenzierung der phasischen Fasertypen der Globalregion, die sich besonders aufgrund ihres Mitochondrienreichtums und demzufolge in histochemischen Nachweisreaktionen mitochondrienreicher Enzyme unterscheiden. Dieses und die mit längerer Denervationsdauer zunehmende Wahrscheinlichkeit einer Reinnervation, die wir in unseren Präparaten allerdings nie beobachtet haben, führten dazu, den Un-

tersuchungszeitraum post denervationem auf drei Monate zu begrenzen.

Im Vordergrund der durch die Denervierung bedingten Wandlungen stehen beim M. obliquus inferior des Kaninchens die sich ändernden Kaliber der einzelnen Muskelfasertypen, deren zeitlicher Verlauf in Abb. 90 graphisch dargestellt ist. Eine Woche nach der Operation sind die ersten deutlichen Veränderungen erkennbar und zwar besonders an den beiden Fasertypen der Orbitalregion. Beide Fasertypen (1, 2) zeigen eine signifikante ($p < 0,05$) Hypertrophie, die bei den Fasern vom Typ 2 ausgeprägter ist. In der Globalregion finden sich bei den Fasern vom Typ 4 - 6 vergleichsweise geringgradige Veränderungen. Die dicken mitochondrienarmen Fasern (Typ 3) zeigen den Beginn einer Atrophie ($p < 0,05$). In den folgenden Wochen werden diese Erscheinungen ausgeprägter: Die Fasertypen 1 und 2 nehmen weiter an Dicke zu ($p < 0,01$), die Fasern vom Typ 3 atrophieren zunehmend ($p < 0,01$). Nach 3 Wochen findet man auch bei den Fasern vom Typ 5 eine deutliche ($p < 0,01$) Zunahme des Durchmessers, und weniger ausgeprägt ($p < 0,05$) hypertrophieren auch die Fasern vom Typ 6. Nur die Fasern des Typs 4 zeigen noch annähernd normale Kaliberverhältnisse mit leichter Tendenz zur Atrophie. Eine genauere Untersuchung zeigt, daß die Häufigkeitsverteilung der Faserdurchmesser dieses Typs eine breitere Basis hat als normalerweise (Abb. 91). Die Fasern, die in dieser Kategorie zusammengefaßt sind, weisen also teilweise eine Hypertrophie und teilweise eine Atrophie auf, der mittlere Durchmesser bleibt dadurch annähernd normal. Dieses Verhalten wird verständlicher, wenn man berücksichtigt, daß der intermediäre Fasertyp 4 eine Mittelstellung zwischen den Fasern vom Typ 3 (Atrophie) und denen vom Typ 5 (Hypertrophie) einnimmt (vgl. 3.4.2.).

Von den hier beschriebenen Veränderungen sind besonders in der Globalregion die einzelnen Muskelfaszikel nicht ganz gleichmäßig betroffen. Während in einzelnen Faszikeln die Muskelfasern stark im Sinne einer Hypertrophie oder Atrophie verändert sind, finden sich in der Nachbarschaft Faszikel, in denen diese Veränderungen von geringerem Ausmaß sind.

4 - 6 Wochen nach der Operation zeigen sich die angeführten Veränderungen in ausgeprägter Form. Die Orbitalregion ist gegenüber der Kontrolle stark vergrößert (Abb. 87). Die Fasern vom Typ 1 weisen eine Kalibervergrößerung auf das etwa 1,5fache auf; noch stärker hypertrophieren die Fasern vom Typ 2, deren Durchmesser sich fast verdoppelt hat (Abb. 89, 90). In der Globalregion findet man eine Atrophie der Fasern vom Typ 3 auf etwa die Hälfte ihres normalen Kalibers. Die Fasern vom Typ 5 dagegen zeigen eine deutliche Hypertrophie, sie vergrößern sich auf etwa das 1,3fache des Normalen (Abb. 89, 90). Durch solche Kaliberverschiebungen kommt es zu einer Umkehr des gewohnten histochemischen Bildes. Während normalerweise eine inverse Korrelation zwischen dem Durchmesser und der SDH-Aktivität (bei den Typen 3 bis 5) besteht, erscheint im denervierten Muskel bei insgesamt schwächerem Reaktionsausfall eine direkte Korrelation zwischen Kaliber und SDH-Aktivität (vgl. Abb. 22c mit 89c). Die Fasern vom Typ 6 zeigen nur geringere Veränderungen; ihr Faserdurchmesser nimmt um etwa 10% zu (Abb. 89, 90).

Die späteren Denervationsveränderungen (8 bis 12 Wochen nach der Operation) lassen sich wie folgt beschreiben. Die Fasern der Orbitalregion (Typ 1 und 2) bleiben weiterhin hypertrophiert, wobei ihr Kaliber allerdings wieder etwas geringer wird (Abb. 90). In der Globalregion ändern die Fasern des Typs 3 ihr Kaliber kaum noch, ihr Durchmesser beträgt etwa die Hälfte des Normalwertes. Dagegen findet man später als 50 Tage nach der denervierenden Operation eine zunehmende Kaliberabnahme der hypertrophierten Fasern vom Typ 5 auf etwa 70% des Kontrollwertes. Zur gleichen Zeit tritt nun auch eine deutliche ($p < 0,01$) Atrophie der Fasern vom Typ 4 auf (Abb. 90). Die Fasern vom Typ 6 bleiben leicht hypertrophiert. Im Diagramm Abb. 90 liegt der mittlere Durchmesser der Muskelfasern von Typ 6 ziemlich konstant bei 110% des Kontrollwertes. Durch dieses Verhalten - Atrophie aller übrigen Fasern mit Ausnahme der bradytrophen Fasern vom Typ 6 - entsteht im histochemischen Bild der Globalregion der Eindruck eines Überwiegens dieser Fasern (Abb. 92). In den späteren Denervationsstadien beobachtet man außerdem eine Zunahme des interfaszikulären Bindegewebes, so daß die einzelnen Muskelfaserbündel weiter auseinanderrücken (Abb. 92).

Während der Hypertrophie treten typische Konfigurationsänderungen, die an normalen Augenmuskeln nur selten oder gar nicht beobachtet werden können, gehäuft auf. Sich spaltende Muskelfasern (Abb. 93a-c), Satellitenzellen verschiedener Größe (Abb. 89a, b; 93a, d) und Fasern mit einem schießscheibenähnlichen Querschnitt (Target-cells - Abb. 89a-d) finden sich zwar in beiden Muskelregionen aller untersuchten denervierten Muskeln, die Orbitalregion ist aber besonders reich an derartigen Gebilden (besonders Satellitenzellen).

Die Faserspaltungen sind charakterisiert durch eine Unterteilung des gesamten Faserquerschnittes in eine Vielzahl von Bruchstücken, so daß der Eindruck einer der Länge nach gespaltenen erwachsenen Muskelfaser entsteht (Abb. 93b, c); teilweise geht diese Aufsplitterung der Fasern sehr weit, so daß man eher von einem scholligen Zerfall sprechen möchte (Abb. 93a). Satellitenzellen sind runde oder ovale Myoplasmateile, die unmittelbar einer erwachsenen Muskelfaser, die an dieser Stelle gewöhnlich eine konkave Bucht aufweist, anliegen und von ihr durch einen schmalen Spalt getrennt sind. Die bei der Spaltung entstehenden Fasern und die Satellitenzellen weisen immer eine Hohe ATPase-Aktivität auf, auch wenn sie an eine Faser mit schwacher ATPase-Reaktion angrenzen (Abb. 93d, drei Fasern haben Satellitenzellen). Muskelfasern mit einer zentralen Aufhellung ähnlich einer Zielscheibe werden in denervierten Muskeln häufig gefunden; besonders bei den Fasern vom Typ 6 (Abb. 89c, d).

Faserlängsspaltungen und Satellitenzellen sind Phänomene, die regelmäßig bei wachsenden oder auch regenerierenden quergestreiften Muskeln zu beobachten sind (vgl. 3.3.1.). Sie stellen offenbar Mechanismen zur Neubildung von Muskelfasern dar. Daraus ergibt sich die Frage, ob die langdauernde Massenzunahme der denervierten Augenmuskeln nur durch das Dickerwerden der Muskelfasern (Hypertrophie der Muskelfasern besonders der Orbitalregion) zustande kommt, oder ob auch eine Zunahme der Zellzahl (Hyperplasie) an diesem Vorgang beteiligt ist. In einigen Präparaten wurde deshalb die Anzahl der Muskelfasern in den beiden Muskelregionen näherungsweise (vgl. 2.1.) bestimmt (Tab. 14). Dabei zeigte sich, wenn man berücksichtigt, daß Seitendifferenzen in der Muskelfaserzahl von bis zu 15 oder 20% normalerweise vorliegen können (vgl. 3.2.), daß in den ersten vier Wochen nach der Denervation die Anzahl der reifen

Muskelfasern in den denervierten Muskeln sich kaum von denen in den normalen kontralateralen Muskeln unterscheidet. In späteren Denervationsstadien nimmt dagegen die Anzahl der Muskelfasern in der Orbitalregion stark zu - sie steigt auf das etwa anderthalbfache - während die der Globalregion praktisch unverändert bleibt (Tab. 14).

Die Hyperplasie, die wahrscheinlich beide Muskelfasertypen der Orbitalregion betrifft, illustriert auch Abb. 94. Es ist zu erkennen, daß einzelne "Mutterfasern" in zwei bis vier "Tochterfasern" gespalten wurden, die sich bereits zu einer stattlichen Größe - sie haben ein größeres Kaliber als die Muskelfasern der Orbitalregion normaler Muskeln - ausgewachsen haben. Durch die Zusammenlagerung der "Tochterzellen" ist die ehemalige "Mutterzelle" noch zu ahnen. In Abb. 90 ist zu sehen, daß das Faserkaliber der Muskelfasertypen 1 und 2 nach der Denervation des M. obliquus inferior zunächst recht regelmäßig ansteigt, dann zwischen dem 30. und 50. Tag post denervationem stagniert oder sogar wieder abnimmt und später erneut wieder ansteigt. Diese Inkonstanz im mittleren Muskelfaserkaliber erklärt sich wohl auch durch die Hyperplasie, denn die Spaltung einer "Mutterfaser" hat zwei oder mehr "Tochterfasern", deren Kaliber geringer ist, zur Folge, so daß bei gehäuften Faserspaltungen der mittlere Faserdurchmesser zunächst abnimmt, um dann bei erneutem Wachstum der "Tochterfasern" wieder anzusteigen.

Aus den geschilderten Befunden folgt, daß der Gewichtsanstieg und die Zunahme der Querschnittsfläche (vgl. 7.1.1.) des M. obliquus inferior des Kaninchens, die in den ersten Wochen nach der Denervation zu verzeichnen ist, im wesentlichen durch eine Hypertrophie der Muskelfasern der Typen 1, 2, 5 und 6 bedingt ist. Diese ist so stark, daß sie die Atrophie der dicken Muskelfasern vom Typ 3 nicht als Gewichtsverminderung oder Abnahme der Querschnittsfläche wirksam werden läßt. Die ausbleibende Abnahme des Muskelgewichts und der Querschnittsfläche in den späteren Denervationsstadien, wenn auch die Fasertypen 4 und 5 progressiv atrophieren, ist dagegen wohl im wesentlichen durch eine Hyperplasie der Muskelfasern der Orbitalregion (Tab. 14) zu erklären.

7.2. Physiologische Eigenschaften des denervierten M. obliquus inferior

7.2.1. Veränderungen der statisch-mechanischen Eigenschaften

Vollständige Längen-Spannungsdiagramme von denervierten Mm. obliqui inferiores des Kaninchens wurden nur von drei Präparaten aufgenommen. In allen Fällen handelte es sich dabei um chronische Denervierungen über einen langen Zeitraum: 64, 69 und 76 Tage. In ihren statisch-mechanischen Eigenschaften unterschieden sich diese drei Präparate nur sehr wenig voneinander; in Abb. 95 ist als charakteristisches Beispiel das Längen-Spannungsdiagramm des 76 Tage denervierten M. obliquus inferior dargestellt. Das statisch-mechanische Verhalten des kontralateralen, innervierten M. obliquus inferior dieses Tieres unterschied sich nicht von anderen normalen Augenmuskeln (vgl. 4.2.1.). Der Verlauf der Ruhedehnungskurve, die Ruhelänge (L_R), die Optimallänge (L_o) und die Abhängigkeit der Kontraktionszeit von der Muskeldehnung des normalen M. obliquus inferior in Abb. 42 sind quasi identisch mit denen des Kontrollmuskels in Abb. 95.

Gegenüber dem relativ weichen normalen M. obliquus inferior besitzen längere Zeit denervierte Muskeln eine erhöhte Steifigkeit. Die Ruhedehnungskurve des denervierten Augenmuskels zeigt ebenfalls einen exponentiellen Anstieg, dieser ist aber regelmäßig erheblich steiler als der normaler Muskeln (Abb. 95). Die in-situ-Länge (L_{RD}) der denervierten Präparate lag bei unseren drei Versuchen etwa 1 - 1,5 mm unter der der normalen Muskeln. In der Versuchskammer korrespondierte eine Dehnung der denervierten Muskeln auf diese Ruhelänge mit einer Ruhespannung von 1 - 2 g, während normale Muskeln unter den gleichen Bedingungen höchstens eine Spannung von 0,5 g aufweisen. Die Optimallänge (L_{oD}) liegt für denervierte Muskeln bei niedrigeren Dehnungsgraden als für normale Präparate (Abb. 95).

Die Längen-Spannungsbeziehung direkt tetanisch gereizter denervierter Muskeln verläuft wie bei den normalen Muskeln über einen weiten Bereich linear. Aber auch hier ist die Steifigkeit der denervierten Muskeln größer als die der innervierten; wir beobachteten in unseren Versuchen Werte von 2,4 - 2,8 g/mm (im Vergleich da-

zu liegen die Steifigkeiten innervierter Muskeln zwischen 1,3 und 2,2 g/mm - 4.2.1.).

Die zeitlichen Parameter der Einzelzuckung und der Tetani denervierter Augenmuskeln sind ebenfalls vom Dehnungszustand des Muskels abhängig. Kontraktions- und Erschlaffungszeit des denervierten Muskels - die stark gegenüber denen normaler Muskeln verlängert sind (s.u.) - nehmen bei stärkerer Dehnung des Präparates zu (Abb. 95 oben).

7.2.2. Veränderungen der dynamischen Eigenschaften

Der Einfluß, den eine chronische Denervierung auf die dynamischen Eigenschaften des M. obliquus inferior des Kaninchens hat, wurde an 32 Tieren zu verschiedenen Zeitpunkten nach der denervierenden Operation untersucht. Wie zu erwarten war, hat die Durchschneidung des motorischen Nerven drastische, rasch einsetzende und dauernde Änderungen aller kontraktilen Parameter dieses okulorotatorischen Muskels zur Folge.

Veränderungen der Parameter der Einzelzuckung: Die chronische Denervierung des M. obliquus inferior des Kaninchens führt zu einer starken Verlangsamung des Ablaufs der Einzelzuckung und zu einer Verminderung der dabei entwickelten Kraft. In Abb. 96 (b - g) sind eine Reihe typischer Originalregistrierungen von mehr oder weniger lange denervierten Muskeln zusammengestellt, die diesen Sachbestand im Vergleich zu einer normalen Muskelzuckung (Abb. 96a) dokumentieren. Unmittelbar (2 - 3 Tage) nach der denervierenden Operation sind die zeitlichen Parameter der Einzelzuckung - Kontraktions- und Halberschlaffungszeit - mit denen der normalen Kontrollmuskeln nahezu identisch (Abb. 97 A, B). Die in der Einzelzuckung entwickelte Spannung der denervierten Muskeln ist zu diesem Zeitpunkt jedoch schon drastisch verändert und beträgt nur noch etwa die Hälfte des Normalen (Abb. 102 B). Bereits nach etwa einer knappen Woche (5, 6 Tage) post denervationem sind auch die Kontraktionszeit mit 8 - 10 ms und die Halberschlaffungszeit mit 11 - 12 ms deutlich verlängert (Abb. 96b, 97A, B). In den folgenden Tagen werden diese Erscheinungen zunehmend deutlicher (Abb. 96c) - zwei Wochen nach der Denervation, wenn das Muskelgewicht deutlich zu steigen beginnt (Abb. 88), erreicht die Kontraktionszeit Werte von

13 - 16 ms (Abb. 97A), die Halberschlaffungszeit von 16 - 25 ms (Abb. 97B) und die Einzelzuckungskraft ein Minimum von 1/4 bis 1/7 des normalen Muskels (Abb. 96d, 102B). In den folgenden Tagen und Wochen nehmen die Kontraktions- und Halberschlaffungszeit auch weiterhin zu (Abb. 96 e-g), bis nach etwa 35 - 50 Tagen ein Endwert erreicht wird (Abb. 97A, B; Tab. 15). Dieser beträgt für die Kontraktionszeit etwa 25 ms (Bereich 20 - 30 ms) und für die Halberschlaffungszeit etwa 50 ms (Bereich 40 - 60 ms). Als Folge einer langdauernden, chronischen Denervation wird demnach die Kontraktionszeit des M. obliquus inferior etwa vervierfacht, und die Halberschlaffungszeit sogar etwa versiebenfacht.

Wie schon erwähnt, sinkt die Kraft der Einzelzuckung denervierter Muskeln in den ersten zwei Wochen bis auf ein Minimum ab. Oberhalb der dritten Denervationswoche beginnt diese Kraft jedoch wieder anzusteigen (Abb. 96e, f, Abb. 102B) und in späteren Denervationsstadien können die Einzelzuckungsamplituden denervierter Muskeln die gleiche Höhe erreichen, wie die ihrer kontralateralen Kontrollmuskeln (vgl. Abb. 96a und g). Da aber zu diesem Zeitpunkt der denervierte Muskel stark hypertrophiert und annähernd doppelt so dick ist wie der Kontrollmuskel, bleibt die auf die Muskelquerschnittsfläche bezogene Einzelzuckungskraft denervierter Muskeln doch deutlich unter der des normalen Muskels (Abb. 102B; Tab. 15).

Durch eine Denervation des M. obliquus inferior des Kaninchens verändert sich auch die Latenzzeit. Schon am zweiten Denervationstag ist sie deutlich länger als normal (Abb. 97C). Mit zunehmender Denervierungsdauer erhöht sich die Latenzzeit von 1,5 ms auf einen Endwert, der nach etwa 30 - 40 Tagen erreicht wird und zwischen 2,2 und 2,6 ms liegt (Tab. 15). Die Latenzzeit steigt also durch die Denervation um 50 - 70%.

Veränderungen bei der Reizung mit Doppelimpulsen: In Abb. 98 ist die Summationscharakteristik, die Höhe der mechanischen Antwort auf eine Doppelreizung im Verhältnis zu der auf einen Einzelreiz, in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand der Doppelimpulse für normale und denervierte Mm. obliqui inferiores dargestellt. Verglichen wird (in Abb. 98) die Mittelwertskurve normaler Muskeln (dick gezeichnet - vgl. Abb. 45) mit den Kurven eines 6 (Kreise), 36 (Vierecke) und 71 (Dreiecke) Tage denervierten Muskels.

Da wie oben demonstriert der Ablauf der Einzelzuckungen und besonders der Erschlaffungsphase denervierter Augenmuskeln stark verlangsamt ist, neigen diese Muskeln bereits bei relativ hohen Reizabständen zur Summation. Abstände zwischen den Doppelimpulsen von 40 ms oder mehr rufen am normalen M. obliquus inferior zwei einzelne Muskelzuckungen hervor (vgl. Abb. 45), bei denervierten Muskeln findet man jedoch bei diesem Reizabstand regelmäßig eine mehr oder weniger ausgeprägte Summation. Diese ist um so größer, je länger die Denervation andauerte (Abb. 98); bei Muskeln, die länger als 30 Tage denerviert sind, führen selbst Reizabstände von 70 - 100 ms zu summierten Einzelzuckungen (Abb. 98 rechts). Daraus folgt, daß bei diesen Muskeln Reizfrequenzen von 10 Hz bereits mit einem vollständigen Tetanus beantwortet werden (vgl. Abb. 99 e-g). Eine zunehmende Verkürzung des Reizabstandes bis auf 10 ms hat eine zunehmende Verbesserung des Summationsverhältnisses zur Folge, wobei die einzelnen Zuckungen noch deutlicher voneinander abgesetzt zu unterscheiden sind (Abb. 98). Glatte summierte Muskelzuckungen, deren Amplitude knapp doppelt so groß ist wie die von Einzelzuckungen werden je nach Denervationsdauer bei Reizabständen von 4 - 10 ms registriert. Das maximale Summationsverhältnis, das offenbar immer etwas niedriger ist als das normaler Muskeln (Abb. 98), wird bei Reizabständen von 3 - 4 ms gefunden. Diese Werte sind etwa das Doppelte normaler Muskeln (vgl. 4.2.2.).

Die absolute Refraktärzeit denervierter Mm. obliqui inferiores beträgt 0,4 - 0,5 ms; sie ist damit etwa anderthalbmal so lang wie die normaler Muskeln und ist offenbar relativ unabhängig von der Denervationsdauer (Abb. 98).

Veränderungen der Parameter des Tetanus: Die Denervation des M. obliquus inferior des Kaninchens hat auf isometrische Tetani dieses Muskels eine ähnlich gravierende Wirkung wie auf die Einzelzuckung - die Geschwindigkeit mit der die Spannung im Tetanus ansteigt bzw. nach dem Tetanus wieder abfällt wird vermindert, ebenso die vom Muskel entwickelte Kraft. In Abb. 99 ist das Tetanusverhalten der Muskeln zusammengestellt, deren Einzelzuckungen in Abb. 96 zu sehen sind.

Wie der durch die Zunahme der Kontraktions- und Erschlaffungszeit verlangsamte Ablauf der Muskelkontraktion nach der Denervierung er-

warten ließen und wie es die Untersuchung der kontraktilen Antworten auf Doppelreizung bestätigten, tritt eine Fusion der Einzelzuckungen bei denervierten Muskeln schon bei niedrigeren Reizfrequenzen auf als bei normalen Muskeln. Die Fusionsfrequenz wird nach der Denervierung zunehmend geringer. Innerhalb der ersten Woche nach der Denervation fällt sie von rund 300 Hz auf etwa 200 Hz und sinkt dann weiter auf einen Endwert ab, der nach etwa 30 Tagen erreicht wird und im Mittel bei 120 Hz liegt (Abb. 100C; Tab. 15). Eine Stimulation der Muskeln mit Reizfrequenzen oberhalb der Verschmelzungsfrequenz hat regelmäßig einen weiteren, wenn auch geringeren Kraftanstieg zur Folge (Abb. 99 e-f), außerdem nimmt die Steilheit des Spannungsanstiegs bis zu Frequenzen von 300 - 400 Hz noch zu (Abb. 101).

Die Steilheit der Spannungsentwicklung bzw. die des Spannungsabfalls - ausgedrückt durch die Halb-Tetanus-Anstiegs- bzw. Halb-Tetanus-Abfallzeit - werden als Folge der Denervation zunehmend vermindert. Auch diese Parameter erreichen 30 - 40 Tage nach der denervierenden Operation einen Endwert (Abb. 100A, B; Tab. 15). Im Vergleich zu innervierten Muskeln erhöht sich die Halb-Tetanus-Anstiegszeit dabei von 16 - 22 ms auf 30 - 40 ms, sie wächst demnach auf fast das Doppelte; noch stärker ist die Halb-Tetanus-Abfallzeit betroffen, sie steigt von 12 - 18 ms auf 60 - 75 ms also auf das 4 - 5fache.

Die Maximalspannung, die der Muskel im Tetanus zu entwickeln vermag, fällt wie die Einzelzuckungsspannung unmittelbar (in der ersten Woche) nach der Denervation sehr stark ab (Abb. 99b), und auch in der zweiten Woche setzt sich diese Abnahme wenn auch mit geringerer Steilheit fort (Abb. 99c). Gegen Ende der zweiten Denervationswoche ist die Spannungsentwicklung minimal (Abb. 99d - beachte die unterschiedliche Kalibrierung). Zu dieser Zeit beträgt die auf die Querschnittsfläche bezogene Tetanusspannung denervierter Muskeln nur etwa ein Zehntel (manchmal sogar weniger) von der, die die innervierten kontralateralen Kontrollmuskeln entwickeln (Abb. 102A). In späteren Denervationsstadien und mit zunehmender Hypertrophie des Muskels erhöht sich die Tetanusspannung wieder (Abb. 99 e-g), doch bleiben die absoluten und besonders die auf die Querschnittsfläche des Muskels bezogenen Spannungswerte deutlich

niedriger als die normaler Muskeln (Abb. 102A; Tab. 15).

Wie ein Vergleich der Abb. 102 A und B zeigt, werden durch die Denervation die Tetanus- und die Einzelzuckungsspannung prinzipiell in der gleichen Weise beeinflußt. Dies ließ von vornherein nicht erwarten, daß die denervierten Muskeln sich in ihrem Twitch-Tetanus-Verhältnis stark von normalen Präparaten unterscheiden würden. Der Abfall der Tetanusspannung in der ersten Woche nach der Denervation ist aber relativ größer als der der Einzelzuckung. Das Twitch-Tetanus-Verhältnis wird dadurch größer als normal. Zwischen dem 10. und 20. Tag nach der Denervation fanden wir Werte von 0,16 - 0,26, also etwa das Doppelte des Normalen (0,09 - 0,13, vgl. 4.2.2.). In den späteren Denervationsstadien, wenn die im Tetanus bzw. in der Einzelzuckung entwickelten Spannungen wieder ansteigen, nimmt das Twitch-Tetanus-Verhältnis wieder ab, bleibt aber immer etwas größer ($p < 0,01$) als das der normalen kontralateralen Muskeln - für 30 bis 70 Tage denervierte Muskeln wurden Werte von 0,11 - 0,17 gefunden.

Ermüdung: Im Abschnitt 4.2.2. wurde gezeigt, daß der M. obliquus inferior eine relativ hohe Ermüdungsresistenz gegenüber einer langdauernden tetanischen Reizung besitzt. Denervierung steigert diese hohe Ermüdungsresistenz noch (Abb. 102C), sie entwickelt sich kontinuierlich in den ersten drei bis vier Wochen nach der Denervation und erreicht etwa um den 30. Tag einen Endwert. Abb. 103 zeigt eine Serie typischer Registrierbeispiele; während innervierte Muskeln am Ende einer tetanischen Reizung mit Verschmelzungsfrequenz und von 5 s Dauer noch 30 - 50% der Initialspannung produzieren, zeigen chronisch denervierte Muskeln bei der gleichen Behandlung Restspannungen von 40 - 80% der Anfangsspannung (vgl. Tab. 15).

Einfluß der Umgebungstemperatur auf die kontraktilen Parameter denervierter Muskeln: Die Wirkung einer veränderten Badtemperatur auf die Parameter der Einzelzuckung und des Tetanus wurde in analoger Weise, wie in 4.2.2. für normale innervierte Muskeln dargestellt, an 18 Muskeln, die eine unterschiedliche Zeit denerviert waren, untersucht. Dabei zeigt sich, daß ein schrittweises Sinken der Badtemperatur von 35°C auf 25°C von einem ebenso schrittweise zunehmenden Anstieg der Latenz-, der Kontraktions- und der Erschlaffungszeit begleitet wird. Eine Verminderung der Umgebungs-

temperatur um 10°C hat bei denervierten Muskeln für gewöhnlich eine Verdoppelung der Kontraktions- und nahezu eine Verdreifachung der Halberschlaffungszeit zur Folge (Abb. 104, 105; Tab. 15); die Latenzzeit verlängert sich um den Faktor 1,5 (Tab. 15). Das Ausmaß dieser Veränderungen ist weitgehend unabhängig von der Denervationsdauer.

Während sich die zeitlichen Parameter beim Wechsel der Umgebungstemperatur deutlich und signifikant ($p < 0,01$) verändern, sind Veränderungen in der Höhe der Einzelzuckung nicht so deutlich. Jedoch bei allen von uns untersuchten Muskeln führte eine Senkung der Umgebungstemperatur des Muskels um 10°C zu einer statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Abnahme der Zuckungsamplitude, sie war aber ebenso gering (meist zwischen 5 und 10%, in einigen Fällen bis zu 20%) wie regelmäßig. Der denervierte M. obliquus inferior zeigt demnach eine regelmäßige, wenn auch schwach ausgeprägte Kältedepression von im Mittel 0,9 (Tab. 15), d.h. die Zuckungsamplitude bei 25°C ist 0,9 mal so hoch wie die bei 35°C. Typische Beispiele dieses Verhaltens sind in Abb. 104 und 105 zu sehen. In Abb. 104 ist ein 16 Tage denervierter Muskel dargestellt, die Kontraktionsamplitude ist zu diesem Zeitpunkt besonders niedrig (s.o.), während der Muskel in Abb. 105 nach einer Denervationszeit von 30 Tagen schon annähernd die Endwerte (Tab. 15), auf die sich die kontraktilen Parameter nach langer Denervationszeit einstellen, aufweist.

Der Einfluß einer veränderten Badtemperatur auf die tetanische Spannungsentwicklung ist an einem charakteristischen Versuch in Abb. 106 illustriert. Eine Abkühlung der Umgebungstemperatur des denervierten Muskels von 35°C auf 25°C vermindert die Steilheit der Spannungsentwicklung zu Beginn und die des Spannungsabfalls nach dem Ende eines vollständigen Tetanus. Wir beobachteten bei unseren Versuchen unabhängig von der Denervationsdauer Zunahmen der Halb-Tetanus-Anstiegszeit und der Halb-Tetanus-Abfallzeit um jeweils das zwei- bis zweieinhalbfache (Tab. 15). Die Fusionsfrequenz denervierter Augenmuskeln beträgt bei 25°C knapp die Hälfte der Reizfrequenz, die an dem gleichen Muskel bei 35°C vollständige Tetani hervorruft (Tab. 15), je nach Denervationsdauer liegt die Fusionsfrequenz demnach zwischen 65 Hz (Langzeitdenervation - 5 Wochen und mehr) und 130 Hz (Kurzzeitdenervation - etwa 1 Woche).

Relativ stark wird durch eine Abkühlung des Muskelbades die Tetanusspannung vermindert (Tab. 15), besonders, wenn die Temperatur unter 30°C sinkt (Abb. 106). In Extremfällen beträgt die bei 25°C entwickelte Spannung nur die Hälfte derjenigen, die bei 35°C gefunden wird.

Da eine Temperaturverminderung um 10°C eine relativ geringe Senkung der Spannung der Einzelzuckung bewirkt, dagegen die Tetanusspannung sehr viel stärker vermindert, ergibt sich, daß das Twitch-Tetanus-Verhältnis denervierter Muskeln bei 25°C größer ist als bei 35°C (Tab. 15; $p < 0,01$). Die an sich schon große Ermüdungsresistenz denervierter Mm. obliqui inferiores wird durch Abkühlung des Präparates noch erhöht. Langzeitdenervierte Muskeln zeigen am Ende einer 5 s dauernden tetanischen Reizung mit Verschmelzungsfrequenz noch Restspannungen zwischen 70 - 100% der Anfangsspannung (Tab. 15).

Einfluß wiederholter Reizung auf den denervierten M. obliquus inferior: Bei wiederholter Reizung mit niedriger Frequenz beobachtet man an kurzzeitig denervierten Augenmuskeln gelegentlich und an länger (mehr als 25 Tage) denervierten Muskeln regelmäßig das "Treppenphänomen"; innervierte Augenmuskeln zeigen dieses Phänomen dagegen nicht. Abb. 107 illustriert dies an den Originalregistrierungen eines 52 Tage denervierten Muskels im Vergleich zu dessen normalen, kontralateralen Muskel. Eine periodische, direkte Stimulation mit (1 Reiz/s) einer Frequenz, die an beiden Muskeln regelmäßige Kontraktionen aber keine Summation hervorruft (vgl. Abb. 98), bewirkt am normalen Augenmuskel eine Serie von Einzelzuckungen, die alle von identischer Amplitude sind (Abb. 107 oben). Auch am denervierten Muskel wird eine Folge von Einzelzuckungen ausgelöst, jedoch ist die erste Zuckung im Vergleich zu den nachfolgenden Kontraktionen relativ klein (Abb. 107 unten). Bei solchen Versuchen wächst die Kontraktionsamplitude mit jeder folgenden Zuckung weiter an, bis nach drei bis fünf Einzelzuckungen eine maximale Amplitude erreicht wird (4. Kontraktion in Abb. 107 unten), die dann alle nachfolgenden Zuckungen aufweisen. Gegenüber diesem Maximum hat die erste Muskelzuckung gewöhnlich eine Höhe von 80 - 85%.

In Abschnitt 4.2.2. wurde beschrieben, daß als Folge einer tetanischen Reizung die Einzelzuckung des innervierten M. obliquus inferior des Kaninchens im Durchschnitt etwa 20% erhöht ist und daß diese posttetanische Potenzierung im Laufe von 4 - 6 Minuten nach dem Tetanus verschwindet (Abb. 53 und 108 unten). In den ersten Tagen und Wochen nach einer Durchschneidung des motorischen Nerven verlieren die Augenmuskeln die Fähigkeit zur posttetanischen Potenzierung und dafür kann besonders in späten Denervationsstadien regelmäßig eine posttetanische Depression beobachtet werden. Unmittelbar (10 s) nach einem Tetanus ist die Amplitude der Einzelzuckung um etwa 20 - 30% vermindert, diese Depression geht in den nachfolgenden Sekunden zurück, die Ausgangsspannung wird nach etwa 200 - 300 s wieder erreicht. Das Ausmaß der posttetanischen Depression hängt von der Dauer und der Frequenz des vorausgehenden Tetanus ab. Hohe Reizfrequenzen und/oder lange Reizdauern verstärken die Depression und verlängern die Zeit, bis die Kontraktion wieder die Ausgangsamplitude erreicht hat (Abb. 108 oben) - gelegentlich wird diese auch nicht wieder erlangt. Während der posttetanischen Depression ist die Kontraktionszeit meist nicht oder nur geringfügig verlängert; die Halberschlaffungszeit ist dagegen stets deutlich länger (20 - 40%) als die der prätetanischen Kontrollzuckung. In Abb. 108 ist ein typisches Versuchsbeispiel dargestellt; der 37 Tage denervierte M. obliquus inferior (Abb. 108 oben) zeigt eine posttetanische Depression von 20 - 25%, der kontralaterale Kontrollmuskel (Abb. 108 unten) eine posttetanische Potenzierung von 15 - 25%. Direkt vergleichbar in dieser Graphik sind die durchgezogenen Kurven - sie geben für beide Muskeln die Veränderungen der Einzelzuckungsamplitude nach einem Tetanus von 100 Hz und 1 s Dauer wieder.

Denervationsveränderungen in der Rückflanke des "active state":
Die oben beschriebenen Veränderungen der kontraktilen Parameter des M. obliquus inferior des Kaninchens nach Unterbrechung der motorischen Innervation machen deutlich, daß der Ablauf des Aktivierungszustandes denervierter Augenmuskelfasern gegenüber dem normaler Fasern stark verändert ist. In welcher Weise durch eine Denervierung die Höhe des "active state" in Abhängigkeit von der Denervationsdauer geändert wird, ist aus Abb. 102 A anhand der veränderten maximalen Tetanusspannung zu entnehmen - die Höhe des "active state"

sinkt demnach in den ersten Tagen nach der Denervierung stark ab, erreicht etwa am Ende der zweiten Woche ein Minimum und steigt anschließend wieder etwas an, bleibt aber immer deutlich niedriger als bei normalen Muskeln. Aber nicht nur die Höhe des "active state" ändert sich nach der Denervierung, sondern auch dessen zeitlicher Ablauf. Abb. 109 stellt die abfallende Flanke des "active state" für denervierte Mm. obliqui inferiores im Vergleich zu normalen Muskeln (vgl. Abb. 54) dar. Den innervierten Muskeln gegenübergestellt werden drei ausgewählte Muskeln, die charakteristische Denervationsstadien repräsentieren (s.o.): 5 Tage (erste deutliche Veränderungen in der Kontraktionszeit, maximale Tetanusspannung fällt in dieser Zeit besonders stark ab), 16 Tage (ausgeprägte Verlängerung der Kontraktionszeit, Tetanusspannung minimal) und 52 Tage (Kontraktionszeit und Tetanusspannung haben ihre Endwerte erreicht). Es ist deutlich zu sehen, daß der Abfall des "active state" bereits 5 Tage nach der Denervation sehr deutlich verlangsamt ist und sich dies im Laufe der Denervierungszeit noch weiter verstärkt. Gegenüber einer Gesamtdauer des "active state" normaler Augenmuskeln von 8 - 10 ms, beträgt diese nach einer Woche etwa 12 - 15 ms, nach 2 - 3 Wochen etwa 20 - 25 ms und der Endwert bei für lange Zeit (> 5 Wochen) denervierte Muskeln liegt näherungsweise zwischen 25 und 35 ms. Die beschriebenen Veränderungen im zeitlichen Ablauf des "active state" drücken sich besonders in der an denervierten Muskeln beobachteten starken Verlängerung der Kontraktionszeit und in der Erniedrigung der Fusionsfrequenz aus.

Eine Verminderung der Badtemperatur hat in ähnlicher Weise wie bei innervierten Augenmuskeln auch an denervierten Präparaten eine Senkung der Höhe des "active state" (verminderte Tetanusspannung) und eine Verlangsamung seines Abfalls zur Folge, aus dem die oben beschriebenen Veränderungen (Zunahme der Kontraktionszeit, verminderte Fusionsfrequenz, erhöhtes Twitch:Tetanus-Verhältnis usw. - vgl. Tab. 15) resultieren.

Spontane mechanische Aktivität denervierter Augenmuskeln: Nach der Durchtrennung und der Degeneration des motorischen Nerven beginnen Skelettmuskeln zu fibrillieren, d.h. einzelne Muskelfasern oder Fasergruppen generieren spontan und in unregelmäßigen Serien Aktionspotentiale; diese sind zwar oft abortiv, haben aber nicht selten eine sicht-, fühl- und registrierbare mechanische Aktivität zur

Folge. Das spontane Fibrillieren denervierter Skelettmuskeln ist seit langem bekannt (Literaturübersicht s. HNIK und SKORPIL, 1962), und ist auch an denervierten Augenmuskeln zu beobachten (Literatur s. JENSEN, 1972). Zum Nachweis der Spontanaktivität benutzt man gewöhnlich die extrazelluläre Ableitung der Fibrillationspotentiale (etwa mithilfe einer konzentrischen EMG-Nadelelektrode), seltener die Aufzeichnung der mechanischen Aktivität des Muskels (z.B. BOWMAN und RAPER, 1964).

Obwohl denervierte Augenmuskeln des Kaninchens elektromyographisch nachweisbar regelmäßig fibrillieren (JENSEN, 1972), haben wir in unseren Versuchen nicht immer eine spontane mechanische Aktivität der Muskeln beobachten können, offenbar ist ein Großteil der Fibrillationspotentiale mechanisch nicht wirksam. Gewöhnlich fanden wir bei denervierten Muskeln nur ein geringes Schwanken der Ruhespannung, und dies war für unsere Untersuchungen der kontraktilen Parameter ein günstiger Umstand, es war aber zumindest bei länger denervierten Muskeln fast immer möglich, ein mechanisch sichtbares Fibrillieren vorübergehend zu provozieren (s.u.). Hier soll nur über die Versuche berichtet werden, in denen die denervierten Muskeln auch ohne Provokation deutlich registrierbare, spontane, mechanische Reaktionen aufweisen.

In den meisten Fällen bestand die Spontanaktivität der von uns denervierten Muskeln in relativ kurzen einzelzuckungsähnlichen Spannungsänderungen, deren Amplitude gering war - sie lag zwischen 5 und 30% der durch einen direkten Reiz auslösbaren Einzelzuckung - und die in unregelmäßiger Folge mit einer Frequenz von 1 - 3/s auftraten. In einigen anderen Fällen dagegen war die Spontanaktivität von höherer Frequenz (bis zu 10/s). Die einzelnen Spannungsänderungen sind gering, können sich aber zu solchen von größerem Ausmaß summieren. Die Spontanaktivität eines Muskels kann plötzlich auftreten und ebenso plötzlich wieder aufhören. Abb. 110 soll an zwei Oszillogrammen illustrieren, wie unterschiedlich die Spontanaktivität denervierter Muskeln sein kann.

In Abb. 111 ist ein Versuch mit einem 41 Tage denervierten Muskel dargestellt, an dem die Beeinflußbarkeit der Spontanaktivität etwas näher untersucht wurde. Die Registrierung des Muskelmechanogramms erfolgte hier allerdings fortlaufend auf einem elektronischen Kom-

pensationsbandschreiber. Durch die hohe Papiergeschwindigkeit ist bei diesem Vorgehn die zeitliche Auflösung der Vorgänge recht gut, jedoch sind Absolutwerte über die Amplitude der Spannungsschwankungen des Muskels wegen der trägen Mechanik des Schreibsystems aus dieser Registrierung nicht zu erhalten; sie wurden parallel dazu am Oszillographen beobachtet. Abb. 111 A stellt die Spontanaktivität bei einer Badtemperatur von 25°C dar, die Fibrillationsfrequenz ist niedrig - sie schwankte in unseren Versuchen zwischen 0,6 und 1,3 Hz - und betrug rund die Hälfte oder ein Drittel der bei 35°C beobachteten Werte. Abb. 111 B zeigt den gleichen Muskel bei 35°C; die Spontanfrequenz ist deutlich höher, jedoch sind die fibrillatorischen Spannungsänderungen von kürzerer Dauer und erheblich kleiner in ihrer Amplitude. Die Spontanfrequenz und die Amplitude der fibrillatorischen Spannungsänderungen denervierter Augenmuskeln werden durch depolarisierende Reize stark erhöht, in Abb. 111 C ist das spontane Fibrillieren des Muskels nach einem supramaximalen Rechteckimpuls von 3 ms Dauer dargestellt. Ein solcher Reiz ruft eine Einzelzuckung hervor, provoziert aber gleichzeitig eine nachfolgende über viele Sekunden bis einige Minuten anhaltende verstärkte Spontanaktivität. Eine ähnliche Wirkung, wie derartige langdauernde elektrische Reize, haben auch Depolarisationen der denervierten Muskelfasern durch Applikation von ACh oder durch Badlösungen, in denen der Gehalt an K^+-Ionen gering erhöht ist. Durch derartige Prozeduren kann an denervierten Augenmuskeln, die keine mechanische Spontanaktivität aufweisen, eine solche zumindest vorübergehend ausgelöst werden.

7.2.3. Veränderungen der mechanischen Schwelle und der K^+-Kontrakturen

Eine Erhöhung der K^+-Konzentration in der Badlösung ruft auch an denervierten Augenmuskeln mechanische Reaktionen hervor. Die dadurch ausgelösten K^+-Kontrakturen (Abb. 112) unterscheiden sich in ihrem zeitlichen Verlauf nur sehr wenig von denen, die an den normalen, innervierten Kontrollpräparaten zu beobachten sind und die in Abschnitt 4.2.3. beschrieben wurden. Unmittelbar nach der Applikation der K^+-reichen Tyrodelösung steigt die Kontrakturspannung an - wobei die Steilheit des Spannungsanstiegs um so größer ist,

je höher die angewendete K^+-Konzentration ist - und erreicht ein Maximum, dessen Höhe ebenfalls von der K^+-Konzentration abhängig ist. Dieses Maximum wird bei niedrigen (schwellennahen) K^+-Konzentrationen über die gesamte Zeit, in der die Kontrakturlösung den Muskel umspült, aufrecht erhalten (Abb. 112a, b); bei der Gabe höherer K^+-Konzentrationen (> 30 - 40 mM) jedoch wird der Gipfel der Kontraktur nur vorübergehend erreicht, und noch während die Kontrakturlösung einwirkt, fällt die Kontrakturspannung langsam auf ein Niveau, das dann für lange Zeit beibehalten wird, ab (Abb. 112c, d). Wenn die Kontrakturlösung abgesetzt und der Muskel wieder von normaler Tyrodelösung umströmt wird, erschlafft das Präparat rasch und vollständig.

Die mechanische Schwelle, die K^+-Konzentration in der Badlösung, die gerade in der Lage ist eine Kontraktur hervorzurufen, wird offenbar durch die Denervierung in den ersten 2 - 3 Wochen nicht wesentlich beeinflußt (Abb. 113 links). Wir fanden in dieser Zeit bei den meisten Versuchen für denervierte Muskeln und ihre Kontrollen identische K^+-Schwellenkonzentrationen, in einigen Fällen waren die denervierten Präparate sogar etwas unempfindlicher. Von der vierten Woche nach der denervierenden Operation an, besitzen jedoch die denervierten Muskeln regelmäßig eine niedrigere K^+-Schwelle als die zugehörigen kontralateralen Kontrollmuskeln (Abb. 113 Mitte und rechts). Diese liegt ziemlich konstant bei 15 - 17 mM K^+ in der Badlösung. Während normale Augenmuskeln ihre maximale Kontrakturspannung bei extrazellulären Konzentrationen von 80 - 100 mM entwickeln, liegen diese Werte für denervierte Muskeln etwas niedriger, gewöhnlich bei 50 - 80 mM (Abb. 113).

Die maximale Spannung, die denervierte Muskeln in der K^+-Kontraktur entwickeln können, ist regelmäßig niedriger als die der kontralateralen Kontrollmuskeln (Abb. 113) und abhängig von der Denervierungsdauer. In Abb. 114 ist die auf die Querschnittsfläche des Muskels bezogene Spannung von durch extrazelluläre K^+-Konzentrationen von 80 mM ausgelösten Kontrakturen an normalen und denervierten Muskeln in Abhängigkeit von der Denervationsdauer dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, daß die Amplitude der K^+-Kontraktur sich in ähnlicher Weise ändert wie die des Tetanus - bzw. der Einzelzuckungsspannung der gleichen Muskeln (vgl. Abb. 102A, B); in der ersten Woche nach der Denervation nimmt die Spannung der

K^+-Kontraktur sehr stark ab und erreicht ein Minimum etwa am Ende der zweiten Denervationswoche. Zu dieser Zeit beträgt die K^+-Kontrakturspannung denervierter Muskeln nur etwa 20% von der, die innervierte Muskelpräparate aufweisen. In den folgenden Tagen und Wochen erhöht sich die Kontrakturspannung aber wieder und erreicht nach etwa 30 - 40 Tagen einen Endwert. Die auf die Querschnittsfläche bezogene Kontrakturspannung denervierter Präparate ist dann mit 40 - 70 g/cm^2 rund halb so groß wie die der kontralateralen Kontrollmuskeln. Die Zunahme der Kontrakturspannung denervierter Muskeln bei längerer Denervierungsdauer ist auch anhand der drei Beispiele in Abb. 113 zu sehen.

7.3. Pharmakologische Eigenschaften des denervierten M. obliquus inferior

Seit BROWN (1937) ist bekannt, daß innervierte Skelettmuskeln von Säugetieren gegenüber einer Applikation von ACh weitgehend unempfindlich sind, daß sie dagegen nach chronischer Denervation einen Zusatz von ACh zur Badflüssigkeit mit einer Kontraktur beantworten. Demgegenüber reagieren Augenmuskeln bereits in normalem innervierten Zustand auf ACh (vgl. 5.2.) und die ältere Literatur betont zurecht gerade diese Ähnlichkeit von innervierten Augen- und denervierten Skelettmuskeln (BROWN und HARVEY, 1941 - vgl. 5.1.), um auf die besondere Stellung der okulorotatorischen Muskeln in der quergestreiften Säugermuskulatur hinzuweisen. Die pharmakologischen Eigenschaften denervierter Augenmuskeln sind unseres Wissens zur Zeit gänzlich unbekannt. Wir haben deshalb geprüft, wie sich einige der besonderen pharmakologischen Charakteristika der okulorotatorischen Muskeln der Säugetiere, wie sie aus der Literatur bekannt waren (vgl. 5.1.) und von uns für den M. obliquus inferior des Kaninchens erneut untersucht (vgl. 5.2.) wurden, nach einer Denervation von unterschiedlicher Dauer verhalten.

Azetylcholin: Ein Zusatz von ACh zu der den Muskel umströmenden Nährlösung bewirkt an denervierten, isolierten Präparaten des M. obliquus inferior weitgehend die gleichen Kontrakturen wie an den innervierten Kontrollpräparaten. Ein Vergleich der charakteristischen Kontrakturkurven eines denervierten Augenmuskels (Abb. 115)

mit denen eines innervierten Präparates (Abb. 59) zeigt, daß im zeitlichen Ablauf der Kontrakturen keine auffälligen Unterschiede bestehen. Wie beim normalen M. obliquus inferior, so führt auch an denervierten Präparaten eine durch schnellen Lösungswechsel vorgenommene Applikation von ACh zu einer raschen Spannungsentwicklung, wobei der Gipfel der Kontraktur nach etwa 1 Minute erreicht wird; nur bei schwellennahen ACh-Konzentrationen beobachtet man gelegentlich einen etwas verzögerten Spannungsanstieg (Abb. 115a). Wärend Kontrakturen, die durch niedrige oder mittelstarke ACh-Konzentrationen hervorgerufen werden, über die gesamte Einwirkungszeit der Substanz aufrechterhalten werden (Abb. 115b, c), beobachtet man bei hohen ACh-Dosen ein langsames Absinken der Kontrakturspannung auf ein niedrigeres Niveau noch während die Kontrakturlösung den Muskel umströmt (Abb. 115d). Umschalten auf normale Tyrodelösung hat eine rasche und vollständige Erschlaffung des denervierten Muskels zur Folge, der Spannungsabfall auf das Ausgangsniveau war in einem Teil der Versuche jedoch gegenüber dem des kontralateralen Kontrollmuskels etwas verzögert.

Während zwischen innervierten und denervierten Augenmuskeln keine bemerkenswerten Differenzen in der durch den zeitlichen Ablauf der Spannungsentwicklung bestimmten Form der ACh-Kontraktur zu finden sind, bestehen erhebliche Differenzen in der Empfindlichkeit der Präparate gegenüber diesem Pharmakon. Denervierte Muskeln besitzen eine höhere ACh-Sensitivität, die Schwelle und auch die gesamte Dosis-Wirkungskurve werden im Verlauf der Denervation zunehmend nach links - zu niedrigeren ACh-Konzentrationen - verschoben; Abb. 116 illustriert dies an vier Beispielen unterschiedlich lange denervierter Muskeln. Die zeitliche Entwicklung dieser Steigerung der ACh-Empfindlichkeit denervierter Mm. obliqui inferiores des Kaninchens ist in Abb. 117A dargestellt. Schon am zweiten Tag nach der Denervation besteht eine gewisse, vom 3. - 10. Tag dann eine deutliche Zunahme der ACh-Empfindlichkeit, die Schwellenkonzentration für das Auslösen einer Kontraktur liegt in dieser Zeit etwa bei 10^{-3} mM ACh/l, also eine halbe Zehnerpotenz niedriger als die der Kontrollmuskeln. In den folgenden zehn Tagen sinkt die Schwelle noch weiter ab und erreicht dann am Ende der dritten Denervierungswoche Werte, die gewöhnlich zwischen 2 - 5 x 10^{-4} mM ACh/l (in einigen Fällen - Abb. 117 A - auch darunter) liegen; diese

Schwellenempfindlichkeit für ACh, die im Mittel eine Zehnerpotenz unter der der Kontrollpräparate liegt, ändert sich bei länger anhaltender Denervation nicht mehr. Die ACh-Empfindlichkeit 20 Tage oder länger chronisch denervierter Augenmuskeln erreicht damit nahezu diejenige, welche an normalen Augenmuskeln nach vollständiger Blockade der ACh-Esterase durch Physostigmin zu beobachten ist (Abb. 117 A). Zugabe von Cholinesteraseblockern zur Badlösung denervierter Augenmuskeln hat deshalb nur wenig Einfluß auf deren ACh-Empfindlichkeit. Zugabe von d-Tubocurarin setzt die Empfindlichkeit denervierter Augenmuskeln gegenüber ACh erheblich herab oder hebt sie sogar völlig auf, allerdings wurde diese Wirkung nur orientierend und nicht systematisch untersucht.

Die größte Empfindlichkeit denervierter Augenmuskelfasern gegenüber ACh drückt sich nicht nur in einer Erniedrigung der Schwellenkonzentration und in einer Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve nach links aus, sondern ist auch durch den Vergleich der Amplituden von Kontrakturen denervierter und innervierter Augenmuskeln, die durch die gleiche ACh-Konzentration hervorgerufen wurden, erkennbar (Abb. 117 D). Als Testkonzentration verwendeten wir $5{,}5 \times 10^{-2}$ mM ACh/l (10^{-5} g/ml), diese Konzentration ist für innervierte Augenmuskeln gut überschwellig und produziert an diesen Kontrakturen mit einer Amplitude von 22 ± 6 g/cm^2 Muskelquerschnitt. Wie Abb. 117D zeigt, steigt bei den kontralateralen denervierten Muskeln mit zunehmender Denervationsdauer die von der Testkonzentration hervorgerufene Kontrakturspannung an und erreicht etwa zwischen dem 30. und 40. Denervationstag einen endgültigen Wert, der etwas mehr als doppelt so groß ist (40 - 60 g/cm^2), wie der der innervierten Muskeln.

Daß ACh-Applikationen die Spontanaktivität denervierter Muskeln verstärken oder auch hervorrufen können, wurde schon erwähnt (vgl. 7.2.2.).

Sukzinylcholin und Cholin: Ähnlich wie es oben für ACh beschrieben wurde, ist auch die Form der Kontrakturen, die am denervierten M. obliquus inferior des Kaninchens durch einen Zusatz von SCh oder Cholin in der Badlösung hervorgerufen werden können, nicht auffällig von der an normalen Muskeln beobachteten verschieden (vgl. Abb. 118 mit Abb. 63). Dagegen ist die Empfindlichkeit der dener-

vierten Muskeln gegenüber SCh und Cholin erhöht; die Schwellenkonzentration für das Auslösen einer Kontraktur ist erniedrigt und die Dosis-Wirkungskurve nach links verschoben (Abb. 119). Die Abhängigkeit dieser Empfindlichkeitszunahme von der Denervationsdauer ist in Abb. 117B (für SCh) und D (für Cholin) dargestellt. Sie zeigt den gleichen zeitlichen Entwicklungsgang wie er für ACh schon beschrieben wurde; die maximale Empfindlichkeit für SCh und Cholin wird etwa 2 - 3 Wochen nach der Denervation erreicht. Zu dieser Zeit liegt die Schwelle für SCh zwischen 10^{-4} und 5×10^{-4} mM/l und die für Cholin zwischen 0,05 und 0,1 mM/l.

Sympathikomimetische Amine: Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf denervierte Augenmuskeln wurde an 10 Präparaten zu verschiedenen Zeitpunkten nach der denervierenden Operation untersucht. Nur bei einem einzigen, 16 Tage denervierten Muskel, rief Adrenalin kleine und schwer reversible Kontrakturen hervor; diese waren dosisabhängig, die Schwelle lag bei 0,05 mM/l. Noradrenalin hatte an dem gleichen Muskel keine Wirkung. An allen übrigen denervierten Muskeln war ein Zusatz von Adrenalin oder Noradrenalin bis zu Konzentrationen von 0,6 mM/l völlig wirkungslos; wir beobachteten in diesen Fällen weder Kontrakturen noch sichere Veränderungen an den Parametern von direkt ausgelösten Einzelzuckungen und Tetani oder in der Spontanaktivität der Muskeln.

8. Diskussion

8.1. Muskelfasertypen und motorische Einheiten in den Augenmuskeln der Säugetiere

8.1.1. Größe der motorischen Einheiten

Wie wir in den Abschnitten 3.3. und 3.4. dargestellt haben, enthalten die okulorotatorischen Muskeln der Säugetiere zwei motorische Systeme, ein phasisches und ein tonisches. Mithilfe histochemischer und elektronenmikroskopischer Methoden sowie durch Darstellung der motorischen Nervenendigungen ließ sich aber zeigen, (vgl. 3.4.2.), daß beide Systeme nicht homogen sind, daß sie beide verschiedene Muskelfasertypen enthalten, und dies läßt die Schlußfolgerung zu, daß beide aus verschiedenen motorischen Einheiten bestehen müssen.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, besteht die motorische Einheit nach der klassischen Definition (SHERRINGTON, 1925) aus dem Motoneuron, seinem Axon und den von diesen versorgten Muskelfasern. Es ist als Lehrbuchmeinung (z.B. LULLIES-TRINCKER, 1970) allgemein bekannt, daß die motorischen Einheiten der okulorotatorischen Muskeln besonders klein sind; es wird angenommen, daß im Mittel nur etwa 9 Muskelfasern von einem Motoneuron versorgt werden. Praktisch wird die mittlere Größe der motorischen Einheiten eines Muskels festgestellt, indem das Innervationsverhältnis bestimmt wird. Dabei wird die Anzahl der markhaltigen Nervenfasern im Querschnitt des Muskelnerven mit der Anzahl der Muskelfasern im Muskelquerschnitt in Beziehung gesetzt. Es muß aber dabei berücksichtigt werden, daß ein Teil der markhaltigen Nervenfasern im Muskelnerven sensibel ist - nach SHERRINGTON (1894) soll der Anteil dieser Nervenfasern ein Drittel bis die Hälfte der Gesamtfaserzahl ausmachen - oder motorisch der Innervation von intrafusalen Muskelfasern in den Muskelspindeln dient.

Das Innervationsverhältnis für die okulorotatorischen Muskeln wird für verschiedene Säugetiere mit 1 : 3 - 11 angegeben (TORRE, 1953). Diese Werte werden gewöhnlich als die Größe der motorischen Einheiten angesehen; Korrekturen werden nicht gemacht, da die Augen-

muskeln der Säugetiere keine Muskelspindeln enthalten (Ausnahme: höhere Primaten, Paarhufer) und deshalb keine efferente intrafusale Innervation besitzen (COOPER et al., 1955), und weil die Anzahl der afferenten Nervenfasern nur gering sein soll (BACH-Y-RITA und MURATA, 1964).

Nach unserer Ansicht wird jedoch bei dieser Schätzung die Größe der motorischen Einheiten in den okulorotatorischen Muskeln als zu gering angegeben, da die innere Architektur der Muskeln unberücksichtigt bleibt. Wie in den Abschnitten 3.2. und 3.3. dargestellt wurde, ist die Anzahl der Muskelfasern in den okulorotatorischen Muskeln nicht in einfacher Weise durch Zählen der Muskelfasern in einem Muskelquerschnitt möglich, da in der Globalregion viele Fasern erheblich kürzer sind als die Gesamtmuskellänge und zahlreiche myo-myonale End-zu-End- und End-zu-Seit-Verbindungen zwischen den Fasern bestehen. Aufgrund von Bestimmungen der Faseranzahl und den Abbildungen von MAYR et al. (1975 - s. Abb. 17) vermuten wir, daß die mittlere Größe der motorischen Einheiten der okulorotatorischen Muskeln nahezu doppelt so groß sein dürfte, wie sie bisher angenommen wurde. Aber auch wenn wir für die okulorotatorischen Muskeln beispielsweise der Katze die Größe der motorischen Einheiten auf 15 - 20 Muskelfasern schätzen, sind diese erheblich kleiner als die des M. retractor bulbi (50 Muskelfasern - STEINACKER und BACH-Y-RITA, 1968) oder gar die der Skelettmuskeln des Hinterbeins (300 - 750 Muskelfasern - McPHEDRAN et al., 1965; BURKE und TSAIRIS, 1973) des gleichen Tieres. Den okulorotatorischen Muskeln vergleichbar kleine motorische Einheiten besitzen offenbar nur die Muskeln der Paukenhöhle (MALMFORS und WERSÄLL, 1960a, b; BLEVINS, 1961, 1964, 1968). Diese Muskeln, der M. tensor tympani und der M. stapedius, besitzen strukturell und funktionell einige Ähnlichkeit mit den okulorotatorischen Muskeln (WERSÄLL, 1958; ERULKAR et al., 1964; FERNAND und HESS, 1969; ASMUSSEN und WOHLRAB, 1971; TEIG, 1972a, b).

Die geschätzte Durchschnittsgröße der motorischen Einheiten in den okulorotatorischen Muskeln sagt aber nichts über die Größe der verschiedenen Typen von motorischen Einheiten in diesen Muskeln. Aus Untersuchungen an der Skelettmuskulatur ist bekannt, daß aus fast-twitch-white fibres bestehende Einheiten größer sind als

solche, die fast-twitch-red fibres oder slow-twitch-intermediate fibres enthalten (s. Einleitung - Abb. 2). Ob Ähnliches für die okulorotatorischen Einheiten auch gilt, ob beispielsweise phasische motorische Einheiten mehr Muskelfasern enthalten als tonische, ist zur Zeit nicht bekannt, aus physiologischen Experimenten aber zu vermuten (s.u.).

In diesem Zusammenhang muß ferner darauf hingewiesen werden, daß es streng genommen nicht gerechtfertigt ist, von tonischen motorischen Einheiten zu sprechen. Aufgrund elektrophysiologischer Untersuchungen (HESS und PILAR, 1963; MATYUSHKIN und DRABKINA, 1970) erfolgt die multiple Innervation der tonischen Muskelfasern polyneuronal. In diesem Fall ist die klassische Definition SHERRINGTON's nicht mehr erfüllt, da eine bestimmte Muskelfaser dann von verschiedenen Motoneuronen innerviert ist und nicht mehr eindeutig zu einer motorischen Einheit zu zählen ist. BACH-Y-RITA und LENNERSTRAND (1975) haben durch kontraktionsphysiologische Experimente zu zeigen versucht, daß die Innervation der tonischen Muskelfasern des M. rectus lateralis der Katze zwar multipel aber nicht polyneuronel ist. Auf ihre Ergebnisse wird unten noch kritisch eingegangen.

8.1.2. Mechanische Parameter der verschiedenen Muskelfasertypen bzw. motorischen Einheiten

Über die mechanischen Eigenschaften der verschiedenen morphologisch identifizierten Muskelfasertypen sind unsere Erkenntnisse noch sehr lückenhaft. Wir besitzen einige Daten über die kontraktilen Parameter von Ganzmuskelpräparaten (vgl. Tab. 9), aber bei derartigen direkten oder indirekten Reizungen eines ganzen okulorotatorischen Muskels werden stets mehrere (oder gar alle) im Muskel befindlichen Muskelfasern erregt. Die resultierende mechanische Reaktion des Muskels stellt demnach ein Summenphänomen dar, an dem die verschiedenen Muskelfasertypen entsprechend ihrer Erregbarkeit, ihrer kontraktilen Parameter und ihres prozentualen Gehalts im Muskel beteiligt sind. Um die kontraktilen Eigenschaften der verschiedenen Muskelfasertypen in den okulorotatorischen Muskeln zu studieren, benötigt man deshalb Techniken, die es gestatten, die einzelnen Fasertypen (und besonders die tonischen Fasern) selektiv zu

reizen. Dies hat sich aber bei der Vielzahl der verschiedenen Muskelfasertypen in den okulorotatorischen Muskeln als äußerst schwierig erwiesen.

Wenig geeignet für derartige selektive Reizversuche tonischer Muskelfasern ist die direkte Stimulation des Muskels. Die direkte elektrische Reizung ist für tonische Muskelfasern offenbar nicht sehr effektiv. Diese Fasern benötigen relativ hohe Reizintensitäten bzw. hohe Reizdauern und gewöhnlich sind sie durch Einzelreize kaum erregbar. Isolierte tonische Muskelfasern des Frosches zeigten bei direkter Reizung mit einer Serie von Impulsen von 1 ms Dauer nur schwache Verkürzungen im Bereich der Kathode (LÄNNERGREN und SMITH, 1966). KUFFLER und VAUGHAN WILLIAMS (1953) haben gezeigt, daß bei direkter Reizung (Rechteckstromstöße von 1 - 10 ms Dauer) eines Muskelbündels, das tonische Muskelfasern enthält, bei niedrigen Reizintensitäten nur die phasischen Muskelfasern antworten und erst bei sehr hohen Reizintensitäten und langen Reizdauern die Muskelzuckung eine aufrecht erhaltene Komponente bekommt; gleichzeitig zeigten aber die Autoren, daß solche hohen Reizintensitäten zu Schädigungen der phasischen Muskelfasern (Kathodenwulst und Verlust der Erregbarkeit) führen. Wir haben bei der Untersuchung der okulorotatorischen Muskeln des Frosches ähnliche Erfahrungen gemacht. Besser für die selektive Reizung der tonischen Muskelfasern ist die indirekte Stimulation des Muskels geeignet. In der Literatur werden zwei Methoden angegeben, die auf der speziellen Innervation dieser Fasern beruhen, und die hier kritisch betrachtet werden sollen.

HESS und PILAR (1963) benutzten zur selektiven Reizung der tonischen Fasern die Methode der partiellen Curarisierung des Muskels. Die Autoren verwendeten den M. obliquus superior der Katze in vitro bei 20 - 25°C und gingen von der Annahme aus, daß die motorischen Endigungen der phasischen Fasern in Form eines Endplattenbandes im proximalen Muskeldrittel liegen. Unter diesen Umständen wird, wenn das proximale Ende des Muskels in curarehaltige Tyrodelösung eintaucht, das distale Ende dagegen nicht, bei indirekter Reizung die neuromuskuläre Übertragung der phasischen Fasern blockiert; dagegen bleibt die indirekte Erregbarkeit der multiplen Nervenendigungen der tonischen Fasern, die im nicht curarisierten Muskelteil liegen, erhalten. Aufgrund der Untersuchungen von MAYR et al. (1975)

wissen wir aber heute, daß die Annahme, die Endplatten seien in Form eines Bandes im proximalen Muskeldrittel lokalisiert, bestenfalls für die phasischen Muskelfasern der Orbitalregion gilt, nicht dagegen für die der Globalregion, deren Endplatten in einem viel größeren Muskelbereich verteilt sind (Abb. 19). HESS und PILAR (1963) geben dann auch an, daß der Muskel zu mindestens zu zwei Dritteln von der curarehaltigen Lösung bedeckt sein muß, damit die Aktivität der phasischen Fasern annähernd blockiert wird. Unter diesen Umständen sind aber wohl auch der größte Teil der multiplen Endigungen der tonischen Fasern blockiert. HESS und PILAR geben unter diesen Bedingungen (20 - 25°C) für die tonischen Fasern eine Fusionsfrequenz von 30 Hz und eine Spannungsentwicklung von 0,1 g an. Dieser Wert ist vergleichsweise sehr gering, die Augenmuskeln der Katze entwickeln normalerweise in der Einzelzuckung 2 - 10 g und im Tetanus 30 - 100 g (BROWN und HARVEY, 1941; BACH-Y-RITA und ITO, 1966; BARMACK et al., 1971).

Eine elegante Methode der selektiven Reizung wurde für die tonischen Muskelfasern des Frosches von KUFFLER und VAUGHAN WILLIAMS (1953a) entwickelt, das "anodical break down". Sie beruht auf dem unterschiedlichen Kaliber und damit der unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeit der die tonischen und phasischen Muskelfasern versorgenden Nervenfasern. Dazu legt man die Reizelektroden so an den Nerven, daß die Kathode muskelfern und die Anode muskelnah liegt und wählt die Reizparameter derartig, daß das Aktionspotential der rascher leitenden dicken Nervenfasern (zu den phasischen Muskelfasern) anodisch blockiert wird, das der langsamer leitenden Nervenfasern dagegen nicht behindert wird. Diese Methode ist aber, wie die Autoren selbst angeben, nur für die Skelettmuskeln des Frosches und nur bei Verwendung der vorderen motorischen Rückenmarkswurzeln durchführbar; wegen der stärkeren Bindegewebshüllen ist die Blokkierungstechnik dagegen an einem peripheren Nerven nur unter besonderen Umständen (FLOYD, 1970; FLOYD und SMITH, 1971) möglich. Auch uns ist es z.B. am N. trochlearis des Frosches nicht gelungen, durch Variation der Reizparameter (Intensität und Dauer) sowie des Elektrodenabstandes eine sichere selektive Reizung der tonischen Muskelfasern im M. obliquus superior zu erreichen. Die Technik des "anodical break down" wurde auf die okulorotatorischen Muskeln der Säuger von BACH-Y-RITA und ITO (1966 - Katze) sowie von BROWNE

(1976 - Schaf) angewandt, wobei sie unseres Erachtens besonders dem letzteren einigermaßen überzeugend gelungen ist. Diese Befunde sollen deshalb etwas ausführlicher referiert werden:

Bei indirekter Reizung werden bei niedrigen Reizintensitäten offenbar zunächst nur die dicken Nervenfasern gereizt und der an der Anode auftretende Block ist zu gering, um das an der Kathode erzeugte Aktionspotential aufzuhalten. Demzufolge erhält man eine rasche Muskelzuckung verbunden mit einem biphasischen EMG-Potential (Abb. 120). Beides ist der Ausdruck einer isolierten Tätigkeit der phasischen Muskelfasern. Mit zunehmender Reizintensität beobachtet man im EMG nach dem biphasischen Potential das Auftreten eines monophasischen Potentials; das biphasische Potential wird mit zunehmender Reizintensität fortlaufend kleiner (anodisch blokkiert) und schließlich bleibt nur das monophasische Potential übrig. Dies ist mit einer geringen und langsamen Spannungsentwicklung des Muskels verbunden (Abb. 120). Monophasische EMG-Potentiale haben mit großer Wahrscheinlichkeit ihre Ursache in den synaptischen Potentialen, die an den multiplen Nervenendigungen der tonischen Muskelfasern auftreten (MATYUSHKIN, 1962; OZAWA et al., 1969). Untersuchungen, die in unserem Laboratorium durchgeführt wurden, haben wahrscheinlich gemacht, daß für die monophasischen EMG-Potentiale vornehmlich die tonischen Muskelfasern der Orbitalregion verantwortlich sind (KIESSLING et al., 1975; GORNIG et al., 1975). Die monophasische Natur der späten EMG-Komponente kann jedoch nicht als Beweis angesehen werden, daß die Muskelfasern, an denen sie entsteht, nur lokale Potentiale generieren können; die multipel innervierten Muskelfasern der Vögel zeigen bei indirekter Reizung ebenfalls monophasische EMG-Potentiale und sind trotzdem in der Lage, Aktionspotentiale zu erzeugen (GINSBORG, 1960).

Abb. 121 zeigt die Unterschiede im zeitlichen Verlauf der phasischen und der tonischen Muskelkontraktionen für den M. obliquus superior des Schafes. Die Kontraktionszeit der phasischen Muskelfasern beträgt 6 - 8,5 ms und liegt damit in der gleichen Größenordnung wie sie auch für andere okulorotatorische Muskeln der Säuger festgestellt wurde (vgl. Tab. 9). Demgegenüber beträgt die Kontraktionszeit der tonischen Muskelfasern 20 - 50 ms. Die Fusionsfrequenz dieser Fasern liegt bei etwa 60 Hz, ihre maximale Tetanusspannung (7 - 12 g) wird aber erst bei Reizfrequenzen von 120 - 150 Hz

erreicht. Der Anteil an der Tetanusspannung des gesamten Muskels ist dabei relativ gering und beträgt nur etwa 5%. Es muß bezweifelt werden, ob dies tatsächlich das Maximum der Spannungsentwicklung der tonischen Fasern darstellt. BROWNE (1976) selbst ist der Meinung, daß in seinen Versuchen nicht alle tonischen Muskelfasern aktiviert wurden, und daß die maximal mögliche Spannungsentwicklung dieser Fasern höher ist und besser durch pharmakologische Kontrakturen (z.B. Sukzinylcholin) bestimmt wird.

Durch die Befunde von BROWNE (1976) erklären sich zwanglos einige Kontroversen in der Literatur. Seine Versuche haben eindeutig gezeigt, daß zur indirekten Reizung tonischer Muskelfasern sehr hohe Reizintensitäten und/oder lange Reizdauern erforderlich sind, und daß bei der üblichen Form der indirekten Reizung die tonischen Fasern nicht erregt werden. Es ist danach anzunehmen, daß die kontraktilen Parameter von Ganzpräparaten der Augenmuskeln, die in Tab. 9 zusammengestellt sind, die der phasischen Muskelfasern sind.

FUCHS und LUSCHEI (1971) haben am Affen und BARMACK et al. (1971) an der Katze die mechanischen Eigenschaften des M. rectus lateralis nach indirekter Reizung mit Rechteckimpulsen von 0,1 ms Dauer bestimmt und erhielten nur schnelle Muskelzuckungen und Tetani ohne tonische Komponente. Entgegen der Vielzahl von morphologischen (s. 3.4.1.), elektrophysiologischen (s. 4.1.) und pharmakologischen (s. 5.1.) Befunden postulierten die Autoren das vollständige Fehlen tonischer Muskelfasern in den okulorotatorischen Muskeln der Säuger; es ist jedoch wahrscheinlich, daß in diesen Versuchen die Nervenfasern der tonischen Muskelfasern nicht oder nur abortiv gereizt wurden. Außerdem benutzten die Autoren als Testfrequenz für tonische Fasern vornehmlich 30 Hz. Bei dieser Reizfrequenz ist aber die Spannungsentwicklung der tonischen Fasern sehr gering (sie beträgt nach BROWNE, 1976, etwa 10 - 15% der durch die phasischen Fasern ausgelösten Einzelzuckung) und ist schon aus diesem Grund nur schwer nachzuweisen (vgl. auch oben Diskussion zu HESS und PILAR, 1963).

BACH-Y-RITA und LENNERSTRAND (1975) haben am M. rectus lateralis der Katze versucht, den Nachweis zu erbringen, daß die tonischen Muskelfasern zwar multipel aber nicht polyneuronal innerviert sind. Sie spalteten dazu den N. abducens in zwei Teile und stellten fest,

daß die Summe der Spannungen von Einzelzuckungen bzw. Tetani, die bei Reizung der beiden Nerventeile hervorgerufen wurde, ziemlich genau der entwickelten Spannung bei Reizung des Gesamtnerven entspricht. Ferner hatte die tetanische Reizung an einem Nerventeil keinen Einfluß auf die Höhe der Einzelzuckung, die durch Reizung des anderen Nerventeils ausgelöst wurde - keine posttetanische Potenzierung. Außerdem hatte die ermüdende Reizung des einen Muskelteils keinen Einfluß auf die Ermüdbarkeit des anderen Muskelteils. Es ist zu vermuten, daß auch bei dieser Untersuchung nur die phasischen Muskelfasern geprüft wurden, die Autoren geben selbst an, daß ihre Beweisführung nur für Muskelfasern mit fortgeleiteten Aktionspotentialen zwingend ist. Die polyneuronale Innervation der tonischen Muskelfasern, die elektrophysiologisch nachgewiesen wurde (vgl. 4.1.), muß demnach weiterhin vermutet werden. Die Untersuchungen von BACH-Y-RITA und LENNERSTRAND (1975) können aber als Beweis dafür gelten, daß die myo-myonalen Verbindungen der phasischen Muskelfasern in der Globalregion Aktionspotentiale nicht übertragen können, und damit funktionell den Glanzstreifen des Herzmuskels nicht vergleichbar sind.

Die morphologische Untersuchung (vgl. 3.) der okulorotatorischen Muskeln hat nicht nur das Vorhandensein eines phasischen und eines tonischen motorischen Systems eindeutig bestätigt, sondern auch nachgewiesen, daß jedes dieser Systeme aus unterschiedlichen Muskelfasertypen besteht, die sich wohl nicht nur morphologisch sondern auch kontraktionsphysiologisch unterscheiden. Diesen subtileren Differenzen ist aber wohl nicht mehr mit Versuchen der selektiven Nervenreizung auf die Spur zu kommen, sondern nur noch durch die Untersuchung einzelner motorischer Einheiten. Derartige Untersuchungen wurden in jüngster Zeit begonnen. Sie sind diffizil und zeitraubend und oft schwer zu interpretieren, da wegen der geringen Größe der motorischen Einheiten (vgl. 8.1.1.) die bei Kontraktionen entwickelte Spannung sehr gering - sie beträgt oft nur wenige mg (BARMACK, 1977) - ist. Außerdem muß man sich stets vor Augen halten, daß bei der Kontraktion einer der 300 - 1000 motorischen Einheiten, die ein Augenmuskel enthält, der übrige Muskel passiv ist und die mechanische Aktion der tätigen Einheit dämpft.

CLOSE und LUFF (1974) haben den Nerven des M. obliquus inferior der Ratte in kleine Bündel gespalten, diese gereizt und dann die Reizintensität so weit vermindert, bis nur noch eine motorische Einheit antwortete. Sie fanden bei diesem Vorgehen nur rasch zuckende phasische Einheiten, deren kontraktile Parameter sich voneinander kaum unterschieden und die identisch waren mit denen des Ganzmuskels bei direkter oder indirekter Reizung mit kurzzeitigen Stimuli (Tab. 9). Der Schluß der Autoren, die motorischen Einheiten der okulorotatorischen Muskeln seien ungeachtet der morphologisch nachgewiesenen, differenten Fasertypen (Tab. 7 und 8) bezüglich ihrer kontraktilen Eigenschaften weitgehend homogen, erscheint uns jedoch nicht stichhaltig, denn bei diesem methodischen Vorgehen wurden sicherlich ausschließlich phasische motorische Einheiten mit dicken Nervenfasern und niedriger Schwelle gereizt.

LENNERSTRAND (1974a, 1975) hat am M. obliquus inferior der Katze, entweder die gleiche Technik verwendet, sich jedoch weitgehend um die Präparation einzelner Nervenfasern bemüht, oder am M. rectus lateralis des gleichen Tieres die Stimulation einzelner motorischer Einheiten durch intrazelluläre Reizung von Motoneuronen durchgeführt (GOLDBERG et al., 1976). Beide Techniken fördern auch in diesem Fall die Untersuchung von phasischen motorischen Einheiten, da es leichter ist, dicke motorische Nervenfasern zu präparieren, bzw. deren größere Motoneurone mit Mikroelektroden zu penetrieren und zu reizen. Trotzdem ist es LENNERSTRAND und seinen Mitarbeitern gelungen, neben einer Vielzahl phasischer motorischer Einheiten auch einige tonische Einheiten (über die Fragwürdigkeit dieses Begriffes s. 8.1.1.) elektrophysiologisch zu identifizieren und bezüglich ihrer kontraktilen Parameter zu untersuchen. Auf diese Ergebnisse soll im folgenden näher eingegangen werden. Es werden drei Typen von motorischen Einheiten unterschieden:

1. "Single innervated units": Die fokal innervierten Muskelfasern dieser motorischen Einheiten haben ein hohes Ruhepotential und reagieren auf indirekte Reizung mit einem fortgeleiteten Aktionspotential, das gewöhnlich einen overshoot aufweist (Abb. 122 A). Die Leitungsgeschwindigkeit dieses Potentials auf der Muskelfaser beträgt 2,4 - 3,3 m/s. Diese relativ starken Schwankungen in der Leitungsgeschwindigkeit sind offenbar das funktionelle Korrelat für die erheblichen Kaliberschwankungen der fokal innervierten Fa-

sern. Die Muskelfasern dieser Einheiten hatten Kontraktionszeiten zwischen 3 und 9 ms (Abb. 123A) und Fusionsfrequenzen zwischen 150 und 350 Hz (Abb. 123B). Dabei besteht zwischen Kontraktionszeit und Fusionsfrequenz die erwartete inverse Korrelation (Abb. 124A). Ein großer Teil dieser rasch zuckenden Einheiten war relativ resistent gegenüber ermüdenden Reizen.

Die Muskelfasern dieser motorischen Einheiten gehören mit sehr großer Wahrscheinlichkeit zu den Muskelfasertypen 1, 3, 4 und 5, die wir im Abschnitt 3.4.3. vorgestellt haben. Eine weitergehende Zuordnung von kontraktilen und morphologischen Parametern ist bisher noch nicht in allen Einzelheiten möglich. LENNERSTRAND und NICHOLS (1977) haben die Muskelfasern von 4 "single innervated units", die sie mechanisch und elektrophysiologisch untersucht und anschließend durch Farbstoffinjektion markiert hatten, auch elektronenoptisch untersucht und nach der Einteilung von ALVARADO und HORN (1975), die mit unserer eigenen (s. Tab. 8) gut übereinstimmt, klassifiziert. Die Kontraktionszeiten der vier Einheiten lagen zwischen 6 und 10 ms und zwei der Einheiten enthielten Fasern vom Typ 5 und zwei vom Typ 4. Über die kontraktilen Parameter der Fasertypen 3 und 1 lassen sich zur Zeit nur Vermutungen anstellen. Die meisten Autoren halten aufgrund ihres morphologischen Bildes die Fasern vom Typ 3 für sehr rasch zuckend und relativ rasch ermüdbar, die vom Typ 1 dagegen für verhältnismäßig langsam zuckend und sehr resistent gegenüber Ermüdung. Diese Ansicht hat einiges für sich. So hat MAYR (1973) gezeigt, daß diese Fasern bei der Ratte ein schlechter entwickeltes sarkotubuläres System (in diesem Begriff sind das transversale Tubulussystem und das sarkoplasmatische Retikulum enthalten) besitzen, als alle phasischen Muskelfasern, die in der Globalregion enthalten sind. Ferner hat COLLINS (1975) bei EMG-Untersuchungen mit multipler Elektrode festgestellt, daß die phasischen Fasern der Orbitalregion wahrscheinlich mehr an der Aufrechterhaltung einer bestimmten Augenstellung beteiligt sind und an Sakkaden wenig oder keinen Anteil haben. Jedoch ist hier das letzte Wort noch nicht gesprochen; es läßt sich beispielsweise mit recht guten indirekten Gründen spekulieren, daß die Fasern vom Typ 1 eine hohe Zuckungsgeschwindigkeit mit einer hohen Ermüdungsresistenz verbinden:

- Muskelfasern mit derartig extrem hohen Kontraktionsgeschwindigkeiten, wie sie in den okulorotatorischen Muskeln beobachtet werden, gibt es bei den Säugetieren nur noch im M. thyreoarytenoideus und zwar besonders in dem als Pars vocalis bezeichneten Muskelteil (HALL-CRAGGS, 1968, vgl. Tab. 16). Dieser Muskelteil besteht ausschließlich aus extrem dünnen Muskelfasern, die eine hohe Aktivität oxidativer Fermente (hoher Mitochondriengehalt) und eine ebenfalls hohe Aktivität der Phosphorylase besitzen (HALL-CRAGGS, 1968; SCHMALBRUCH, 1971; ASMUSSEN und WOHLRAB, 1972), und die damit den Muskelfasern vom Typ 1 in den okulorotatorischen Muskeln weitgehend ähneln.

- Die Mm. retractores bulbi der Katze enthalten Muskelfasern, die morphologisch denen der Muskelfasertypen 3, 4 und 5 in den okulorotatorischen Muskeln sehr ähnlich sind; es finden sich keine bemerkenswerten Unterschiede im histochemischen Bild und im Faserkaliber (vgl. 3.4.2.). Die Kontraktionszeit der Retraktoren liegt zwischen 9 und 18 ms (STEINACKER und BACH-Y-RITA, 1968). Neuere Untersuchungen von LENNERSTRAND (1974b) haben ergeben, daß diese Muskeln motorische Einheiten besitzen, deren Kontraktionszeit zwischen 6,5 und 12,5 ms schwankt. Daraus kann man schlußfolgern, daß die motorischen Einheiten der okulorotatorischen Muskeln mit den extrem kurzen Kontraktionszeiten von 3 - 6 ms aus phasischen fokal innervierten Muskelfasern bestehen, die in den Mm. retractores bulbi nicht enthalten sind, und dies wären nur die phasischen Fasern vom Typ 1.

2. "multiple innervated, conducting units": Diese motorischen Einheiten enthalten Muskelfasern, die multiple motorische Nervenendigungen besitzen, die ein niedriges Ruhepotential aufweisen und deren Membran Aktionspotentiale generieren kann (Abb. 122B, C). Allerdings hatten von den 15 Muskelfasern, die LENNERSTRAND (1974a, 1975) untersuchte und die aus 8 verschiedenen motorischen Einheiten stammten, nur 3 Fasern ein Aktionspotential mit overshoot. Die Leitungsgeschwindigkeit der Aktionspotentiale betrug 1,4 - 2,1 m/s (LENNERSTRAND und BACH-Y-RITA, 1974). Nach LENNERSTRAND (1975) befinden sich die Muskelfasern dieser motorischen Einheiten in der Orbitalregion der Muskeln. Die niedrige Leitungsgeschwindigkeit dürfte Ausdruck des geringen Kalibers dieser Fasern sein. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, daß diese multipel innervierten Fasern, die

Aktionspotentiale wie die tonischen Muskelfasern der Vögel generieren können, den von BACH-Y-RITA und ITO (1966) beschriebenen tonischen Fasern entsprechen und identisch sind mit dem Muskelfasertyp 2 aus der Orbitalregion der okulorotatorischen Muskeln (vgl. Tab. 7 und 8).

Mechanisch sind die Muskelfasern dieser Einheiten charakterisiert durch eine langsame Kontraktionszeit von 5 - 18 ms (Abb. 123A), eine niedrigere Fusionsfrequenz (100 - 200 Hz, Abb. 123B) und eine hohe Ermüdungsresistenz. Auch für diese Fasern besteht zwischen Kontraktionszeit und Fusionsfrequenz eine inverse Korrelation (Abb. 124A), jedoch erreichen die Fasern bei Stimulation mit ihrer Fusionsfrequenz nicht das Maximum ihrer tetanischen Spannungsentwicklung; dies wird erst bei höheren Reizfrequenzen erreicht (Abb. 124D). Im Vergleich zu den "single innervated units" zeigt sich, daß diese Einheiten sowohl bei Einzelreizen als auch bei tetanischer Stimulation weniger Kraft entwickeln (Abb. 124 B und C). Man kann daraus schließen, daß die "multiple innervated, conducting units" weniger Muskelfasern enthalten und/oder das diese Fasern nur zu einer geringeren Kraftentwicklung befähigt sind.

3. "multiple innervated, non conducting units": Die Muskelfasern dieser motorischen Einheiten sind ebenfalls multipel innerviert, reagieren aber auf indirekte Reizung nur mit langdauernden, lokalen Depolarisationen (und folglich wohl auch mit lokalen Verkürzungen) niemals dagegen mit Aktionspotentialen (Abb. 122D). Die Fasern reagieren wie tonische Muskelfasern der Amphibien - derartige Fasern wurden von HESS und PILAR (1963) im M. obliquus superior zuerst beschrieben. Unsere Vermutung (ASMUSSEN et al., 1971), daß die Muskelfasern dieser Einheiten identisch sind mit den Muskelfasern vom Typ 6 in der Globalregion der okulorotatorischen Muskeln, wurde kürzlich von LENNERSTRAND und NICHOLS (1977) gestützt. Sie zeigten an einer mit dem Farbstoff Procion red nach der elektrophysiologischen und mechanischen Untersuchung markierten Muskelzelle, daß diese auch elektronenmikroskopisch den tonischen Muskelfasern der Amphibien weitgehend entsprechen.

Die multipel innervierten Muskelfasern ohne fortgeleitetes Aktionspotential reagierten in den Versuchen von LENNERSTRAND (1974a, 1975) auf eine einzelne indirekte Reizung nicht mit einer meßbaren Muskel-

zuckung, sie entwickelten erst bei tetanischer Reizung eine registrierbare Spannung. Die Reizfrequenz für eine glatte Spannungsentwicklung lag zwischen 50 und 100 Hz (Abb. 123B). Das Maximum der tetanischen Spannungsentwicklung wird aber erst bei höheren Frequenzen erreicht (Abb. 124D). Diese kontraktilen Parameter lassen die Vermutung zu, daß derartige Muskelfasern zumindest teilweise mit denen identisch sein könnten, die BROWNE (1976) durch selektive Reizung identifizierte (s.o.).

Wir haben bei unseren Untersuchungen, aus Gründen, die bereits im Abschnitt 4.2.2. dargelegt wurden, auf eine indirekte Reizung (und damit auch auf den Versuch einer selektiven Stimulation der tonischen Muskelfasertypen) des M. obliquus inferior des Kaninchens verzichtet und uns für die direkte "massive" Reizung mit Rechteckimpulsen kurzer Dauer entschieden. Unter diesen Bedingungen wird offenbar nur die Population der phasischen Muskelfasern (vergleichbar den "single innervated units") gereizt, während die tonischen Muskelfasern, die zu ihrer Erregung Reizimpulse höherer Intensität und vor allem längerer Dauer benötigten, wahrscheinlich nicht erregt wurden. Eine Reihe von Gründen sprechen für die Richtigkeit dieser Annahme. Zunächst sind alle von uns bei direkter Reizung gemessenen kontraktilen Parameter des M. obliquus inferior des Kaninchens weitgehend denen ähnlich, die an okulorotatorischen Muskeln anderer Säugetiere bei indirekter Reizung gemessen wurden (vgl. Tab. 9), wobei wahrscheinlich nur die phasischen Fasern gereizt wurden (s.o.). Die maximale Tetanusspannung erreichten die von uns untersuchten Muskeln bei Fusionsfrequenz; eine Erhöhung der Reizfrequenz darüber hinaus hatte keinen weiteren Kraftzuwachs, wie er für tonische Fasern beschrieben wurde, zur Folge (Abb. 46, 47). Und schließlich liegen die mittleren Kontraktionszeit und die Fusionsfrequenz unserer Muskeln in der gleichen Größenordnung wie die der meisten phasischen motorischen Einheiten, die LENNERSTRAND (1974a, 1975) beschrieben hat (vgl. die Werte aus Abb. 123 mit denen aus Tab. 18).

Unsere unfreiwilligen Versuche mit geschädigten Muskeln (vgl. 4.2.2.) stützen die Ansicht, daß die verschiedenen phasischen Muskelfasertypen, die an den Kontraktionen der okulorotatorischen Muskeln beteiligt sind, alle sehr rasch zucken - z.B. im Vergleich mit der Skelettmuskulatur (vgl. 8.1.4.) - , daß aber zwischen ihnen gewisse

Unterschiede in der Kontraktionszeit und in der Ermüdungsresistenz bestehen. Die in diesen Versuchen beobachtete Zweigipfligkeit der phasischen Zuckung läßt sich am besten durch die Annahme interpretieren, daß aufgrund der Schädigung (O_2-Mangel) ein Teil der phasischen Fasern mit mittleren Kontraktionszeiten ausgefallen ist, während sich die besonders schnellen und die besonders langsamen Fasern als relativ resistent gegenüber dieser Art von Schädigung erweisen. Die beobachteten Kontraktionszeiten von 2,5 ms für die schnellen und von 9 - 10 ms für die langsamen Fasern stimmen vollständig mit den Kontraktionszeiten der schnellsten und der langsamsten "single innervated units" der Katze (Abb. 123A) überein. Wir können zur Zeit nichts darüber aussagen, welche der morphologisch identifizierten Muskelfasertypen für den schnellen und welche für den langsamen Zuckungsgipfel verantwortlich ist (s.o.) und ob sich nicht diese Methode, vielleicht sauberer ausgearbeitet durch dosierte Stoffwechselblockierung, eignet, die phasischen Fasern der okulorotatorischen Muskeln selektiv zu untersuchen.

8.1.3. Vergleich der kontraktilen Parameter der phasischen Augenmuskelfasern verschiedener Säugetiere

Aus Tab. 9 ist ersichtlich, daß die kontraktilen Parameter der phasischen Muskelfasern in den okulorotatorischen Muskeln der verschiedenen Säugetiere wesentliche Gemeinsamkeiten besitzen. Für alle diese Muskeln ist ein rascher Ablauf der Einzelzuckung (kurze Kontraktions- und Erschlaffungszeit), eine geringe Latenzzeit und eine hohe Verschmelzungsfrequenz charakteristisch. Die an den Muskeln in der Einzelzuckung und im Tetanus entwickelte Kraft ist gering (vgl. 8.1.4.) und die Amplitude der Einzelzuckung beträgt gewöhnlich nur etwa ein Zehntel der Tetanushöhe.

Die kleinen Differenzen, die bei den einzelnen Tieren zwischen den verschiedenen Muskeln und den Angaben der jeweiligen Autoren bestehen, sind sicherlich größtenteils methodisch bedingt. So wurde nicht von allen Autoren die Forderung nach Optimallänge des Muskels eingehalten und außerdem wurden mechanoelektrische Wandler mit recht unterschiedlichem mechanischen Übertragungsverhalten verwendet. Angaben über die kontraktilen Eigenschaften von Kaninchenaugenmuskeln fanden wir in der Literatur bei MATYUSHKIN (1972). Die

von ihm bei indirekter Reizung gemessenen Daten basieren auf 5 Versuchen und streuen erheblich, wobei die mittlere Latenz-, Kontraktions- und Halberschlaffungszeit länger, die Fusionsfrequenz dagegen deutlich geringer waren, als in unseren Experimenten bei All-over-Stimulation (Tab. 9). Neben den bereits angeführten Gründen kann für diesen Fall auch die unterschiedliche Reizform zur Erklärung der Diskrepanzen herangezogen werden. CLOSE und LUFF (1974) haben am M. obliquus inferior der Ratte gezeigt, daß bei All-over-Stimulation die Kontraktionszeit etwas kürzer ist, als bei indirekter Reizung.

Aus Tab. 9 ist zu entnehmen, daß sich die Kontraktionszeiten der okulorotatorischen Muskeln der verschiedenen untersuchten Tiere ungeachtet der unterschiedlichen Körper- und Augapfelmaße dieser Tiere (vgl. z.B. Ratte und Schaf) kaum unterscheiden. Dies ist zunächst um so verwunderlicher, da für die Skelettmuskeln der Säugetiere bekannt ist, daß die dynamischen Eigenschaften ihrer Muskeln von den Körperdimensionen abhängen (HILL, 1950). Dabei ist die Kontraktionsgeschwindigkeit homologer Extremitätenmuskeln um so größer, je kleiner das jeweilige Tier ist (Abb. 125), so daß die Kontraktionszeiten langsamer Skelettmuskeln der Maus gleich sind mit denen schneller Muskeln der Katze oder des Kaninchens. Dies wird zurückgeführt auf die unterschiedliche Dimension der Extremitäten. Ein kleines Tier mit kurzen Extremitäten und kurzen Muskeln muß diese 10 mal schneller bewegen als ein großes Tier, dessen Extremitäten und Muskeln 10 mal länger sind, um die gleiche Bewegungsgeschwindigkeit zu erreichen. HILL (in Diskussion dazu vgl. CLOSE, 1972) hat anhand von Daten verschiedener Tiere - z.B. erreichen Hase, Fuchs, wilder Esel und Pferd die gleiche Laufgeschwindigkeit von 21 - 22 m/s - gezeigt, daß derartige Überlegungen für Extremitätenmuskeln korrekt sind. Wenn aber die okulorotatorischen Muskeln der verschiedenen Tiere ungeachtet der unterschiedlichen Dimensionen ihrer Orbita die gleichen Kontraktionszeiten besitzen, so bedeutet dies, daß das Ausmaß der Verkürzung und die Verkürzungsgeschwindigkeit bei größeren Tieren mit größeren Bulbi und längeren Muskeln größer sein muß als bei kleineren Tieren. Im folgenden soll anhand einer Überschlagsrechnung für Kaninchen und Ratten gezeigt werden, daß dadurch aber eine einzelne Muskelzuckung für die verschiedenen Tiere eine konstante Drehung des Bulbus zur Folge hat.

Der Augapfel des Kaninchens hat einen mittleren Durchmesser von 18 mm (PRINCE, 1964, und eigene Messungen), die Optimallänge des zugehörigen M. obliquus inferior lag in unseren Versuchen zwischen 26 und 30 mm. Wenn wir annehmen, die von einer Einzelzuckung bewirkte Verkürzung betrage 5% der Gesamtmuskellänge, so verkürzt sich der Muskel um 1,3 - 1,5 mm und dies bedeutet bei einem mittleren Bulbusumfang von 56,5 mm eine Bulbusdrehung von 8,3 - 9,6°. Den Durchmesser des Augapfels der Ratte ermittelten wir mit etwa 6 mm, die Optimallänge des zugehörigen M. obliquus inferior beträgt nach Angaben von CLOSE und LUFF (1974) und eigenen Messungen zwischen 9 und 10 mm. Unter den gleichen Voraussetzungen wie sie oben für den Kaninchenmuskel angenommen wurden, verkürzt sich der Rattenmuskel in der Einzelzuckung nur um 0,45 - 0,5 mm. Das entspricht aber bei einem Umfang des Rattenbulbus von 18,8 mm einer identischen Raddrehung von 8,6 - 9,6°. Es ist demnach anzunehmen, daß bei den weitgehend gleichen Kontraktionszeiten der Augenmuskeln der verschiedenen Säuger auch die Winkelgeschwindigkeiten, mit der die Augenbewegungen bei diesen Tieren erfolgen können, weitgehend identisch sind.

8.1.4. Vergleich der kontraktilen Parameter der phasischen Augen- und Skelettmuskelfasern

Bei einem Vergleich der dynamischen Eigenschaften der phasischen Fasern der äußeren Augenmuskeln mit denen der ebenfalls phasischen Skelettmuskeln muß man sich die schon im vorigen Abschnitt erwähnte Tatsache vor Augen halten (Abb. 125), daß die zeitlichen Parameter der letzteren sehr stark von der Tiergröße abhängen. Derartige Vergleiche erscheinen deshalb eigentlich nur innerhalb einer Spezies oder zumindest doch nur zwischen Tierarten einer vergleichbaren Körpergröße sinnvoll. Tab. 16 informiert anhand einer Literaturzusammenstellung über die kontraktilen Parameter verschiedener Muskeln des Kaninchens. Wir wollen uns in der folgenden Diskussion im wesentlichen auf diese Daten stützen und in den Fällen, in denen Befunde von Kaninchenmuskeln nicht zur Verfügung stehen, besonders auf Ergebnisse an Katzenmuskeln, die wegen der ähnlichen Körpergröße beider Tiere nahezu gleiche Kontraktionsparameter aufweisen, eingehen.

Die Skelettmuskeln des Kaninchens enthalten wie auch die aller anderen Säuger zwei Typen von phasischen motorischen Einheiten (s. Einleitung) und dementsprechend zwei extreme Typen von Muskeln. Die Muskeln vom fast-twitch-Typ bestehen ausschließlich oder stark überwiegend aus rasch zuckenden motorischen Einheiten und haben Kontraktionszeiten von etwa 20 - 25 ms und Halberschlaffungszeiten in der gleichen Größenordnung. Die Latenzzeit ist relativ kurz. Bei den in Tab. 16 aufgeführten fast-twitch-Muskeln besteht der M. extensor digitorum longus aus überwiegend fast-twitch-white-Fasern, der M. plantaris dagegen aus fast-twitch-red-Fasern, die übrigen Muskeln sind Mischformen. Bezüglich der zeitlichen Kontraktionsparameter bestehen zwischen den einzelnen fast-twitch-Muskeln nur kleinere Differenzen, größere dagegen dürften in ihrer Ermüdungsresistenz bestehen, über die für das Kaninchen allerdings keine Angaben vorliegen. Demgegenüber bestehen die Muskeln vom slow-twitch-Typ, deren klassischer Vertreter der M. soleus ist, ausschließlich oder stark überwiegend aus langsamen motorischen Einheiten. Ihre Kontraktions- und Halberschlaffungszeiten betragen etwa das Dreifache, die Latenzzeiten rund das Doppelte der fast-twitch-Muskeln. Die meisten Skelettmuskeln (so auch das Zwerchfell) enthalten beide Formen von motorischen Einheiten in einem für den jeweiligen Muskel charakteristischen Mischungsverhältnis und ihre Kontraktions-, Erschlaffungs- und Latenzzeiten liegen dann entsprechend zwischen den Extremen.

Von den speziellen Muskeln des Kaninchens, von denen aufgrund ihrer besonderen Funktion ein Abweichen von dem allgemeinen Schema der Skelettmuskeln zu erwarten wäre, sind nach ihren kontraktilen Eigenschaften die Muskeln der Paukenhöhle und wohl auch die meisten Kehlkopfmuskeln als zur fast-twitch-Gruppe gehörig anzusehen, und nur die okulorotatorischen Muskeln und die des Stimmbandes besitzen eine besonders rasche Muskelzuckung. Der Kontraktionsablauf dieser Muskeln ist etwa 3mal schneller als der der fast-twitch- und etwa 10mal schneller als der der slow-twitch-Muskeln. Wir hatten schon in Abschnitt 3.4.2. darauf hingewiesen, daß es morphologisch keinen Anhalt für das Vorkommen von Muskelfasern vom slow-twitch-intermediate-Typ in den okulorotatorischen Muskeln gibt, ferner ergab sich kein derartiger Hinweis bei der Untersuchung einzelner motorischer Einheiten (vgl. 8.1.2.) und auch aus dem Kontrak-

tionsablauf bei all over Reizung des Ganzmuskelpräparates ist zu vermuten, daß derartige Fasern in den okulorotatorischen Muskeln fehlen. Wenn man einmal von dem geringen Faserkaliber absieht, über das später noch diskutiert werden soll (8.2.2.), ist ein Teil der phasischen Augenmuskelfasern (Fasertyp 3, 4, 5, vgl. 3.4.2.) den Skelettmuskelfasern vom fast-twitch-Typ morphologisch durchaus vergleichbar; allerdings zeigten sowohl die Untersuchungen an einzelnen motorischen Einheiten als auch die an direkt oder indirekt gereizten Ganzmuskeln, daß die phasischen Augenmuskelfasern über eine besonders rasche Aktivierung und eine schnelle Deaktivierung des kontraktilen Apparates verfügen. Es wäre demnach zu fordern, daß diese Fasern Mechanismen besitzen, die sowohl eine rasche Ca^{++}-Ionen-Freisetzung, als auch eine hohe Geschwindigkeit der Ca^{++}-Akkumulation und eine schnelle Spannungsentwicklung oder Verkürzung gewährleisten. Befunde, die dies stützen sind spärlich. Die rasche Ca^{++}-Ionen-Freisetzung bzw. -Akkumulation läßt eine besonders gute Ausbildung des sarkotubulären Systems erwarten. Bei morphometrischen Messungen an den phasischen Fasern der okulorotatorischen Muskeln von Ratten fand MAYR (1973), daß dieses System zwischen 8 und 17% des Faservolumens ausmacht. Vergleichbare Befunde an Skelettmuskeln fanden wir in der Literatur nur für die Maus. LUFF und ATWOOD (1971) geben an, daß fast-twitch-Fasern etwa 6 Vol% und slow-twitch-Fasern etwa 3 Vol% sarkotubuläres System enthalten. Die extrem schnelle Entwicklung der isometrischen Muskelspannung und die rasche Verkürzung der okulorotatorischen Muskeln - CLOSE und LUFF (1974) haben mitgeteilt, daß die Verkürzungsgeschwindigkeit der Sarkomere des M. obliquus inferior der Ratte rund 62 µm/s gegenüber 49 µm/s beim M. extensor digitorum longus des gleichen Tieres beträgt - lassen auf eine hohe Aktivität der Myosin-ATPase schließen. BOGATZKI et al. (1968) fanden am Kaninchen, daß die Aktivität dieses Enzyms in den Augenmuskeln beträchtlich höher ist als in den Oberschenkelmuskeln (letztere wurden aber in ihrem Typ nicht näher charakterisiert).

Der rasche Ablauf der Einzelzuckung und das niedrige Twitch-Tetanus-Verhältnis lassen für die okulorotatorischen Muskeln einen sehr kurzen "active state" mit schnell abfallender Flanke erwarten. Dies wurde auch durch unsere Versuche bestätigt. Die von uns verwendete Methode nach EDMAN und GRIEVE (1966) zur Bestimmung des Aktivierungs-

zustandes der kontraktilen Elemente sagt nichts über dessen ansteigende Flanke oder über die Dauer der vollständigen Aktivierung aus, sondern gibt nur Aufschluß über deren Rückgang. Die Bestimmung ist nicht so genau, wie die mit der quick-release-Methode von RITCHIE und WILKIE (1954), aber sie hat den Vorteil der einfachen Handhabbarkeit, die Bestimmung bedarf keiner speziellen mechanischen Apparatur zur plötzlichen definierten Entlastung des Muskels, sondern erfolgt an unvollständigen Tetani, deren Aufzeichnung bei unseren Untersuchungen routinemäßig vorgenommen wurde. Es muß jedoch kritisch angemerkt werden, daß streng genommen einige theoretische Premissen dieser Methode zumindest für Warmblütermuskeln nicht erfüllt sind.

Eine dieser Voraussetzungen ist, daß das Plateau des "active state" unabhängig von der Reizfrequenz ist, daß bereits in der Einzelzukkung der kontraktile Apparat der Muskelfaser maximal aktiviert ist. Es hat sich aber gezeigt, daß die maximale Aktivität des Warmblütermuskels in der Einzelzuckung nur etwa 90% des Wertes (P_o) beträgt, der im vollständigen Tetanus erreicht wird (BAHLER et al., 1967), d.h., daß bei einem unvollständigen Tetanus der "active state" der ersten Zuckung niedriger ist, als der der zweiten usf., und daß der Zeitpunkt von dem an jeder Reiz einen maximalen "active state" zur Folge hat, abhängig ist von der Reizfrequenz. Eine zweite Voraussetzung ist, daß die Dauer des "active state" und die Steilheit seiner abfallenden Flanke für alle Reize gleich ist. Das würde beispielsweise für eine Stimulation mit Doppelimpulsen bedeuten, daß die Gipfelspannung der zweiten Zuckung größer ist als die der ersten, daß aber das Zeitinterval zwischen dem zweiten Reiz und dem Gipfel der zweiten Zuckung gleich oder geringer ist als die Kontraktionszeit der Einzelzuckung. Im Gegensatz dazu findet man aber bei mit Doppelimpulsen gereizten Säugermuskeln, daß die zweite Zuckung etwa 2 - 3 mal höher ist als die Einzelzuckung und daß die Zeit zwischen dem zweiten Reiz und dem Gipfel der zugehörigen Kontraktion deutlich länger ist, als die zwischen dem ersten Reiz und der ersten Zuckung. Dieser von COOPER und ECCLES (1930) erstmals erhobene Befund wurde von ROSENBLUETH und RUBIO (1960), MARTENSON und SKOGLUND (1964), BURKE et al. (1970) und CLOSE (1972) bestätigt; er gilt auch für die von uns untersuchten Muskeln (vgl. Abb. 45) und führt zu dem Schluß, daß der Abfall des "active state" nach doppelter oder mehrfacher Reizung langsamer erfolgt als nach einem

Einzelreiz. Die von uns bestimmte abfallende Flanke des "active state" stellt demnach den Rückgang des "active state" eines tetanisch gereizten Muskels dar, und da dieser langsamer erfolgt als der der Einzelzuckung, ist es nicht verwunderlich, daß die mittleren Daten der Einzelzuckung des M. obliquus inferior (Gipfelzeit = 6,5 ms, P/P_o = 0,1) deutlich außerhalb der in Abb. 54 dargestellten Kurve liegen.

Unter Berücksichtigung der gemachten Einschränkungen liefert jedoch die Methode von EDMAN und GRIEVE (1966) gut reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse. Bei Säugetieren wurden sie bisher nur von LEWIS (1972) für den M. flexor hallucis longus (fast-twitch) und für den M. soleus (slow-twitch) der Katze angewendet. Die Gesamtdauer des "active state" betrug in diesen Versuchen für den langsamen Muskel 80 - 110 ms und für den schnellen Muskel 30 - 40 ms. Der Vergleich mit den von uns ermittelten 8 - 10 ms am M. obliquus inferior zeigt deutlich, daß die Dauer der Aktivierung der kontraktilen Elemente der okulorotatorischen Muskeln erheblich kürzer ist als bei den schnellen Skelettmuskeln.

Die Refraktärzeit der okulorotatorischen Muskeln ist extrem kurz; wir bestimmten aus unseren Versuchen eine untere Grenze der absoluten Refraktärzeit von 0,3 ms. Ähnliche Werte (0,4 - 0,5 ms) fanden BARMACK et al. (1971) sowohl bei direkter wie bei indirekter Reizung am M. rectus lateralis der Katze. Die absolute Refraktärzeit für das Aktionspotential der Augenmuskelfasern liegt in der gleichen Größenordnung (0,4 ms, BROWN und HARVEY, 1941). Die absolute Refraktärzeit der Skelettmuskeln ist gegenüber diesen Werten erheblich länger. Schnelle Unterschenkelmuskeln der Katze haben eine absolute Refraktärzeit von 1,3 ms, langsame dagegen von 2,1 ms (LEWIS, 1972). Die sehr kurze Refraktärzeit macht es möglich, daß die Augenmuskeln sehr hohen Reizfrequenzen (1000 Hz und mehr) folgen können, wobei sich bei Frequenzen von über 300 Hz die Tetanusspannung nicht mehr erhöht, aber die Steilheit der Spannungsentwicklung noch zunimmt (vgl. Abb. 47 - 49). Ob derartig hohe Erregungsfrequenzen allerdings in situ auftreten ist nicht sicher (vgl. 8.1.7.), immerhin wurden an okulären Motoneuronen während rascher Sakkaden Entladungsfrequenzen von 400 Hz und mehr gemessen (ROBINSON, 1970; SCHILLER, 1970). FUCHS und LUSCHEI (1970, 1971) und KELLER und ROBINSON (1972) haben wahrscheinlich gemacht, daß alle Neurone in den Augenmuskelkernen,

die mit Entladungsfrequenzen von mehr als 600 Hz feuern, keine Motoneurone sondern Interneurone sind.

Für die auf die Querschnittsfläche des Muskels bezogene Kraft, die ein Muskel im vollständigen Tetanus entwickeln kann, findet man in der Literatur (s. CLOSE, 1972) für die Skelettmuskeln verschiedener Säugetiere Werte, die zwischen 1,6 und 3,0 kg/cm^2 liegen, wobei keine Unterschiede zwischen Muskeln vom slow- oder vom fast-twitch Typ bestehen sollen. Entsprechende Angaben für Kaninchenmuskeln (s. Tab. 16) fanden wir in der Literatur nur bei VIGNOS et al. (1976). Im Vergleich mit diesen Werten ist die Kraftentwicklung der okulorotatorischen Muskeln sehr gering, sie beträgt nur etwa ein Viertel oder weniger der der Skelettmuskeln. Auch CLOSE und LUFF (1974) fanden an der Ratte, daß die auf die Querschnittsfläche bezogene Kraft des M. obliquus inferior nur etwa ein Drittel der am Unterschenkelmuskel gemessenen Werte erreicht, konnten aber keine Erklärung dafür geben. Als mögliche methodische Gründe für diese Diskrepanz können diskutiert werden:

1. Ein Teil der Muskelfasern nimmt nicht an der tetanischen Spannungsentwicklung teil. Wie in Abschnitt 8.1.2. ausgeführt wurde, werden mit großer Wahrscheinlichkeit bei der direkten Reizung der okulorotatorischen Muskeln mit kurzzeitigen Impulsen die tonischen Muskelfasern nicht erregt. Das würde bedeuten, daß etwa 20% der Muskelfasern der Orbitalregion und etwa 10% der Fasern der Globalregion nicht an der tetanischen Kraftentwicklung des Muskels beteiligt sind.

2. Fehler bei der Bestimmung der Querschnittsfläche
   Die Querschnittsfläche eines Muskels wird üblicherweise rechnerisch bestimmt, indem die Muskelmasse durch die mittlere Muskelfaserlänge dividiert wird. Das spezifische Gewicht des Muskels wird bei diesem Verfahren als 1 angenommen, dies ist auch näherungsweise vertretbar, für Hunde- und Kaninchenmuskeln wurde das spezifische Gewicht mit 1,06 bestimmt (MENDEZ und KEYS, 1960). Erhebliche Schwierigkeiten bereitet dagegen die Bestimmung der Muskelfaserlänge. Die übliche Bestimmung aus der Muskellänge liefert bei den okulorotatorischen Muskeln mit Sicherheit zu hohe Werte. In den Abschnitten 3.2. und 3.3. wurde dargestellt, daß in der Globalregion die phasischen Muskelfasern durch sehnenartige myo-myonale Verbindungen gleichsam hintereinander geschaltet und

demnach teilweise erheblich kürzer sind als die Gesamtmuskellänge. Auch die phasischen Fasern der Orbitalregion, die derartige Zwischensehnen nicht besitzen, haben längere Sehnen als die übrigen Muskelfasern und sind deshalb gewöhnlich auch etwas kürzer als die Gesamtmuskellänge.

Die rechnerisch bestimmte Querschnittsfläche enthält weiterhin den Extrazellulärraum, Angaben über dessen Größe schwanken für die Skelettmuskeln der verschiedenen Säuger zwischen 8 und 25% (Literatur s. CLOSE, 1972). Der Vergleich von histologischen Schnitten durch Skelettmuskeln mit dicken, polygonal geformten und dicht gepackten Fasern und durch okulorotatorische Muskeln mit dünnen, oft kreisrunden und locker gepackten Fasern läßt vermuten, daß die Augenmuskeln einen erheblich größeren Extrazellulärraum besitzen als die Skelettmuskel. Besonders betrifft dies wohl die bindegewebsreiche Orbitalregion.

Und schließlich enthält die rechnerisch bestimmte Querschnittsfläche auch die intrazellulären Areale, die keine Myofibrillen enthalten, sondern die z.B. von Mitochondrien und Strukturen des sarkotubulären Systems eingenommen werden. Der größte Teil der Fasern der okulorotatorischen Muskeln ist besonders reich an Mitochondrien, die häufig zwischen den Myofibrillen in dicken Säulen angeordnet sind (vgl. Abb. 23, 29); daß die Augenmuskelfasern eine bessere Ausbildung des sarkotubulären Systems als die Skelettmuskeln besitzen, wurde schon erwähnt.

Aus den angeführten Gründen geht hervor, daß die von den phasischen Fasern der okulorotatorischen Muskeln pro Querschnittsfläche entwickelte Kraft in unseren Versuchen sicherlich als zu gering ermittelt wurde. Ob die besprochenen Ursachen jedoch ausreichen, die Unterschiede in der Kraftentwicklung zwischen Augen- und Skelettmuskeln vollständig zu erklären, oder ob darüber hinaus zwischen den Muskeln Unterschiede in der Aktivität oder in den Eigenschaften der Akto-Myosin-Querbrücken während der tetanischen Reizung vorliegen, ist zur Zeit nicht zu entscheiden. Hier sind weitere Untersuchungen erforderlich und für exakte Vergleiche sollte die vom Muskel entwickelte Kraft auf den Myofibrillenquerschnitt bezogen werden.

Im Vergleich zu den Skelettmuskeln sind die okulorotatorischen Muskeln sehr ermüdungsresistent. Nach einer 5 s dauernden Reizung mit Verschmelzungsfrequenz betrug die Restspannung des Tetanus in unseren Versuchen noch etwa 40% der Initialspannung. Rasche Skelettmuskeln und auch der M. retractor bulbi der Katze (LENNERSTRAND, 1974b) sind nach der gleichen Prozedur nahezu vollständig ermüdet. Auch mit längeren Reizperioden ist es schwer, okulorotatorische Muskeln vollständig zu ermüden. Dies haben kürzlich auch HANSON und LENNERSTRAND (1977) am M. obliquus inferior von Katzen und Ratten gezeigt. Bei einer Reizfrequenz von 200 Hz betrug die Restspannung des unvollständigen Tetanus nach einer Reizperiode von 30 s bei der Ratte noch 5 - 23% und bei der Katze 25 - 30% der Anfangsspannung. Die Augenmuskeln verbinden also eine hohe Zuckungsgeschwindigkeit mit einer hohen Ermüdungsresistenz. Diese ungewöhnliche Kombination - für die Skelettmuskeln scheinen diese beiden Eigenschaften einander weitgehend auszuschließen - läßt erwarten, daß die Muskelfasern der okulorotatorischen Muskeln die zu den Kontraktionsvorgängen benötigte Energie nicht nur auf glykolytischem Wege, sondern in beträchtlichem Ausmaß auch durch den oxidativen Abbau von Kohlehydraten und Fettsäuren gewinnen. Dies läßt ältere morphologische und biochemische Befunde in einem neuen Licht erscheinen.

In der elektronenmikroskopischen Literatur über die Augenmuskeln finden sich vereinzelt Bilder wie das in Abb. 126 dargestellte aus einer Arbeit von CHENG und BREININ (1966). Diese offenbar recht dünne (von den Autoren als "rot" bezeichnete) Faser, stammt aus dem M. rectus lateralis des Rhesusaffen - leider fehlen Angaben über die Muskelregion - und zeigt zahlreiche Mitochondrien und Glykogenpartikel sowie damit verbunden eine luxuriöse Ausbildung des sarkoplasmatischen Retikulums und des T-Systems. Eine derartige Muskelfaser müßte sowohl eine hohe Aktivität der mitochondrial gebundenen oxidativen Enzyme als auch eine hohe Aktivität glykolytischer Fermente besitzen. Gleichzeitig weist die besondere Entwicklung des T-Systems und des sarkoplasmatischen Retikulums auf eine hohe Kontraktionsgeschwindigkeit hin.

Tab. 17 zeigt die Aktivität verschiedener Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels in unterschiedlichen Kaninchenmuskeln (PETTE, 1966). "Weiße", rasch zuckende und schnell ermüdbare Skelettmuskeln wie der M. adductor magnus besitzen eine hohe "glykolytische Potenz", sie

gewinnen ihre Energie also vorwiegend durch den glykolytischen Abbau der Kohlehydrate. "Rote", langsam zuckende und weniger ermüdbare Skelettmuskeln wie der M. soleus zeigen dagegen eine hohe "respiratorische Potenz", sie gewinnen einen Großteil ihrer Energie durch die Zellatmung. Die Augenmuskeln haben eine relativ hohe "glykolytische Potenz" verbunden mit einer sehr hohen "respiratorischen Potenz" (s.a. LEVARI und KORNBLUETH, 1967). Dies trifft wahrscheinlich besonders für die Muskelfasern der Orbitalregion zu. Dafür sprechen die histochemisch bestimmten Enzymaktivitäten (Tab. 7), sowie das reichliche Vorkommen von Fettvakuolen und Glykogenpartikeln in den hier lokalisierten Fasern. In dieser Region dürften die biochemisch bestimmbaren absoluten Enzymaktivitäten noch erheblich über denen in Tab. 17 liegen.

Die hohe respiratorische Potenz der okulorotatorischen Muskeln setzt kurze Diffusionswege und eine starke Durchblutung voraus. Kurze Diffusionswege sind durch das geringe Kaliber der Muskelfasern und durch die große Kapillardichte gegeben. MAXWELL et al. (1977) haben die Kapillardichte an Skelettmuskeln der Katze mit einer ähnlichen Methode wie wir untersucht, sie fanden als typische Werte für fast-twitch-Muskeln etwa 600 und für slow-twitch-Muskeln etwa 800 Kapillaren/mm^2 Muskelquerschnitt. Unsere am gleichen Tier erhobenen Werte (vgl. 3.2.) zeigen, daß die Muskelfasern der Globalregion besser kapillarisiert sind als die schnellen Skelettmuskeln, und daß die Gefäßversorgung der Orbitalregion mit 1900 Kapillaren/mm^2 besonders gut ist. REIS und WOOTEN (1970) und WOOTEN und REIS (1972) fanden, daß die Durchblutung der verschiedenen Augenmuskeln der Katze knapp doppelt so groß ist wie die des langsamen M. soleus und etwa 4 - 5 mal so groß wie die des rasch zuckenden M. gastrocnemius. Dabei ist der summarisch im ganzen Augenmuskel bestimmte Myoglobingehalt höher als der des M. gastrocnemius jedoch niedriger als der des M. soleus. Es ist aufgrund unserer Befunde anzunehmen, daß die Durchblutung der Orbitalregion erheblich größer ist als die der Globalregion, und daß die Muskelfasern der Orbitalregion mehr Myoglobin enthalten.

Aufgrund dieser Befunde ist es nicht verwunderlich, daß in elektromyographischen Untersuchungen festgestellt wurde, daß sich gegenüber den Skelettmuskeln die motorischen Einheiten in den okulorotatorischen Muskeln des Menschen (BJÖRK und KUGELBERG, 1953), Kanin-

chen (SCHÄFFER, 1965) und Affen (ROBINSON, 1970) durch sehr lange anhaltende Aktivitätsperioden auszeichnen. Das unterschiedliche Ermüdungsverhalten von motorischen Einheiten verschiedenen Typs im M. obliquus inferior der Katze wurde bereits erwähnt (vgl. 8.1.2.).

Um den Muskeltyp eines unbekannten Muskeln zu bestimmen, wurden von CLOSE und HOH (1968a, b, 1969) zwei relativ einfache Methoden empfohlen. Fast-twitch-Muskeln zeigen nach einem Tetanus eine vorübergehende Erhöhung der Einzelzuckung (LEE, 1907; BROWN und EULER, 1938; EULER und SWANK, 1940; BERNHARD et al., 1941; STANDAERT, 1964; BULLER und LEWIS, 1965; DESMEDT und HAINAUT, 1968), slow-twitch-Muskeln weisen dagegen keine derartige posttetanische Potenzierung auf, sondern nach einem Tetanus ist die Höhe der Einzelzuckung unverändert oder sogar vermindert (posttetanische Depression). In ähnlicher Weise führt die Erniedrigung der Umgebungstemperatur bei fast-twitch-Muskeln zu einer Erhöhung der Kontraktionsamplitude, zu einer Kältepotenzierung (BULLER et al., 1968a, b). An slow-twitch-Muskeln ruft die gleiche Prozedur keine Veränderungen der Kontraktionsamplitude hervor, man beobachtet im Gegenteil oft eine Kältedepression. Das Ausmaß der posttetanischen Potenzierung ist abhängig von der vorangehenden tetanischen Reizung - offenbar besteht für jeden Muskel eine Stimulationsdauer bei entsprechender Reizfrequenz, nach der die Potenzierung am größten ist (vgl. 4.2.2.) - und von der Art des fast-twitch-Muskels; Muskeln, die überwiegend Fasern vom fast-twitch-white-Typ enthalten, zeigen eine ausgeprägtere posttetanische Potenzierung als solche, die mehr fast-twitch-red-Fasern besitzen (vgl. HANSON, 1974). Für den Steigerungsfaktor, der das Ausmaß der posttetanischen Potenzierung bei den fast-twitch-Extremitätenmuskeln verschiedener Wirbeltiere beschreibt, werden Werte von 1,3 - 2,8 angegeben. Das Ausmaß einer optimalen posttetanischen Potenzierung entspricht recht genau dem der Kältepotenzierung und wird als Hinweis dafür angesehen, daß für beide Potenzierungsphänomene der Angriffspunkt im Aktivierungszyklus der Muskelfaser identisch ist (HOH, 1974).

Mit der Kältepotenzierung verbunden ist eine verlängerte Kontraktions- und Erschlaffungszeit, weil bei der erniedrigten Temperatur die mit der Aktivierung des kontraktilen Elements verbundenen Prozesse - Freisetzung des Aktivators (Ca^{++}-Ionen), die ATP-Spaltung und damit der Akto-Myosin-Brücken-Zyklus und die Wiederaufnahme des

Aktivators in das sarkoplasmatische Retikulum - verlangsamt ablaufen. Der "active state" ist unter diesen Bedingungen erniedrigt (geringere Tetanusspannung) und zeitlich verlängert. Die Kältepotenzierung ist unter diesem Blickwinkel besonders auf die länger anhaltende Aktivität des kontraktilen Elements zurückzuführen. Dagegen sind bei der posttetanischen Potenzierung die zeitlichen Parameter der Kontraktion und damit wohl auch die Dauer des "active state" kaum verändert. Ursache der Potenzierung dürfte demnach eine Intensitätssteigerung des "active state" sein. Damit unterscheidet sich die posttetanische Potenzierung auch von der chemischen Zuckungspotenzierung; eine Reihe von Ionen und Pharmaka verlängern das Aktionspotential und damit über eine vermehrte Ca^{++}-Freisetzung auch den "active state" (SANDOW, 1964). Dies hat ähnlich der Kältepotenzierung eine erhöhte Muskelzuckung bei gleichzeitig verlängerter Kontraktions- und Erschlaffungszeit zur Folge. Bei der posttetanischen Potenzierung aber ist das Aktionspotential kaum verändert, es kann deshalb nicht zur Erklärung des Potenzierungsphänomens herangezogen werden (HANSON, 1974). Außerdem ist die Ca^{++}-Freisetzung bei posttetanischen Zuckungen eher vermindert als vermehrt (RÜDEL und TAYLOR, 1973); dies spricht gegen die Annahme, daß die Potenzierung durch ein Ansteigen der freien Ca^{++}-Ionen im Sarkoplasma hervorgerufen wird. Zur Erklärung der Intensitätssteigerung der Aktivierung des kontraktilen Elements bei der posttetanischen Potenzierung hat HOH (1974) eine Hypothese vorgeschlagen, der wir folgen wollen.

Die ATPase-Aktivitäten des fast- und slow-twitch-Myosins und damit die Geschwindigkeit des Akto-Myosin-Brücken-Zyklus in den entsprechenden Muskelfasern sind verschieden (BARANY, 1967). Die ATPase-Aktivität des fast-twitch-Myosins ist hoch. Bei Körpertemperatur hat die Michaelis-Konstante (K_M) einen hohen Wert, so daß die Geschwindigkeit des Brückenzyklus nicht maximal ist, sondern begrenzt wird vom freien myofibrillären ATP-Spiegel. Dagegen ist die ATPase-Aktivität des slow-twitch-Myosins geringer und schon bei Körpertemperatur ist die K_M so niedrig, daß die Geschwindigkeit des Brückenzyklus maximal und unabhängig vom Substrat-(ATP)-Spiegel in der Zelle ist. Es wird nun angenommen, daß die tetanische Tätigkeit des Muskels des ATP-Spiegel in der Muskelzelle anhebt (dafür gibt es eine Reihe von Hinweisen - Lit. s. HOH, 1974) und dies hätte zur Folge, daß die Geschwindigkeit des Brückenzyklus in den fast-

Aktivators in das sarkoplasmatische Retikulum - verlangsamt ablaufen. Der "active state" ist unter diesen Bedingungen erniedrigt (geringere Tetanusspannung) und zeitlich verlängert. Die Kältepotenzierung ist unter diesem Blickwinkel besonders auf die länger anhaltende Aktivität des kontraktilen Elements zurückzuführen. Dagegen sind bei der posttetanischen Potenzierung die zeitlichen Parameter der Kontraktion und damit wohl auch die Dauer des "active state" kaum verändert. Ursache der Potenzierung dürfte demnach eine Intensitätssteigerung des "active state" sein. Damit unterscheidet sich die posttetanische Potenzierung auch von der chemischen Zuckungspotenzierung; eine Reihe von Ionen und Pharmaka verlängern das Aktionspotential und damit über eine vermehrte Ca^{++}-Freisetzung auch den "active state" (BANDOW, 1964). Dies hat ähnlich der Kältepotenzierung eine erhöhte Muskelzuckung bei gleichzeitig verlängerter Kontraktions- und Erschlaffungszeit zur Folge. Bei der posttetanischen Potenzierung aber ist das Aktionspotential kaum verändert, es kann deshalb nicht zur Erklärung des Potenzierungsphänomens herangezogen werden (HANSON, 1974). Außerdem ist die Ca^{++}-Freisetzung bei posttetanischen Zuckungen eher vermindert als vermehrt (RÜDEL und TAYLOR, 1973); dies spricht gegen die Annahme, daß die Potenzierung durch ein Ansteigen der freien Ca^{++}-Ionen im Sarkoplasma hervorgerufen wird. Zur Erklärung der Intensitätssteigerung der Aktivierung des kontraktilen Elements bei der posttetanischen Potenzierung hat HOH (1974) eine Hypothese vorgeschlagen, der wir folgen wollen.

Die ATPase-Aktivitäten des fast- und slow-twitch-Myosins und damit die Geschwindigkeit des Akto-Myosin-Brücken-Zyklus in den entsprechenden Muskelfasern sind verschieden (BARANY, 1967). Die ATPase-Aktivität des fast-twitch-Myosins ist hoch. Bei Körpertemperatur hat die Michaelis-Konstante (K_M) einen hohen Wert, so daß die Geschwindigkeit des Brückenzyklus nicht maximal ist, sondern begrenzt wird vom freien myofibrillären ATP-Spiegel. Dagegen ist die ATPase-Aktivität des slow-twitch-Myosins geringer und schon bei Körpertemperatur ist die K_M so niedrig, daß die Geschwindigkeit des Brückenzyklus maximal und unabhängig vom Substrat-(ATP)-Spiegel in der Zelle ist. Es wird nun angenommen, daß die tetanische Tätigkeit des Muskels des ATP-Spiegel in der Muskelzelle anhebt (dafür gibt es eine Reihe von Hinweisen - Lit. s. HOH, 1974) und dies hätte zur Folge, daß die Geschwindigkeit des Brückenzyklus in den fast-

twitch-Fasern sich erhöht und somit die posttetanische Potenzierung erklärt, während sie in den slow-twitch-Fasern unverändert bleibt, oder sogar abnimmt (Hemmung durch das eigene Substrat ?). Diese Anschauung erklärt ferner die Phänomene bei Abkühlung des Muskelbades. Die Aktivität der ATPase sinkt unter diesen Umständen sowohl für das fast- als auch für das slow-twitch-Myosin. Die erniedrigte K_M des fast-twitch-Myosins bedeutet, daß mit sinkender Temperatur bei einem gegebenen ATP-Spiegel die verminderte Geschwindigkeit des nun länger anhaltenden Brückenzyklus zunehmend unabhängig wird vom Substratangebot; mit anderen Worten, es erhöht sich gleichsam der ATP-Spiegel im Verhältnis zur verminderten ATPase-Aktivität und erklärt damit die Kältepotenzierung. Auf die Aktivität des slow-twitch-Myosin hat dieses quasi-Ansteigen des ATP-Spiegels keinen Einfluß, gegebenenfalls kommt es zu einer Hemmung des Fermentes durch das eigene Substrat, zur Kältedepression. Aus dieser Anschauung erklärt sich auch das gewöhnlich identische Ausmaß von posttetanischer und Kältepotenzierung (s.o.).

Während die Phänomene der Zuckungspotenzierung an Skelettmuskelfasern bereits häufiger Gegenstand von Untersuchungen waren, fehlen sie weitgehend für die okulorotatorischen Muskeln. Befunde über die Wirkung chemischer Zuckungspotentiatoren an diesen Muskeln sind uns nicht bekannt geworden. Es ist auch nicht zu erwarten, daß sich die phasischen Fasern der okulorotatorischen Muskeln gegenüber diesen Substanzen anders verhalten als die phasischen Skelettmuskelfasern. Unsere Untersuchungen mit Cholinesterasehemmstoffen wie Prostigmin oder Physostigmin (vgl. 5.2.) haben gezeigt, daß diese Substanzen, deren zuckungspotenzierende Wirkung am Froschmuskel bekannt ist (PAGALA und SANDOW, 1976), an den okulorotatorischen Muskeln schon in relativ niedrigen Dosen ebenfalls eine Zuckungspotenzierung hervorrufen, wobei nicht nur die Kontraktionsamplitude erhöht ist, sondern auch die Kontraktions- und Erschlaffungszeit verlängert sind (vgl. Abb. 62). Wir vermuten als Erklärung dieses Phänomens die gleichen Ursachen wie sie für die Amphibienmuskeln angegeben werden, eine Verlängerung der Depolarisationsphase des Aktionspotentials und daraus resultierend eine Verlängerung des "active state".

Auch über den Einfluß einer veränderten Umgebungstemperatur oder den einer tetanischen Reizung auf die Muskelkontraktion okulorotatorischer Muskeln liegen in der Literatur kaum Befunde vor. Bei CLOSE und LUFF (1974) findet sich die Bemerkung, daß der M. obliquus inferior der Ratte eine Kältepotenzierung besitzt, deren Ausmaß nicht unerheblich ist (Abkühlung der Badtemperatur von 35°C auf 21 - 22°C erhöht die Zuckungsamplitude um das 1,85fache). Außerdem findet sich in der gleichen Arbeit der Hinweis, daß der Muskel eine posttetanische Potenzierung aufweisen soll, aber keine Abbildungen oder Angaben über das Ausmaß. Das Phänomen der posttetanischen Potenzierung wurde noch von BACH-Y-RITA und LENNERSTRAND (1975) allerdings mit anderer Zielstellung (vgl. 8.1.2.) untersucht. Unsere eigenen Untersuchungen der kontraktilen Eigenschaften des M. obliquus inferior des Kaninchens bei niedrigen Temperaturen zeigten, daß sich die zeitlichen Parameter der Einzelzuckung erwartungsgemäß verlängern (um das 2 bis 2,5fache bei Abkühlung um 10°C) (Tab.10) und als deren Ursache der verlängerte "active state" bei der erniedrigten Temperatur (Abb. 54) anzusehen ist. Unerwartet war für uns der Befund, daß die Augenmuskeln des Kaninchens nur eine sehr geringe Kältepotenzierung besitzen. Daß dies nicht als Artefakt anzusehen ist, wurde bestätigt durch die vollständige Reversibilität der übrigen Temperaturveränderungen bei erneutem Aufwärmen des Muskelbades und durch die ebenfalls geringe posttetanische Potenzierung. Ein Tetanus optimaler Dauer und Frequenz steigert die Kontraktionsamplitude im Mittel nur um den Faktor 1,2; die Kältepotenzierung fanden wir in der gleichen Größenordnung. Ähnlich geringe Werte für die posttetanische Potenzierung geben BACH-Y-RITA und LENNERSTRAND (1975) für den M. rectus lateralis der Katze an. Sie beobachteten an diesem Muskel eine posttetanische Potenzierung um den Faktor 1,44 (vgl. auch LENNERSTRAND und HANSON, 1978b und Abb. 135), für den skelettmuskelähnlichen M. retractor bulbi dagegen einen Faktor von 1,97. Mit diesen niedrigen Potenzierungswerten rangieren die okulorotatorischen Muskeln an der unteren Grenze dessen, was für fast-twitch-Muskeln der Säuger typisch ist (s.o.). Da wie schon erwähnt wurde, die ATPase-Aktivität und folglich die Geschwindigkeit des Akto-Myosin-Brücken-Zyklus in den phasischen Fasern der okulorotatorischen Muskeln sehr hoch sein dürfte, lassen nach der Hypothese von HOH (1974) die geringe posttetanische und Kältepotenzierung darauf schließen, daß in diesen Fasern die ATPase-Aktivität

kaum durch Substratmangel begrenzt ist, daß folglich der ATP-Spiegel in den Zellen sehr hoch sein dürfte und das bei Körpertemperatur die Geschwindigkeit des Akto-Myosin-Brücken-Zyklus schon in der Einzelzuckung nahezu maximal ist.

8.1.5. Kontrakturen tonischer und phasischer Muskelfasern

Um Informationen über die in den okulorotatorischen Muskeln enthaltenen tonischen Muskelfasern zu bekommen, lösten wir am M. obliquus inferior des Kaninchens zwei Formen von Erregungskontrakturen aus. Derartige Kontrakturen sind länger anhaltende oder vorübergehende Spannungsentwicklungen bzw. Verkürzungen der Muskelfasern durch Depolarisation der Muskelfaseroberfläche. Diese Kontrakturen sind vollständig reversibel und unterscheiden sich dadurch von Schädigungskontrakturen, wie sie bei drastischen pH-Verschiebungen, Temperaturänderungen und Applikation von verschiedenen Giften (Veratrin oder auch Physostigmin in hohen Dosen, vgl. 5.2.) auftreten. Die Depolarisation kann entweder durch eine Erhöhung der extrazellulären K^+-Konzentration (man spricht dann von K^+-Kontrakturen und nennt die K^+-Konzentration oder die zugehörige Membrandepolarisation, bei der der kontraktile Apparat angekoppelt wird, mechanische Schwelle - HODGKIN und HOROWICZ, 1960) oder durch eine Applikation verschiedener Pharmaka erfolgen. Das letztere Verfahren setzt voraus, daß die gesamte Muskelfasermembran für das depolarisierende Pharmakon sensitiv ist. Wir haben sowohl K^+-induzierte als auch pharmakologische Kontrakturen am M. obliquus inferior ausgelöst.

K^+-Kontrakturen wurden bisher besonders an Froschmuskeln untersucht (Lit. s. LÄNNERGREN, 1975; vgl. auch 8.2.3.), seltener dagegen an verschiedenen Warmblütermuskeln (LORKOVIC, 1971; MASUDA et al., 1974; DULHUNTY, 1977). Untersuchungen an okulorotatorischen Muskeln liegen bisher nur vom M. rectus inferior der Ratte vor (CHIARANDINI, 1976).

Phasische Skelettmuskelfasern der Säugetiere reagieren auf eine Applikation von Tyrodelösungen mit erhöhter K^+-Konzentration ausschließlich mit vorübergehenden Kaliumkontrakturen. Offenbar wird durch eine entsprechende Depolarisation der Muskelfasern deren kontraktiler Apparat angekoppelt, diese Kopplung wird aber bald darauf

insuffizient und der Muskel erschlafft wieder; nähere Ursachen dieser Insuffizienz, die auch bei den phasischen Fasern niederer Tiere (vgl. 6.3.3.) zu beobachten ist, sind nicht bekannt. Abb. 127 zeigt solche Kontrakturen, wie sie von uns an Skelettmuskeln der Ratte gefunden wurden. Es ist deutlich zu sehen, daß nach Gabe der Kontrakturlösung die Spannung dieser Muskeln rasch ansteigt, nach etwa einer Minute ihr Maximum erreicht und anschließend sofort wieder abfällt, nach 2 - 3 Minuten ist die Ausgangsspannung wieder erreicht. Der langsam zuckende M. soleus hat eine K^+-Schwelle, die zwischen 25 und 30 mM liegt, der rasch zuckende M. extensor digitorum longus dagegen von 80 - 100 mM (Abb. 128). Die Abhängigkeit der Kontrakturspannung von der die Kontraktur auslösenden K^+-Konzentration besitzt eine S-förmige Charakteristik (Abb. 128). In dieser Graphik ist außerdem das Membranpotential angegeben, das bei der entsprechenden extrazellulären K^+-Konzentration gemessen wird (nach LORKOVIC, 1971). Es ist zu sehen, daß die Membran der Muskelfasern vom slow-twitch-Typ (M. soleus) von einem Ruhepotential von 75 - 80 mV ausgehend auf mindestens 55 - 60 mV depolarisiert werden muß, um eine Ankopplung des kontraktilen Apparates zu erreichen. Für Muskelfasern vom fast-twitch-Typ (M. extensor digitorum longus), die ebenfalls eine Ruhepotential von um 80 mV besitzen, liegt das Ausmaß der benötigten Depolarisation weit höher.

Die okulorotatorischen Muskeln unterscheiden sich auffällig von den Skelettmuskeln durch die Fähigkeit, auf eine erhöhte K^+-Konzentration in der Badlösung mit aufrecht erhaltenen Kontrakturen oder mit solchen, die eine aufrecht erhaltende Komponente besitzen zu reagieren. Dabei ist die mechanische Schwelle dieser Muskeln besonders niedrig. Bereits K^+-Konzentrationen von 20 mM in der extrazellulären Flüssigkeit führen zu Kontrakturen. Beide Besonderheiten der Augenmuskeln können auf ihren Gehalt an tonischen Muskelfasern zurückgeführt werden. Untersuchungen an tonischen Muskelfasern von Amphibien haben gezeigt, daß diese Fasern Depolarisationen mit Kontrakturen beantworten, die ebenso lange anhalten wie die Depolarisation andauert - offenbar zeigt die elektromechanische Kopplung dieser Fasern bei längerem Anhalten keine Insuffizienzerscheinungen, wie es für die phasischen Fasern typisch ist; es ist ferner bekannt, daß tonische Fasern eine niedrigere K^+-Kontrakturschwelle besitzen als phasische (vgl. LÄNNERGREN, 1975; sowie 8.2.3.), also bereits

kleine Depolarisationen zur elektromechanischen Ankopplung ausreichen. Wenn man annimmt, daß in der Abhängigkeit des Ruhepotentials (über die normalen Ruhepotentialwerte der okulorotatorischen Muskelfasern sowie über deren beträchtliche Schwankungen wurde in Abschnitt 4.1. referiert) von der extrazellulären K^+-Konzentration zwischen den Fasern der Augen- und der Skelettmuskeln kein größerer Unterschied besteht, so ist aus einem Vergleich der Abb. 56 und 128 zu ersehen, daß zumindestens ein Teil der Augenmuskelfasern offenbar geringere Depolarisationen benötigt, damit der kontraktile Apparat aktiviert wird. Dieses dürften die morphologisch identifizierten tonischen Muskelfasern sein. Leider sind hier zur Zeit keine genauen Angaben möglich, da die Abhängigkeit des Membranpotentials von der extrazellulären K^+-Konzentration an den verschiedenen Augenmuskelfasern bisher nicht gemessen wurde; es fehlen in der Literatur ferner Angaben über die intra- und extrazellulären Ionenkonzentrationen in Augenmuskeln, so daß auch eine theoretische Berechnung entsprechender Membranpotentialwerte nicht möglich ist.

Die Aktivierung des kontraktilen Elements durch die K^+-Depolarisation ist maximal; an Einzelfasern, wie sie durch Präparation aus Froschmuskeln gewonnen werden können, entspricht deshalb die Höhe der maximalen Kaliumkontraktur der im vollständigen Tetanus entwickelten Spannung (HODGKIN und HOROWICZ, 1960). Diese wird wie schon erwähnt von tonischen Muskelfasern über lange Zeit aufrecht erhalten, bei phasischen Fasern dagegen erfolgt nach wenigen Sekunden eine Erschlaffung. Beim Auslösen von K^+-Kontrakturen an Ganzmuskeln, die aus phasischen Muskelfasern aufgebaut sind (Skelettmuskeln) oder die zu einem Teil phasische Muskelfasern enthalten (Augenmuskeln der Säuger, Skelettmuskeln niederer Wirbeltiere), wird die Tetanusspannung dagegen nicht erreicht. Die anflutende Lösung erreicht in solchen Fällen zuerst die oberflächlichen Muskelfasern, depolarisiert diese, löst eine Kontraktur aus und dringt durch Diffusion langsam ins Innere des Muskels vor. Die Depolarisation und damit die Spannungsentwicklung an den phasischen Fasern, die tiefer im Muskelinneren gelegen sind, tritt deshalb erst nach und nach ein. Da die Kontraktur im Inneren des Muskels erst beginnt, wenn sie in den oberflächlichen Schichten bereits ganz oder teilweise abgelaufen ist, wird am ganzen Muskel in der K^+-Kontraktur nicht die Tetanusspannung erreicht, sondern nur ein mehr oder weniger gro-

ßer Anteil. Der M. obliquus inferior des Kaninchens entwickelte in unseren Versuchen in der K^+-Kontraktur Maximalspannungen von 102 ± 20 g/cm^2, das ist etwa ein Fünftel der maximalen Tetanusspannung.

An der Kaliumkontraktur des M. obliquus inferior, wie wir sie im Abschnitt 4.2.3. beschrieben und in den Abb. 55 und 57 dargestellt haben, sind verschiedene Vorgänge beteiligt. Bei niedrigen, schwellennahen K^+-Konzentrationen reagieren offenbar aufgrund ihrer niedrigen mechanischen Schwelle nur die tonischen Muskelfasern. Mit zunehmender Steigerung der K^+-Konzentration beteiligen sich an der Kontraktur auch zunehmend und vorübergehend phasische Muskelfasern mit höherer mechanischer Schwelle. Das betrifft besonders den Anfangsteil der Kontraktur und bedingt den zunehmend steileren Kontrakturanstieg und bei sehr hohen K^+-Konzentrationen den phasischen Beginn der Spannungsentwicklung. Der späte und aufrecht erhaltene Teil der Kontraktur, der offenbar durch die tonischen Fasern hervorgerufen wird, und keinerlei Anzeichen einer Ermüdbarkeit aufweist, hatte in unseren Versuchen Maximalwerte von 70 - 100 g/cm^2. Das sind etwa 10 - 15% der maximalen Tetanusspannung.

CHIARANDINI (1976) hat neben vollständigen Mm. recti inferiores der Ratte, an denen er nahezu identische Ergebnisse wie wir am M. obliquus inferior des Kaninchens erhielt, auch Präparate untersucht, an denen die dünnfasrige orbitale Muskelregion entfernt worden war, und festgestellt, daß sie sich in ihren K^+-Kontrakturen nicht unterscheiden. Dies ist ein weiterer Hinweis für das Vorhandensein tonischer Muskelfasern in beiden Muskelregionen.

Aus der in Abschnitt 5.1. gegebenen Literaturübersicht geht hervor, daß schon lange bekannt ist, daß die okulorotatorischen Muskeln Applikationen depolarisierender Pharmaka (besonders ACh und seiner Verwandten) mit aufrechterhaltenen Kontrakturen beantworten, und daß dafür die tonischen Muskelfasern verantwortlich gemacht werden können. Iontophoretische Untersuchungen an tonischen Muskelfasern von Amphibien (KIESSLING, 1964) und Vögeln (FEDDE, 1969) haben gezeigt, daß diese multipel innervierten Fasern eine hohe ACh-Empfindlichkeit entlang der gesamten Muskelfaseroberfläche besitzen. Ein Zusatz auch geringer Mengen von ACh in der Badlösung depolarisiert demnach die Membran der Muskelfasern und koppelt den kontraktilen Apparat an, so daß die typische dosisabhängige aufrechterhaltene

Kontraktur resultiert. Adulte phasische Skelettmuskelfasern der Säuger sind dagegen nur im Endplattenbereich für ACh sensitiv und zeigen keine Kontrakturen. Eine gewisse Ausnahme von dieser Regel scheinen die Muskelfasern vom slow-twitch-Typ darzustellen. Sie besitzen eine sehr geringe ACh-Empfindlichkeit der Membran auch außerhalb des Endplattenbereichs (MILEDI und ZELENA, 1966). Sehr hohe Dosen ACh können demzufolge am M. soleus der Ratte vorübergehende ACh- Kontrakturen auslösen (GUTMANN und HANZLIKOVA, 1966). Die Fasern besitzen in dieser Beziehung eine gewisse Ähnlichkeit mit den mitochondrienreichen phasischen Skelettmuskelfasern der Amphibien, die ebenfalls ACh-empfindlich über die gesamte Muskelfasermembran sind (KIESSLING, 1964) und nicht aufrechterhaltene ACh-Kontrakturen zeigen (ASMUSSEN und KIESSLING, 1970). Da die okulorotatorischen Muskeln der Säuger wie schon erwähnt wahrscheinlich keine Muskelfasern vom slow-twitch-Typ enthalten, ist es fraglich, ob in diesen phasische ACh-empfindliche Muskelfasern enthalten sind. Die bei hohen Dosen ACh zu beobachtende phasische Komponente der Kontraktur (vgl. Abb. 59) könnte dafür sprechen, jedoch kann es sich hierbei auch um eine Desensitisationserscheinung handeln. Um diese Frage zu klären, sind iontophoretische Untersuchungen über die ACh-Empfindlichkeit der verschiedenen Muskelfasertypen in den okulorotatorischen Muskeln erforderlich.

Aus der Höhe der ACh- bzw. SCh-Kontraktur bei hohen Pharmakakonzentrationen, zumindest aber aus der ihrer aufrechterhaltenen Komponente, läßt sich auf die maximale Spannung der in den okulorotatorischen Muskeln enthaltenen tonischen Muskelfasern schließen. Wir ermittelten bei den pharmakologisch induzierten Kontrakturen für deren maximale Amplitude Werte zwischen 70 und 110 g/cm^2 bzw. für die aufrechterhaltene Komponente 60 - 90 g/cm^2. Diese Kontrakturspannung liegt in der gleichen Größenordnung wie die der aufrechterhaltenen Komponente der K^+-Kontraktur; sie entspricht etwa auch der Restspannung, die mit Physostigmin behandelte Muskeln nach einer tetanischen Reizung aufweisen (Abb. 62). Wir können aus diesen Ergebnissen schlußfolgern, daß die im M. obliquus inferior des Kaninchens enthaltenen tonischen Muskelfasern eine maximale Spannung entwickeln können, die etwa 15% (10 - 20%) der Maximalspannung aller phasischen Fasern dieses Muskels beträgt. Diese Kraftentwicklung der tonischen Fasern entspricht demit weitgehend ihrem prozentualen Anteil im Muskel (vgl. 3.4.2.).

8.1.6. Ontogenese der Augen- und Skelettmuskelfasern

In den letzten Jahren ist die postnatale Entwicklung der Skelettmuskelfasern bei verschiedenen Säugetieren untersucht worden. Wenn auch noch eine Reihe von Fragen offen sind, so ergibt sich doch zur Zeit etwa das folgende Bild. Es wird generell angenommen, daß alle Muskelfasern nach ihrer Entwicklung aus den Myotuben gleichmäßig uniform und langsam sind, und daß ihre Differenzierung in schnell und langsam zuckende Fasern erst im Verlauf der Ontogenese und nach dem Einwachsen des Nerven in den Muskel erfolgt. In welchem Stadium sich diese Differenzierung zur Zeit der Geburt des Tieres befindet, ist je nach Tierart und Muskel etwas verschieden. Nestflüchtende Tiere wie das Meerschweinchen werden mit weitgehend differenzierten Skelettmuskeln geboren, die morphologisch und physiologisch schon nahezu die Eigenschaften schnell und langsam zuckender Muskeln erwachsener Tiere besitzen (GUTMANN et al., 1974). Nesthockende Tiere wie Ratte, Katze und Kaninchen - von diesen soll im folgenden die Rede sein - kommen mit unreifen Skelettmuskeln auf die Welt, jedoch ist auch bei diesen Tieren die Atemmuskulatur schon weitgehend differenziert (GLEBOWSKI, 1961; KELLY und ZACKS, 1969). Da bei diesen Tieren die Augen bei der Geburt noch geschlossen sind und auch vestibulär ausgelöste Kompensationsbewegungen noch weitgehend fehlen, war bei unseren morphologischen Untersuchungen an den Augenmuskeln neugeborener Kaninchen und Katzen zu vermuten, daß auch diese Muskeln bei Geburt relativ unreif sein würden. Es ist allerdings gezeigt worden, daß sich Kopf- und kopfnahe Muskeln in einigen Prametern früher entwickeln als schwanznahe (BOETHIUS, 1969; OVALLE, 1976); aber als wir unsere Untersuchungen vornahmen, war über die Entwicklung der Augenmuskeln nichts bekannt.

Die undifferenzierten Skelettmuskeln der nesthockenden Tiere bestehen bei der Geburt aus einer Population dünner Muskelfasern, die histochemisch weitgehend gleichmäßig reagieren, so daß das typische Mosaikbild des erwachsenen Muskels fehlt (DUBOWITZ, 1965; COSMOS, 1966; NYSTRÖM, 1966; 1968a; MAIER und ELDRED, 1974; GUTMANN et al., 1973, 1974; HAMMARBERG, 1974; BROOKE und KAISER, 1974; STRUGALSKA und FIDZIANSKA, 1976; OVALLE, 1976; SWATLAND, 1977). Dabei ist die Aktivität der meisten histochemisch nachweisbaren Enzyme niedrig, die der oxidativen, mitochondrial gebundenen Fermente aber relativ

hoch (Abb. 129), so daß man von einem "roten" Entwicklungsstadium gesprochen hat (DUBOWITZ, 1965), obwohl zu den "roten" erwachsenen Muskelfasern deutliche Unterschiede z.B. in der Anordnung der Mitochondrien bestehen (CAUTHIER und SCHAEFFER, 1974). Elektronenmikroskopisch findet man (EDGE, 1970; LUFF und ATWOOD, 1971; CAUTHIER und SCHAEFFER, 1974) dünne Myofibrillen, kleine aber zahlreiche Mitochondrien und breite Z-Linien; in diesem Entwicklungszustand ist die Anzahl der T-Tubuli noch gering, und sie verlaufen oft mehr oder weniger longitudinal; auch das sarkoplasmatische Retikulum ist noch nicht voll entwickelt. Bei neugeborenen Mäusen ist das auf das Faservolumen bezogene Volumen des sarkotubulären Systems im M. extensor digitorum longus und im M. soleus annähernd gleich groß und beträgt etwa 1,5% (die Werte für die erwachsenen Tiere wurden schon im Abschnitt 8.1.4. erwähnt - LUFF und ATWOOD, 1971).

Von diesen Entwicklungsstadien aus beginnt nach der Geburt die Differenzierung in die verschiedenen Muskelfasertypen. Bei der Katze (NYSTRÖM, 1968a) werden die ersten Differenzen beim histochemischen Nachweis oxidativer Enzyme und Lipide nach etwa 14 Tagen sichtbar, nach drei Wochen bestehen bereits deutliche Unterschiede und nach etwa 6 Wochen ist das histochemische Muster des erwachsenen Muskels vollständig ausgebildet (Abb. 129). Parallel zu dieser Entwicklung erfolgen die Veränderungen der inneren Struktur. Etwa 20 - 30 Tage post partum ist bei der Maus das sarkotubuläre System in den Extremitätenmuskeln wie bei erwachsenen Muskeln ausgebildet (LUFF und ATWOOD, 1971). Der ordnungsgemäße Ablauf dieser Entwicklung ist offenbar an eine intakte Innervation gebunden; Denervation von Muskeln neugeborener Tiere verhindert die weitere Differenzierung (ENGEL und KARPATI, 1968; SHAFIQ et al., 1972). Die von uns beschriebene zeitliche Abfolge der Fasertypendifferenzierung in den Augenmuskeln von Katzen und Kaninchen stimmt bezüglich der phasischen Fasertypen dieser Muskeln mit denen der Skelettmuskeln vollständig überein. Hervorzuheben ist die frühzeitige Differenzierung des Fasertyp 6 (tonisch vom Froschtyp), dies könnte darauf hinweisen, daß es sich um eine phylogenetisch alte Fasersorte handelt. Ferner konnten wir zeigen, daß mit der histochemischen Differenzierung das Wachstum der Muskelfasern nicht beendet ist. Dies trifft offenbar auch für die Skelettmuskelfasern zu (HALMARBERG, 1974; TOMANEK, 1975; HALTIA et al., 1978), so hält beispielsweise im M. ga-

strocnemius der Katze, in dem die Faserdifferenzierung zwischen dem 30. und 40. Lebenstag sicher abgeschlossen ist, die Zunahme des Kalibers der verschiedenen Fasertypen noch über den 70. Lebenstag hinaus an.

Während bei nestflüchtenden Tieren die Muskeln bei der Geburt schon weitgehend die unterschiedlichen kontraktilen Eigenschaften besitzen wie erwachsene Muskeln, zeigen die Muskeln nesthockender Tiere kaum Differenzen (Abb. 130), die Verkürzungsgeschwindigkeit ist gering, die Kontraktions- und Erschlaffungszeit sind lang, ebenso die Latenz- und Refraktärzeit, die Fusionsfrequenz ist niedrig, die tetanische Spannungsentwicklung und ihre Steilheit sind gering, wobei das Twitch-Tetanus-Verhältnis erhöht ist (BULLER et al., 1960; BULLER und LEWIS, 1965; CLOSE und HOH, 1967; MANN und SALAFSKY, 1970; DRACHMAN und JOHNSTON, 1973; GUTMANN et al., 1972, 1973, 1974; BAGUST et al., 1974; HAMMARBERG und KELLERTH, 1975). Die Muskeln neugeborener Tiere zeigen das Phänomen der posttetanischen Potenzierung nicht (NYSTRÖM, 1968 b-d; HAMMARBERG und KELLERTH, 1975a, b). Diese Befunde erklären sich aus dem gering entwickelten sarkotubulären System (s.o.) und aus der geringen Aktivität der myofibrillären ATPase, die die Muskelfasern postnatal besitzen (VILLAFRANCA, 1954; TRAYER und PERRY, 1966; GUTMANN et al., 1973, 1974; SYROVY und GUTMANN, 1977). Im Laufe der postnatalen Ontogenese verändern sich dann besonders die kontraktilen Eigenschaften der fast-twitch-Fasern - der gesamte Kontraktionsablauf wird rascher (Abb. 130), die Fusionsfrequenz steigt, die Tetanusspannung erhöht sich und das Twitch:Tetanus-Verhältnis sinkt - , dagegen verändern sich die zeitlichen Parameter in den slow-twitch-Fasern weniger, aber auch hier steigt die Tetanusspannung und das Twitch:Tetanus-Verhältnis wird geringer.

Es war bekannt, daß der Kontraktionsablauf der Augenmuskeln neugeborener Kaninchen langsamer ist als bei erwachsenen Tieren (MATYUSHKIN, 1967), aber erst kürzlich erschien eine ausführliche Untersuchung (LENNERSTRAND und HANSON, 1978a, b), deren Ergebnisse hier kurz besprochen werden sollen. Der Ablauf der Einzelzuckung des M. obliquus inferior von neugeborenen Katzen ist deutlich langsamer als bei erwachsenen Tieren (Abb. 131). Die Kontraktions- und Halberschlaffungszeiten betragen zur Zeit der Geburt etwa 15 ms und liegen damit schon beträchtlich niedriger als die vergleichbaren

Werte unreifer Skelettmuskeln (Abb. 132), in den folgenden Tagen und Wochen sinken die Zeiten ständig ab, wobei die Differenzen zu den Skelettmuskeln weiter zunehmen; die Kontraktionszeit beträgt 6 Wochen post partum etwa 10 ms und hat auch 14 Wochen später noch nicht vollständig den Wert erwachsener Muskeln erreicht. Etwas langsamer als die Kontraktionszeit verkürzt sich die Halberschlaffungszeit. Im Verlauf der postnatalen Entwicklung steigt die Zuckungs- und die Tetanusspannung kontinuierlich bis zu den für das erwachsene Tier typischen Werten an, das Twitch-Tetanus-Verhältnis schwankt dabei etwas (Abb. 133). Die Fusionsfrequenz erreicht schon bei Muskeln etwa 6 Wochen alter Tiere die Werte, die für erwachsene Muskeln charakteristisch sind (Abb. 134). Die Ermüdungsresistenz des unreifen M. obliquus inferior ist bei langdauernder niederfrequenter Reizung geringer als bei ausgewachsenen Muskeln; bei kurzzeitiger hochfrequenter Reizung jedoch größer. Die Augenmuskeln neugeborener Katzen zeigen keine posttetanische Potenzierung, diese entwickelt sich erst im zunehmenden Alter (Abb. 135).

Wenn wir diese physiologischen Befunde mit unseren morphologischen Daten vergleichen, so ist festzustellen, daß abgesehen von der Fusionsfrequenz die kontraktilen Parameter etwas langsamer ausreifen als das morphologische Bild dies erwarten ließ. Die Augenmuskeln reifen damit offenbar auch später aus als die Skelettmuskeln des Beines, für die etwa 2 Monate angegeben werden (BULLER et al., 1960; BULLER und LEWIS, 1965; MANN und SALAFSKI, 1970). Auch die in der Abb. 132 eingezeichneten Daten von HAMMARBERG und KELLERTH (1975a) zeigen, daß der M. gastrocnemius der Katze etwa 6 Wochen post partum die für erwachsene Muskeln charakteristischen Kontraktionsparameter besitzt.

Eine besondere Eigenschaft undifferenzierter Skelettmuskelfasern ist ihre ACh-Empfindlichkeit über die gesamte Muskelfaser (DIAMOND und MILEDI, 1962), so daß an unreifen Muskeln ACh-Kontrakturen ausgelöst werden können. Das Vorhandensein ACh-empfindlicher Rezeptoren auf der gesamten Faseroberfläche ist offenbar eine sehr frühe Eigenschaft der Muskelfasern, die auch Muskelzellen in der Gewebekultur besitzen (FAMBROUGH und RASH, 1971) und die zur Zeit der Geburt noch besteht. In dieser Zeit sind die unreifen Skelettmuskeln noch multipel und polyneuronal innerviert (BAGUST et al., 1973; BROWN et al., 1976; RILEY, 1977). In den der Geburt folgenden 2 bis

4 Wochen verschwindet die multiple Innervation. Der ACh-empfindliche Bereich der Muskelfaser zieht sich damit auf die motorische Endplatte zurück. Es ist bisher leider nicht bekannt, ob die phasischen Muskelfasern der Augenmuskeln im Embryonalzustand auch über eine generalisierte ACh-Empfindlichkeit verfügen und ob diese Fasern dann eine polyneuronale Innervation, die in späteren Lebensabschnitten für tonische Muskelfasern typisch ist, besitzen.

Wenn man die Eigenschaften embryonaler Augen- und Skelettmuskeln betrachtet, fällt auf, daß sie in vielem denen denervierter Augen- und Skelettmuskeln vergleichbar sind. Über diesen Punkt soll später noch diskutiert werden (vgl. 8.3.3.).

8.1.7. Einige Bemerkungen zur funktionellen Bedeutung der verschiedenen Muskelfasertypen

Über den Anteil, den die morphologisch, physiologisch und pharmakologisch in den okulorotatorischen Muskeln der Säuger identifizierbaren Muskelfasertypen an den verschiedenen Augenbewegungen haben, bestehen noch viele Unklarheiten. Es ist anzunehmen, daß die tonischen Muskelfasern besonders an der Aufrechterhaltung einer bestimmten Augenposition und an langsamen Folgebewegungen beteiligt sind, und daß die phasischen Fasern vornehmlich bei raschen Blickbewegungen tätig sind; es erscheint aber unmöglich, einer bestimmten Muskelfasersorte eine bestimmte Augenbewegungsform zuzuordnen. YAMANAKA und BACH-Y-RITA (1968) leiteten bei vestibulär ausgelöstem Nystagmus Aktionspotentiale vom N. abducens der Katze ab und fanden, daß in der langsamen Phase besonders Nervenfasern mit geringer Leitungsgeschwindigkeit (dünne Nervenfasern zu tonischen Muskelfasern ?) und in der schnellen Phase besonders Nervenfasern mit hoher Leitungsgeschwindigkeit (dicke Nervenfasern zu phasischen Muskelfasern ?) tätig sind. Aber auch in der schnellen Nystagmusphase waren einige Nervenfasern mit niedriger Leitungsgeschwindigkeit aktiv und ebenso einige Nervenfasern mit hoher Leitungsgeschwindigkeit in der langsamen Nystagmusphase (besonders gegen deren Ende).

Der menschliche M. rectus lateralis entwickelt in primärer Augenposition eine Spannung von 12 - 17 g, in einer Sakkade dagegen bis zu 130 g (ROBINSON et al., 1969), vergleichbare Werte werden für die Katze angegeben (BACH-Y-RITA, 1971), d.h., die Spannung, die

ein Muskel aufbringen muß, um das Auge in primärer Position zu halten, beträgt etwa 9 - 13% der maximalen Sakkadenspannung. Wenn die Motoneurone der tonischen Muskelfasern eine niedrige Schwelle besitzen, ist abzuschätzen, daß sie einen beträchtlichen Beitrag zur aktiven Ruhespannung des Muskels leisten können. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß beim Kaninchen die Gesamtspannung aller tonischen Muskelfasern etwa 15% der maximalen Tetanusspannung der phasischen Fasern beträgt. Die Rekrutierungsschwelle tonischer Motoneurone scheint tatsächlich niedriger zu liegen als die der phasischen (NEMET und MILLER, 1968; BAICHENKO et al., 1967; BARMACK, 1977). Elektromyographische Untersuchungen, die in unserem Labor an verschiedenen Augenmuskeln des wachen oder flach narkotisierten Kaninchens durchgeführt wurden (GORNIC et al., 1975), haben gezeigt, daß bereits in Primärstellung des Auges tonische und phasische Muskelfasern in unabhängigen spontanen Rhythmen nebeneinander aktiviert werden (Abb. 136). Die beiden Fasertypen wurden anhand ihrer unterschiedlichen Potentialform im EMG unterschieden (monophasische Potentiale sind typisch für tonische Muskelfasern, vgl. 8.1.2.). Vestibuläre Reizung ändert die Spontanfrequenz der tonischen und phasischen Aktivität stets gleichsinnig. Drehen des Tieres in Richtung des Muskelzugs des untersuchten Muskels (der Muskel ist dann Antagonist im Sinne der statischen Labyrinthreflexe) vermindert die Spontanfrequenz, wobei zunächst die phasische und erst bei größeren Drehwinkeln auch die tonische Aktivität erlischt (Abb. 136). Beim Zurückdrehen des Tieres beginnen zunächst wieder die tonischen und später die phasischen Muskelfasern ihre Tätigkeit, bis bei starker Drehung des Tieres entgegen der Zugrichtung des Muskels die Tätigkeit der beiden Fasertypen elektromyographisch nicht mehr zu trennen ist. Diese Befunde sprechen sehr stark für ein niedrigeres Erregungsniveau der Motoneurone zu den tonischen Muskelfasern und stützen die Ansicht, daß diese Fasern für die Aufrechterhaltung von Augenstellungen zwar nicht allein verantwortlich sind, aber maßgeblich daran Anteil haben. In diesem Zusammenhang könnte die Tätigkeit der tonischen Muskelfasern ferner dazu beitragen, die Tätigkeit der antagonistischen Muskeln während der Fixation zu dämpfen und zu glätten. BROWNE (1976) hat gezeigt, daß die selektive Reizung der tonischen Muskelfasern (vgl. 8.1.2.), den Widerstand des M. obliquus superior des Schafes gegenüber Dehnungen kleiner Amplitude stark erhöht.

Es wurde schon erwähnt (8.1.4.), daß die Motoneurone der Augenmuskeln gegenüber denen der Skelettmuskeln ungewöhnlich langdauernd und mit hoher Frequenz tätig sind. Die bevorzugten Frequenzen der Abducens-Motoneurone des Kaninchens liegen dabei zwischen 50 und 150 Hz (SCHÄFER, 1965). Ähnliche Frequenzbereiche werden auch für andere Tiere angegeben und die typische Entladungsrate der Motoneurone bei primärer Position des Auges liegt bei etwa 100 Hz (FUCHS und LUSCHEI, 1970; ROBINSON, 1970). Wenn man annimmt, und dies ist nach der Diskussion in Abschnitt 8.1.2. korrekt, daß wir bei unseren direkten Reizversuchen eine Population phasischer Muskelfasern gereizt haben, die sich bezüglich ihrer kontraktilen Parameter nicht allzu stark unterscheiden, so beschreiben die in Abb. 49 gegebenen Mittelwertskurven die Spannungs-Frequenz- bzw. Spannungsanstiegs-Frequenz-Beziehung einer durchschnittlichen motorischen Einheit. Ähnliche Kurven wurden schon von COOPER und ECCLES (1930) sowie von BARMACK et al. (1971) für die Katze angegeben. Aus der Abbildung ist zu entnehmen, daß die bevorzugte Entladungsfrequenz der Motoneurone gerade den Bereich umfaßt, in dem die Muskelspannung besonders stark von der Stimulationsfrequenz abhängig ist, wo die Kurve also sehr steil ist, und daß die typische Entladungsrate für Motoneurone bei Primärposition (100 Hz) etwa in der Mitte dieses steilen Bereiches liegt. Die phasischen Muskelfasern beantworten eine derartige Reizfrequenz mit einem unvollständigen Tetanus, bei dem etwa die Hälfte der maximal möglichen Spannung erreicht werden kann, jedoch ist die Steilheit der Spannungsentwicklung gering.

HENN und COHEN (1973a, b) haben im Okulomotorius- und Abducenskern des Affen aufgrund ihres Aktivitätsmusters verschiedene Typen von Motoneuronen unterschieden. Einige Neurone waren nur kurz vor bzw. während rascher Augenbewegungen von großem Winkel tätig, nicht dagegen, wenn das Auge ruhig stand (Abb. 137 B). Die Frequenz dieser kurzzeitigen Entladungen kann 800 bis 1000 Hz erreichen. Andere Neurone zeigten nur Dauerentladungen, deren Frequenz abhängig von der Augenstellung zwischen 50 und 200 Hz lag (Abb. 137 A). Die Autoren bezeichneten den ersten Neurontyp, dessen Aktivität offenbar geschwindigkeitskodiert ist, als phasisch, den zweiten Neurontyp mit positionskodierter Aktivität als tonisch. - Diese Begriffe sind insofern verwirrend, da nicht bekannt ist, ob diese tonischen und

phasischen Nervenzellen auch mit den tonischen und phasischen Muskelfasern verbunden sind, die wir beschrieben haben. Es ist nur zu vermuten, daß die phasischen Neurone rascher zuckende Muskelfasern innervieren als die tonischen. - Die meisten Motoneurone haben aber Aktivitätsmuster, die sowohl eine geschwindigkeits- als auch eine positionskodierte Komponente enthalten (FUCHS und LUSCHEI, 1970, 1971a; ROBINSON, 1970; SCHILLER, 1970), so daß offenbar ein Spektrum tonisch-phasischer Neurone existiert (Abb. 137 C-F und 138). Derartige Neurone haben je nach Augenstellung eine charakteristische Ruheentladung und produzieren entsprechend der Spannungs-Frequenz-Charakteristik (Abb. 49) eine bestimmte Spannung in den von ihnen versorgten Muskelfasern. In Abhängigkeit von Ausmaß und Winkelgeschwindigkeit erhöht sich bei Augenbewegungen die Entladungsfrequenz der Neurone kurzzeitig, dabei wird oft die Fusionsfrequenz der zugehörigen Muskelfasern überschritten (vgl. 8.1.4.) und dadurch die Geschwindigkeit entsprechend der Spannungsentwicklungs-Frequenz-Charakteristik (Abb. 49) erhöht.

8.2. Muskelfasertypen in den Augenmuskeln niederer Vertebraten

8.2.1. Einige Bemerkungen zur Phylogenese der Augenmuskeln

Die Untersuchung der äußeren Augenmuskeln der Säugetiere hat gezeigt, daß diese Muskeln eine Reihe von Besonderheiten aufweisen, die sicher nicht zu Unrecht als Ausdruck ihrer speziellen Funktion aufgefaßt werden. Die besonderen Eigenschaften, die im vorigen Abschnitt diskutiert wurden, zeigen sich vornehmlich im Vergleich mit denen der gewöhnlichen Skelettmuskeln der Säugetiere. Untersuchungen über die Entwicklung dieser Eigenschaften in der aufsteigenden Tierreihe sind zur Zeit noch sehr unvollständig, unsere eigenen Untersuchungen zu diesem Thema wurden in Abschnitt 6. zusammen mit entsprechenden Befunden aus dem Schrifttum dargestellt. Obwohl das vorliegende Material noch sehr lückenhaft ist, soll hier eine zusammenfassende Betrachtung versucht werden.

Eines der auffälligsten Merkmale der okulorotatorischen Muskeln der Säugetiere ist die Vielzahl der morphologisch unterscheidbaren Muskelfasertypen, von denen einige kein vergleichbares Pendent in der Skelettmuskulatur besitzen. In den Augenmuskeln der niederen

Vertebraten sind sowohl die Anzahl der differenzierbaren Muskelfasertypen als auch deren Unterschiede zur Skelettmuskulatur geringer. Die okulorotatorischen Muskeln haben offenbar im Laufe der Höherentwicklung der Tiere und im Zusammenhang mit der funktionellen Entwicklung des Auges eine erhebliche Differenzierung gegenüber den Skelettmuskeln erfahren.

Bei den Fischen werden die Augenbewegungen von Muskeln bewerkstelligt, die zwei verschiedene Muskelfasertypen enthalten, die sich in ihrem morphologischen Bild, ihrem Faserkaliber und in ihrer Innervation nicht oder fast nicht von den Skelettmuskelfasertypen dieser Tiere unterscheiden lassen (vgl. 6.2.1.).

Bei den Amphibien und Reptilien findet man in der Augen- und Skelettmuskulatur mindestens drei Muskelfasertypen. Zwei der Muskelfasertypen sind phasisch - wahrscheinlich die extremen Formen eines Spektrums - fokal innerviert und generieren Aktionspotentiale, der dritte Fasertyp ist tonisch, polyneuronal und multipel innerviert und nicht in der Lage Aktionspotentiale zu erzeugen. Die Muskelfasertypen der Augen- und Skelettmuskulatur dieser Tiere lassen sich von ihrer inneren Struktur und ihrer Innervation her kaum unterscheiden (vgl. 6.2.2./3.), wahrscheinlich bestehen auch keine Differenzen in den elektrophysiologischen Eigenschaften (vgl. 6.3.), jedoch haben alle Fasertypen der okulorotatorischen Muskeln einen bemerkenswert geringen Durchmesser. Das geringe Kaliber der okulorotatorischen Muskelfasern gegenüber denen der Skelettmuskelfasern scheint ein relativ frühes Merkmal der Anpassung an die besondere Funktion der Augenmuskeln zu sein. Es wird in analoger Weise auch bei Vögeln und Säugetieren beobachtet.

Die Augen- und Skelettmuskeln der Vögel unterscheiden sich wahrscheinlich nicht nur hinsichtlich ihres Kalibers. Wir vermuten, daß die okulorotatorischen Muskeln dieser Tiere in ihrer Vielgestaltigkeit denen der Säuger schon recht ähnlich sind. Es lassen sich zwei bis drei phasische Muskelfasertypen unterscheiden. Diese können auch Anteile eines Spektrums sein und entsprächen damit den Fasertypen 3 - 5 der Säugeraugenmuskeln (vgl. Tab. 7 und 8). Ferner finden sich Hinweise auf das Vorkommen von zwei unterschiedlichen multipel innervierten Formen tonischer Fasern (vgl. 6.2.4.). Wenn dieser Befund bestätigt werden sollte, so ist anzunehmen, daß der einen Form analog zu den tonischen Fasern der Amphibien und Repti-

lien die Fähigkeit Aktionspotentiale zu bilden fehlt, während die andere Form in Analogie zu den tonischen Fasern in den Skelettmuskeln dieser Tiere Aktionspotentiale generieren kann. Ob es in den Augenmuskeln der Vögel auch eine phasische Fasersorte entsprechend dem Typ 1 der Säuger (vgl. Tab. 7 und 8) gibt ist jedoch ungewiß.

Aus physiologischer Sicht hat die erwähnte Vielfalt der morphologisch und physiologisch unterscheidbaren Fasersorten in den okulorotatorischen Muskeln der Säuger folgende Gründe. Im Laufe der Höherentwicklung werden die phasischen Muskelfasern mehr und mehr in Fasertypen mit unterschiedlichen Eigenschaften differenziert. Außerdem bleiben offenbar aus funktionellen Gründen in diesen Muskeln Fasertypen mit einem phylogenetisch älteren Innervations- und Kontraktionsmodus (tonische Fasern vom Amphibien- oder Vogeltyp) erhalten, während derartige multipel innervierte Fasern aus der Skelettmuskulatur verschwinden, so daß diese beim erwachsenen Säuger ausschließlich phasische Fasern enthält.

In zwei charakteristischen Eigenschaften jedoch scheinen sich die okulorotatorischen Muskeln aller Vertebraten nicht voneinander zu unterscheiden, in der geringen Größe ihrer motorischen Einheiten und in einem schichtenartigen Aufbau. Das geringe Innervationsverhältnis ist bisher nur für die Augenmuskeln der Fische (STERLING, 1977) und der Säugetiere (vgl. 8.1.1.) belegt, kann aber auch für die der Amphibien, Reptilien und Vögel vermutet werden. Der schichtenartige Aufbau, d.h. das regelmäßige Vorhandensein einer sichelförmigen Orbitalregion, die extrem dünne Muskelfasern, reichlich Bindegewebe und viel Kapillaren enthält und die eine runde oder ovale dickfasrige, bindegewebs- und kapillarärmere Globalregion mehr oder weniger umschließt, ist für alle Wirbeltiere wiederholt nachgewiesen worden (vgl. 6.2.). Man darf daraus wohl schließen, daß diese Art der Anordnung der Muskelfasern relativ früh in der Phylogenese erworben wurde und daß sie wohl bei allen Vertebraten der gleichen Funktion dient. Über diese Funktion ist aber zur Zeit kaum etwas bekannt. Zwar vermutet COLLINS (1975), daß die Muskelfasern der Orbitalregion im wesentlichen eine Haltefunktion haben, weil sie bei elektromyographischen Untersuchungen mit multipler Elektrode am Menschen, besonders bei der Aufrechterhaltung von Augenstellungen, weniger dagegen bei raschen Augenbewegungen beteiligt

sind, aber über die kontraktilen Eigenschaften dieser Muskelfasern ist wenig sicheres bekannt (vgl. 8.1.2.). Eine interessante Hypothese wurde kürzlich von BARMACK (1978) aufgestellt. Danach dienen die Muskelfasern der Orbitalregion dazu, passive Längenänderungen des Muskels auszugleichen, so daß der Muskel immer in einem optimalen Dehnungszustand bleibt. Derartige passive Längenänderungen (entsprechend der Längen-Spannungs-Relation, vgl. 4.2.1.) könnten bei vielen Augenbewegungen auftreten. Beispielsweise werden bei einer Bewegung des Auges nach medial die Längen der Muskelfasern des M. rectus superior und des M. rectus inferior, die beide an der Bewegung keinen aktiven Anteil haben, verändert; durch die Rotation des Augapfels wird ein Teil der Muskelfasern gedehnt, ein anderer Teil gestaucht und für beide der optimale Dehnungsgrad verschoben. Aktive Tätigkeit der Muskelfasern der Orbitalregion soll dies ausgleichen. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese These beweisen läßt und ob sie zur Erklärung der Zweischichtigkeit aller okulorotatorischen Muskeln der Vertebraten ausreicht.

Abschließend noch einige Bemerkungen zur Phylogenese des M. retractor bulbi. Dieser Muskel ist, da er bei Fischen regelmäßig fehlt, offenbar eine Erwerbung der Amphibien. Bei diesen Tieren ist er ganz besonders gut entwickelt und übertrifft an Masse die okulorotatorischen Muskeln. Im Laufe der Höherentwicklung der Vertebraten wird er wahrscheinlich zunehmend rudimentär; er ist bei Reptilien und Vögeln noch regelmäßig vorhanden aber schwächer entwickelt als die okulorotatorischen Muskeln, bei einer Reihe von Säugetieren fehlt er (vgl. 6.1.). Der M. retractor bulbi ist offenbar bei allen Vertebraten ein rein phasischer Muskel, das beweisen für die Säuger eine Reihe morphologischer Befunde am M. retractor bulbi der Katze, die im Abschnitt 3. erwähnt wurden, sowie elektrophysiologische (BACH-Y-RITA und ITO, 1965) und pharmakologische (BACH-Y-RITA et al., 1967; STEINACKER et al., 1967) Untersuchungen. Morphologische Untersuchungen am M. retractor bulbi verschiedener niederer Vertebraten (vgl. 6.2.) und unsere physiologisch-pharmakologischen Untersuchungen beim Frosch haben keinen Anhalt für die Existenz tonischer Muskelfasern in diesen Muskeln ergeben. Für alle Vertebraten scheint zu gelten, daß die Retraktoren etwas schneller zucken als die Skelettmuskeln, aber langsamer als die okulorotatorischen Muskeln (vgl. 6.3. sowie 8.1.2.).

Die funktionelle Bedeutung des M. retractor bulbi ist nicht ganz geklärt. Gewöhnlich wird für Säugetiere angenommen, daß die Tätigkeit dieses Muskels dem Schutz des Auges dient. Der Augapfel tritt in die Orbita zurück und die Nickhaut wird darüber gezogen (MOTASIS, 1885; BACH-Y-RITA, 1971; LENNERSTRAND, 1974). Die gleiche Funktion gibt GAUPP (1904) für den M. retractor bulbi des Frosches an. Bemerkenswert ist allerdings, daß wie schon erwähnt bei der Katze die okulorotatorischen Muskeln viel stärker entwickelt sind als die Retraktoren, während beim Frosch die Verhältnisse umgekehrt sind. Wir vermuten, daß bei den Anuren der M. retractor bulbi noch eine weitere Funktion hat. Bei der Kontraktion dieses Muskels wird der Augapfel nicht nur in die Orbita zurückgezogen, sondern er bewegt sich auch nach ventral. Da die Orbita und die Mundhöhle des Frosches nur durch eine Schleimhaut getrennt sind, drückt bei einer Kontraktion des M. retractor bulbi der Augapfel auf den Inhalt der Mundhöhle. Wir beobachteten am Frosch wiederholt, daß bei Schluckbewegungen der Bulbus zurücktritt und die Nickhaut vor das Auge gezogen wird. Wir nehmen deshalb an, daß bei niederen Tieren, bei denen die Nasenhöhle noch nicht so weitgehend entwickelt ist wie bei den Säugern, der M. retractor bulbi auch am Schluckakt beteiligt ist. Daraus könnte sich seine zunehmende Rückentwicklung in der aufsteigenden Tierreihe erklären.

8.2.2. Vergleich der kontraktilen Parameter der phasischen Augen- und Skelettmuskelfasern des Frosches

Wir haben oben erwähnt, daß beim heutigen Stand unserer Kenntnisse in der aufsteigenden Tierreihe als erstes Zeichen einer funktionellen Adaptation eine Abnahme des Muskelfaserkalibers in den okulorotatorischen Muskeln zu beobachten ist. Bei der Darstellung unserer Ergebnisse in Abschnitt 6.3. konnte ferner gezeigt werden, daß die Augenmuskeln des Frosches, obwohl sie aus Muskelfasern aufgebaut sind, die sich eigentlich nur durch ihr geringeres Kaliber von den Muskelfasern der Skelettmuskeln unterscheiden, bereits die typischen mechanischen Besonderheiten besitzen, die für die Augenmuskeln der Säugetiere charakteristisch sind. Die okulorotatorischen Muskeln dieses Tieres besitzen eine kürzere Kontraktions- und Erschlaffungszeit und damit verbunden eine höhere Fusionsfrequenz so-

wie eine geringere Ermüdbarkeit und einen geringeren Wert für die auf die Querschnittsfläche bezogene Muskelkraft als die Skelettmuskeln; der M. retractor bulbi nimmt eine Zwischenstellung ein. Vieles von dem, was in der Diskussion über die unterschiedlichen kontraktilen Parameter von Augen- und Skelettmuskeln bei den Säugetieren gesagt wurde, trifft dementsprechend auch auf einen Vergleich der entsprechenden Froschmuskeln zu und soll hier nicht wiederholt werden. Es soll hier aber diskutiert werden, welchen Einfluß das Muskelfaserkaliber auf die kontraktilen Parameter haben könnte. Abb. 139 zeigt beispielsweise, daß bei Froschmuskeln zwischen dem Faserkaliber einerseits und der Kontraktionszeit oder der Ermüdbarkeit andererseits eine Beziehung besteht. Die Graphik enthält dabei einen gewissen Informationsverlust; die Eigenschaften der Skelettmuskeln (M. iliofibularis und M. sartorius) wurden ungeachtet von bestehenden Differenzen ebenso zusammengefaßt wie die der okulorotatorischen Muskeln (M. obliquus superior und M. rectus superior); ferner wurden alle phasischen Fasern, die bei der von uns gewählten direkten Reizung erregt wurden (vgl. Diskussion in 3.1.2.), ungeachtet ihrer Differenzen z.B. im Mitochondriengehalt zusammengefaßt. Die Grenzen der entsprechenden Werte stellten demnach auch keine Streuungen dar, sondern geben den Bereich an, in dem derartige Werte von uns beobachtet wurden. Detailliertere Informationen sind in den Tab. 12 und 13 enthalten.

Auch bei den niederen Tieren wird von den Augenmuskeln gefordert, daß sie rasch und ausdauernd tätig sind. Das verlangt einen hohen Energieumsatz und damit einen raschen Antransport von Sauerstoff und energiereichen Substraten sowie die schnelle Abgabe der Stoffwechselendprodukte. Dies setzt neben einer starken Durchblutung und dichten Kapillarisierung vor allem kurze intrazelluläre Diffusionswege und damit dünne Muskelfasern voraus. Aus dieser Sicht ist das geringe Kaliber der okulorotatorischen Muskelfasern als eine Anpassung mit dem Ziel einer erhöhten Ermüdungsresistenz zu verstehen.

Auf den Ablauf der Muskelkontraktion hat der verminderte Faserdurchmesser folgenden Einfluß. Zunächst einmal vermindert sich die Geschwindigkeit, mit der das Aktionspotential über die Muskelfaseroberfläche geleitet wird. Bei 20°C hat eine isolierte Froschmuskelfaser mit einem Durchmesser von 46 µm eine Leitungsgeschwindigkeit

von 1,0 m/s, eine Faser mit einem Kaliber von 136 µm dagegen von 2,75m/s (HAKANSON, 1956). Diese Verlangsamung der Erregungsausbreitung muß sich auch verlangsamend auf die Kontraktion auswirken, besonders wenn die Muskelfasern bei größeren Tieren länger werden. Die Verlangsamung der Erregungsausbreitung und damit der Kontraktion dünner Fasern könnte ausgeglichen werden durch eine Verkürzung der Muskelfasern. Aus dieser Sicht erklärt sich wahrscheinlich das schon erwähnte Auftreten von Zwischensehnen in den okulorotatorischen Muskeln von Säugetieren und Vögeln (vgl. Abb. 20). Es ist leider bisher nicht bekannt, ob derartige Strukturen auch schon bei niederen Tieren zu finden sind.

Ein geringeres Faserkaliber einer Muskelfaser bedeutet aber auch, daß die Wege für den Erregungstransport in das Innere der Muskelfaser, der mit Hilfe der T-Tubuli geschieht, kürzer werden. Das könnte zur Folge haben, daß in einer dünnen Muskelfaser die Ausbreitung der kontraktilen Aktivierung schneller erfolgt und vor allem die einzelnen Myofibrillen im Muskelquerschnitt gleichzeitiger erfaßt werden als in einer dicken Muskelfaser. Daraus würde dann zu folgern sein, daß von zwei Muskelfasern des gleichen Typs die dünnere Muskelfaser die höhere Kontraktionsgeschwindigkeit haben sollte. Die Angaben für die radiale Ausbreitungsgeschwindigkeit der kontraktilen Aktivierung bei 20°C an Froschmuskeln schwanken zwischen 7 cm/s (GONZALES-SERRATOS, 1971) und 20 cm/s (STRICKHOLM, 1971). Wenn wir den niedrigen Wert annehmen, läßt sich errechnen, daß der Erregungstransport in einer Muskelfaser mit einem Radius von 20 µm (Augenmuskeln) etwa 0,3 ms dauert, in einer Muskelfaser mit einem Radius von 60 µm (Skelettmuskel) dagegen etwa 0,9 ms. Diese Unterschiede sind jedoch zu gering, um die beobachteten Differenzen in der Kontraktionszeit zwischen den Augen- und Skelettmuskeln des Frosches insgesamt zu erklären. Es ist demnach zu vermuten, daß die funktionelle Adaptation auch andere Strukturen okulorotatorischer Muskelfasern des Frosches betrifft. Wir nehmen an, daß diese dünnen Fasern schon bei den Amphibien eine höhere Aktivität der Myosin-ATPase und eine bessere Ausbildung des sarkotubulären Systems besitzen als die dicken Skelettmuskelfasern (vgl. 8.1.4.). Leider fehlen aber zur Zeit exakte biochemische und elektronenoptisch-morphometrische Untersuchungen zu diesen Fragen.

8.2.3. Kontrakturen tonischer und phasischer Augen- und Skelettmuskelfasern des Frosches

Während zwischen den Augen- und Skelettmuskelfasern des Frosches bezüglich der Zuckungsparameter erhebliche Unterschiede bestehen, haben wir keine bemerkenswerten Differenzen im Kontrakturverhalten nachweisen können.
Die okulorotatorischen Muskeln und die Skelettmuskeln des Frosches, die tonische Fasern enthalten, haben die gleiche niedrige Schwelle für die Auslösung einer Kaliumkontraktur. Außerdem handelt es sich in beiden Fällen um aufrechterhaltene Kontrakturen. Ursache dieses Verhaltens sind tonische Muskelfasern; die Schwelle für aufrechterhaltene Kaliumkontrakturen isolierter tonischer Muskelfasern von Amphibien liegt zwischen 10 und 15 mM K^+ (LÄNNERGREN, 1967 - Abb. 140) und entspricht damit den von uns an den Mm. obliquus superior, rectus superior und iliofibularis ermittelten Werten. Demgegenüber produzieren der M. retractor bulbi und der M. sartorius, die beide keine tonischen Muskelfasern enthalten, bei Applikation von Lösungen mit erhöhtem K^+-Gehalt nur vorübergehende Kontrakturen. Die von uns beobachteten Schwellenwerte für das Auslösen derartiger Kontrakturen (20 - 25 mM K^+) sind identisch mit denen, die für isolierte phasische Muskelfasern des Frosches angegeben werden (HODGKIN und HOROWICZ, 1960; FRANKENHÄUSER und LÄNNERGREN, 1967 - Abb. 140).

Die mechanische Schwelle der Muskelfasern und die Höhe der Kaliumkontraktur ist abhängig von der Ca^{++}-Konzentration in der Badlösung (SCHAECHTLIN, 1961; PAUSCHINGER und BRECHT, 1961; LÄNNERGREN, 1967). Ein Ansteigen in der Ca^{++}-Konzentration verschiebt die Kurve, die die Beziehung zwischen der Kontrakturspannung und der logarithmisch aufgezeichneten K^+-Konzentration in der Ringerlösung beschreibt, in Richtung auf höhere K^+-Konzentration; eine Verringerung der Ca^{++}-Konzentration bewirkt eine Verschiebung der Kurve in die entgegengesetzte Richtung. Unsere Versuche (Abb. 79) zeigen, daß sich auch in dieser Eigenschaft die Augen- und Skelettmuskeln des Frosches nicht unterscheiden.

Pharmakologisch reagieren die okulorotatorischen Muskeln des Frosches wie die Skelettmuskeln, die tonische Muskelfasern (gewöhnlich in Form sogenannter Tonusbündel angeordnet, vgl. 6.2.2.), enthalten,

die Mm. retractores bulbi dagegen wie Skelettmuskeln ohne tonische Fasern. Aufgrund des Aufbaus der okulorotatorischen Muskeln des Frosches ist anzunehmen, daß die in der Orbitalregion gelegenen tonischen Muskelfasern für die aufrecht erhaltenen Kontrakturen bei Gabe von ACh, SCh und Cholin verantwortlich sind. An der Anstiegsphase dieser Kontrakturen sind bei höheren ACh-Dosen wohl auch die mitochondrienreichen phasischen Muskelfasern beteiligt. Mitochondrienreiche phasische Muskelfasern aus dem Tonusbündel des M. iliofibularis des Frosches sind über die gesamte Faseroberfläche ACh-empfindlich (KIESSLING, 1964). Bündel von Muskelfasern, die derartige Fasern enthalten, zeigen kurzzeitige ACh-Kontrakturen (vgl. Abb. 83), Bündel, die nur aus mitochondrienarmen phasischen Muskelfasern bestehen, dagegen nicht (ASMUSSEN und KIESSLING, 1970). Es ist danach anzunehmen, daß die mitochondrienarmen Fasern der Globalregion der okulorotatorischen Muskeln des Frosches nicht an der ACh-Kontraktur beteiligt sind. In ihrer Empfindlichkeit gegenüber depolarisierenden Substanzen unterscheiden sich die tonischen Fasern nicht von denen der Skelettmuskulatur (vgl. Abb. 85 und 86). Schwellenbestimmungen für ACh und Cholin an einzelnen isolierten tonischen Muskelfasern von Xenopus Laevis (LÄNNERGREN, 1967) sind identisch mit den von uns gefundenen Werten. Auch in der kontrakturerzeugenden Wirkung von Koffein finden sich zwischen den äußeren Augenmuskeln und den Skelettmuskeln des Frosches keine Unterschiede. Die Schwellenwerte und das Aussehen der Kontraktur sind vergleichbar mit denen früherer Untersucher (AXELSON und THESLEFF, 1958; ZETT und KÜCHLER, 1965).

BROWN und HARVEY (1941) haben als erste auf die Ähnlichkeit zwischen den Augenmuskeln der Säuger und verschiedenen Amphibienmuskeln bezüglich ihres pharmakologischen Verhaltens aufmerksam gemacht. Ein Vergleich des Kontrakturverhaltens des M. obliquus inferior des Kaninchens einerseits (s. 4.2.3. und 5.2.) mit dem der okulorotatorischen Muskeln oder mit dem M. iliofibularis des Frosches andererseits (s. 6.3.3. und 6.4.) kann dies nur bestätigen. Das Betrachten der Abb. 55 und 79 zeigt, daß sich im Verlauf der Kaliumkontraktur die okulorotatorischen Muskeln von Kaninchen und Frosch sich nahezu gleich verhalten; ähnliches gilt für die mechanische Schwelle (vgl. Abb. 56 und 79). Der Vergleich der Abb. 59 und 71 illustriert ferner das identische Aussehen von ACh-Kontrakturen für beide Prä-

parate. Der einzige Unterschied, den wir zwischen den okulorotatorischen Muskeln des Kaninchens und des Frosches feststellen konnten, ist die größere ACh-Empfindlichkeit des letzteren (vgl. Abb. 60 und 82). Diese Differenz hat sehr wahrscheinlich ihre Ursache in dem hohen Gehalt an ACh-spaltenden Fermenten in den Säugeraugenmuskeln. Nach Blockade der ACh-Esterase durch Physostigmin ist die ACh-Empfindlichkeit in beiden Präparaten etwa gleich. Aus diesen Befunden kann man schlußfolgern, daß zwischen den tonischen Muskelfasern, die in den Augen- und Skelettmuskeln des Frosches und denen, die in den Augenmuskeln der Säuger enthalten sind, keine Unterschiede bestehen, daß zumindest in den geprüften Eigenschaften diese Muskelfasern in der Phylogenese nicht verändert werden.

8.3. Denervationsveränderungen an den Augenmuskeln der Säuger

8.3.1. Atrophie und Hypertrophie denervierter Muskelfasern

Über die Veränderungen, die eine Durchtrennung des motorischen Nerven am morphologischen Bild der Skelettmuskeln der Säugetiere hervorruft, gibt es eine nahezu unübersehbare Fülle von Literatur. Zusammenfassende Darstellungen über die lichtmikroskopischen Veränderungen finden sich bei GUTMANN und ZELENA (1962), über elektronenmikroskopische Veränderungen bei PELEGRINO und FRANZINI-ARMSTRONG (1969), GAUTHIER und DUNN (1973) sowie bei ENGEL und STONNINGTON (1974) und über Veränderungen in der Histochemie bei KARPATI und ENGEL (1968) sowie bei BROOKE und KAISER (1970, 1974). Es ist eine lange bekannte Tatsache, daß die phasischen Skelettmuskelfasern von adulten Säugetieren nach Denervation gewöhnlich eine zunehmende Atrophie zeigen. Innerhalb eines Monats vermindern sich drastisch das Kaliber der denervierten Muskelfasern und parallel dazu auch das Muskelgewicht (Abb. 141). Bei länger anhaltender Denervation wird nach etwa 3 - 6 Monaten gewöhnlich ein Endzustand in der Atrophie erreicht, wobei das Kaliber der Muskelfasern und das Muskelgewicht etwa die Hälfte bis ein Viertel des Normalen betragen. Der Atrophie unterliegen sowohl die fast-twitch- wie die slow-twitch-Muskelfasern; Unterschiede in der Entwicklung der Atrophieerscheinungen bei schnell zuckenden "weißen" und langsam zuckenden "roten" Muskelfasern (BAJUSZ, 1964; SRETER, 1970) ließen sich nicht in jedem Fall bestätigen

(TOMANEK und LUND, 1973, s. auch Abb. 142). Die Atrophie der Muskelfasern betrifft alle Strukturen des Muskels; Abb. 142 zeigt, daß sich mit weitgehend ähnlichem Zeitgang parallel zur Kaliberatrophie die Menge und die Größe der Mitochondrien vermindern, das sarkotubuläre System abnimmt und die Myofibrillen dünner werden. Mit der Atrophie des Muskelgewebes ist besonders bei langen Denervationsperioden oft eine Zunahme des Binde- und des Fettgewebes im Muskel verbunden.

Von der klassischen Atrophiereaktion nach Denervierung sind in der Literatur bisher nur zwei Ausnahmen beschrieben worden. Die Muskelfasern des halbseitig denervierten Zwerchfells einiger Tiere zeigen vor der endgültigen Atrophie ein kurzes Stadium, in dem die Fasern hypertrophieren (MARTIN und SOLA, 1948; SOLA und MARTIN, 1953; MARTIN und STEWART, 1954; STEWART und MARTIN, 1956; FENG und LU, 1965; GUTMANN et al., 1966; STEWART, 1968; STEWART et al., 1972; YELLIN, 1974). Ebenfalls mit einer Hypertrophie, die aber im Gegensatz zu der des Zwerchfells sehr lange (Monate) anhält, reagieren bestimmte Muskelfasern der Vögel auf eine Denervation. Der M. latissimus dorsi anterior, der ausschließlich tonische, multipel innervierte Muskelfasern enthält (KRÜGER, 1950; GINSBORG, 1960), zeigt nach Neurotomie eine langdauernde Hypertrophie, während der daneben liegende, vom gleichen Nervenast versorgte M. latissimus dorsi posterior, der ausschließlich phasische, fokal innervierte Muskelfasern enthält, atrophiert (FENG et al., 1962, 1963; JIRMANOVA und ZELENA, 1970; HIKIDA und BOCK, 1972; STEWART et al., 1972; SOLA et al., 1973; CULLEN et al., 1975). An der Hypertrophie des M. latissimus dorsi ist nicht nur eine Kaliberzunahme der Muskelfasern beteiligt, sondern außerdem eine Zunahme der Faserzahl, eine Hyperplasie (SOLA et al., 1973).

Im Gegensatz zu der Flut von Literatur, die sich mit den morphologisch faßbaren Denervationsveränderungen in der Skelettmuskulatur der Säuger befaßt, liegen Berichte über Untersuchungen an experimentell denervierten äußeren Augenmuskeln im Schrifttum nur spärlich vor. CHENG-MINODA et al. (1968), TERÄVÄINEN und HUIKURI (1969a) und TERÄVÄINEN (1972) denervierten die Augenmuskeln von Kaninchen und Ratten und untersuchten die Degeneration der motorischen Endigungen; sie machten aber über sonstige Veränderungen der Muskelfasern und besonders über deren Kaliber keine Angaben. DRACHMAN et al.

(TOMANEK und LUND, 1973, s. auch Abb. 142). Die Atrophie der Muskelfasern betrifft alle Strukturen des Muskels; Abb. 142 zeigt, daß sich mit weitgehend ähnlichem Zeitgang parallel zur Kaliberatrophie die Menge und die Größe der Mitochondrien vermindern, das sarkotubuläre System abnimmt und die Myofibrillen dünner werden. Mit der Atrophie des Muskelgewebes ist besonders bei langen Denervationsperioden oft eine Zunahme des Binde- und des Fettgewebes im Muskel verbunden.

Von der klassischen Atrophiereaktion nach Denervierung sind in der Literatur bisher nur zwei Ausnahmen beschrieben worden. Die Muskelfasern des halbseitig denervierten Zwerchfells einiger Tiere zeigen vor der endgültigen Atrophie ein kurzes Stadium, in dem die Fasern hypertrophieren (MARTIN und SOLA, 1948; SOLA und MARTIN, 1953; MARTIN und STEWART, 1954; STEWART und MARTIN, 1956; FENG und LU, 1965; GUTMANN et al., 1966; STEWART, 1968; STEWART et al., 1972; YELLIN, 1974). Ebenfalls mit einer Hypertrophie, die aber im Gegensatz zu der des Zwerchfells sehr lange (Monate) anhält, reagieren bestimmte Muskelfasern der Vögel auf eine Denervation. Der M. latissimus dorsi anterior, der ausschließlich tonische, multipel innervierte Muskelfasern enthält (KRÜGER, 1950; GINSBORG, 1960), zeigt nach Neurotomie eine langdauernde Hypertrophie, während der daneben liegende, vom gleichen Nervenast versorgte M. latissimus dorsi posterior, der ausschließlich phasische, fokal innervierte Muskelfasern enthält, atrophiert (FENG et al., 1962, 1963; JIRMANOVA und ZELENA, 1970; HIKIDA und BOCK, 1972; STEWART et al., 1972; SOLA et al., 1973; CULLEN et al., 1975). An der Hypertrophie des M. latissimus dorsi ist nicht nur eine Kaliberzunahme der Muskelfasern beteiligt, sondern außerdem eine Zunahme der Faserzahl, eine Hyperplasie (SOLA et al., 1973).

Im Gegensatz zu der Flut von Literatur, die sich mit den morphologisch faßbaren Denervationsveränderungen in der Skelettmuskulatur der Säuger befaßt, liegen Berichte über Untersuchungen an experimentell denervierten äußeren Augenmuskeln im Schrifttum nur spärlich vor. CHENG-MINODA et al. (1968), TERÄVÄINEN und HUIKURI (1969a) und TERÄVÄINEN (1972) denervierten die Augenmuskeln von Kaninchen und Ratten und untersuchten die Degeneration der motorischen Endigungen; sie machten aber über sonstige Veränderungen der Muskelfasern und besonders über deren Kaliber keine Angaben. DRACHMAN et al.

(1969) beschrieben bei ihren Untersuchungen an Hunden mit herkömmlicher histologischer Technik, die keine Fasertypendifferenzierung gestattet, das Ausbleiben einer Atrophie nach Denervierung der äußeren Augenmuskeln. Die bisher einzigen histochemischen Befunde an denervierten Augenmuskeln liegen von DURSTON (1974) vor. Er untersuchte die okulorotatorischen Muskeln und den M. levator palpebrae des Anubispavians und differenzierte drei Muskelfasertypen - grobe, feine und granulierte Fasern. Die beschriebenen Fasertypen sind jedoch leider weder bezüglich ihres Enzymspektrums noch in ihrer Verteilung im Muskel mit den von uns histochemisch unterschiedenen Fasertypen (vgl. 3.4.2. und Tab. 7), die sich in weitgehender Übereinstimmung mit elektronenoptischen Befunden befinden (vgl. Tab. 8), zu korrelieren. Aber auch DURSTON (1974) fand nach Durchtrennung des motorischen Nerven nicht die erwartete Atrophie, sondern unveränderte Muskelfaserdurchmesser. Im Abschnitt 7.1. haben wir dargestellt, daß der M. obliquus inferior auf eine muskelnahe Denervation mit einer Hypertrophie des ganzen Muskels reagiert, daß aber an dieser Hypertrophie die einzelnen Muskelfasertypen sehr unterschiedlich beteiligt sind. Ob und in welchem Ausmaß eine Muskelfaser auf Denervation mit Hypertrophie reagiert, hängt wahrscheinlich von zwei Dingen ab: vom Dehnungszustand der Muskelfaser nach der Denervation und vom Muskelfasertyp.

Für die Muskelfasern der Skelettmuskulatur der Vögel und Säugetiere scheint zu gelten, daß grundsätzlich alle Muskelfasern auf passive Dehnung mit einer Hypertrophie reagieren können. So ist z.B. die kompensatorische Hypertrophie eines Skelettmuskels nach Tenotomie seiner Synergisten weniger eine Arbeitshypertrophie (GOLDBERG, 1967), als vielmehr eine Folge der übermäßigen Dehnung durch die überstarke Funktion des oder der Antagonisten (GUTMANN et al., 1971; MACKOVA und HNIK, 1970, 1971; HNIK et al., 1974) und tritt nicht auf nach Tenotomie der Antagonisten. Die vorübergehende Hypertrophie des denervierten Hemidiaphragma der Ratte ist wahrscheinlich hervorgerufen durch die ständige rhythmische Dehnung der denervierten Zwerchfellseite durch die innervierte. Costotomie auf der denervierten Körperseite verhindert die Hypertrophie (GUTMANN et al., 1966). Auch die Hypertrophie und Hyperplasie des M. latissimus dorsi der Vögel ist stark dehnungsabhängig. Denervation dieses Muskels hat zur Folge, daß der Flügel dieser Tiere herabhängt und so der Muskel

ständig gedehnt wird; zusätzliche Belastung des Flügels mit Gewichten führt zu stärkerer Hypertrophie und Hyperplasie (SOLA et al., 1973 - Abb. 143), Tenotomie des denervierten Muskels verhindert die Hypertrophie und hat eine Atrophie zur Folge (JIRMANOVA und ZELENA, 1970). Auch für die von uns beschriebenen vorübergehenden und bleibenden Hypertrophieerscheinungen am M. obliquus inferior des Kaninchens scheint die Dehnung des Muskels wichtig zu sein. Durch die Denervation wird dem Muskel nicht nur der neurotrophe Einfluß entzogen und seine aktive Beweglichkeit aufgehoben, sondern er wird gleichzeitig der ständigen und rhythmischen Dehnung durch die fünf innervierten, mehr oder weniger antagonistischen Muskeln ausgesetzt. Ein Grund für das Fehlen deutlicher Kaliberveränderungen in den oben erwähnten Untersuchungen von DRACHMAN et al. (1969) und DURSTON (1974) könnte darin bestehen, daß diese Untersucher ausschließlich den gesamten N. oculomotorius ihrer Versuchstiere intrakranial durchtrennten oder seinen Kern zerstörten. Da bei diesem Vorgehen 4 der 6 okulorotatorischen Muskeln gleichzeitig ausfallen, ist der Dehnungsreiz, der von den verbleibenden Muskeln auf die denervierten Muskeln ausgeht, möglicherweise für die Entwicklung einer deutlichen Hypertrophie nicht ausreichend, sondern verhindert nur eine Atrophie.

Bei einem gegebenen Dehnungszustand hängen aber Ausmaß und Dauer der Denervationshypertrophie von dem jeweiligen Muskelfasertyp ab, der sich während der Entwicklung des Tieres unter dem trophischen Einfluß des zugehörigen Motoneurons entwickelte. Die Denervationshypertrophie der verschiedenen phasischen Muskelfasern des Zwerchfells, die jeweils nur eine einzelne motorische Endplatte besitzen und deren physiologische Verkürzungsform die Zuckung ist, hält offenbar um so länger an und ist um so ausgeprägter, je langsamer die Zuckung der Fasern ist (Abb. 144, YELLIN, 1974). So hypertrophieren die "weißen", schnell zuckenden Muskelfasern des denervierten Rattenzwerchfells für etwa 10 Tage (Maximum am 6. Tag, 10% Kaliberzunahme), die "roten", langsamer zuckenden Muskelfasern dagegen für etwa 28 Tage (Maximum 8. Tag, 30% Kaliberzunahme). Die Muskelfasern vom "intermediären" Typ nehmen eine Zwischenstellung ein (20 Tage Dauer der Hypertrophie, Maximum am 6. Tag, 20% Kaliberzunahme). Demgegenüber hält die Denervationshypertrophie der tonischen Muskelfasern an der Skelettmuskulatur der Vögel mit ihren vielen

motorischen Nervenendigungen über der gesamten Faseroberfläche, deren physiologische Verkürzungsform die lokale bleibende Kontraktur ist, sehr lange an (Abb. 143). FENG et al. (1962) und SOLA et al. (1973) haben am Huhn derartige Hypertrophieperioden bis zu 20 Wochen beobachtet (Maximum nach 2 - 4 Wochen, 40 - 60% Kaliberzunahme). Es ist nach dem eben gesagten offenbar möglich, aus dem Verhalten von Muskelfasern nach Denervation auf ihren funktionellen Typ zu schließen.

Das Verhalten der Muskelfasern der äußeren Augenmuskeln nach Denervierung und Dehnung paßt in bestimmter Hinsicht recht gut in dieses aus Literaturdaten abgeleitete Schema. Von den sechs Muskelfasertypen (Tab. 7 und 8) im M. obliquus inferior des Kaninchens sind vier phasisch und fokal innerviert und zwei tonisch und multipel innerviert. Die phasischen Muskelfasern der Globalregion (Typ 3 - 5) bilden ein Muskelfaserspektrum, daß dem des Zwerchfells vergleichbar ist. Die "roten" Muskelfasern dieses Spektrums (Typ 5) zeigen eine in ihrem Ausmaß den "roten" Zwerchfellfasern ähnliche vorübergehende Hypertrophie, sie dauert allerdings länger an und erreicht später ihr Maximum (vgl. Abb, 90 und Abb. 144). Die "weißen" Muskelfasern der Globalregion der Augenmuskeln (Typ 3) weisen eine ausgeprägte Atrophie auf, allerdings ohne die von den "weißen" Zwerchfellfasern her bekannte, kurzzeitige und vorübergehende Phase der Hypertrophie. Wir können das Vorhandensein einer solchen Phase in den ersten 6 Tagen nach der Denervierung nicht ganz ausschließen, sie müßte jedoch sehr kurz und gering sein, denn bereits nach 7 Tagen zeigten Fasern dieses Typs eine Atrophie von etwa 20% (Abb. 90). Die Muskelfasern vom Typ 4 im M. obliquus inferior nehmen in ihrer Denervationsreaktion eine ebenso intermediäre Position ein wie die "intermediären" Fasern des Zwerchfells. Ein unerwartetes Ergebnis stellt die langdauernde Hypertrophie (verbunden mit einer Hyperplasie) der Muskelfasern vom Typ 1 in der Orbitalregion der okulorotatorischen Muskeln dar, denn bei diesen Fasern handelt es sich nach allem, was bisher bekannt ist, um phasische Fasern. Dieser Befund unterstreicht die Sonderstellung dieses Muskelfasertyps innerhalb der okulorotatorischen Muskelfasern und spricht stark gegen eine Identität der Muskelfasern vom Typ 1 mit denen von Typ 5, wie sie von ALVARADO und HORN (1975) vermutet wurde.

Die mitochondrienreichen tonischen Muskelfasern der Orbitalregion (Typ 2) reagieren auf Denervation und Dehnung mit einer ausgeprägten und langdauernden Hypertrophie und Hyperplasie, die in ihren Ausmaßen und Dauer mit denen, die an tonischen Vogelmuskeln beobachtet wurden, vergleichbar sind. Aus dieser Sicht erhält die Bezeichnung "tonisch vom Vogeltyp", die wir für diese Fasern aufgrund morphologischer und physiologischer Daten eingeführt haben (vgl. 3.4.2., 4.1.) eine weitere Stütze. Auch ein Teil der intrafusalen Muskelfasern vom nuclear-bag-Typ in den Muskelspindeln hat Eigenschaften tonischer Muskelfasern (Literatur s. ARENDT und ASMUSSEN, 1976) und ist bei Amphibien (KOKETSU und NISHI, 1957a, b; SMITH, 1964) und Säugetieren (EYZAGUIRRE, 1960; BESSON und LAPORTE, 1965) in der Lage Aktionspotentiale zu generieren; diese Fasern wären demnach ebenfalls als "tonisch vom Vogeltyp" zu bezeichnen. Denervationsversuche an der Unterschenkelmuskulatur der Ratte haben gezeigt, daß im Verlauf von 20 Wochen die extrafusalen Muskelfasern und die intrafusalen Fasern vom nuclear-chain-Typ atrophieren, die nuclear-bag-Fasern dagegen zeigen eine Hypertrophie und Hyperplasie (ARENDT und ASMUSSEN, 1976).

Die mitochondrienarmen tonischen Muskelfasern der Globalregion der Augenmuskeln (Typ 6), die wir als "tonisch vom Amphibientyp" bezeichnet haben, änderten in dem gewählten Beobachtungszeitraum nach der Denervation ihr Kaliber nur wenig; sie zeigten nur eine leichte Hypertrophie. Noch nicht abgeschlossene Versuche, die gemeinsam mit Dr. sc. nat. A. KIESSLING-LÄSSIG durchgeführt werden, haben bisher die Vermutung bestätigt, daß dieses Verhalten für derartige Muskelfasern charakteristisch ist. Bei Denervationsversuchen an Skelettmuskeln des Frosches fanden wir, daß die phasischen Fasern einer progredienten Atrophie unterliegen, während sich das Kaliber der tonischen Fasern nicht ändert.

Ob und wie weit von der Atrophie und Hypertrophie auch die inneren Strukturen der Muskelfasern der okulorotatorischen Muskeln betroffen sind, können wir nur vermuten. Die im Vergleich zum normalen Muskel blassere Färbung des denervierten Augenmuskels läßt darauf schließen, daß der Myoglobingehalt des Muskels vermindert ist, wie es auch am denervierten Rattenzwerchfell der Fall ist (TURNER und MANCHESTER, 1970, 1972a). Die verminderte Reaktion beim histochemi-

schen SDH-Nachweis läßt ferner vermuten, daß sich in den Augenmuskelfasern die Anzahl und die Größe der Mitochondrien, an die dieses Enzym gebunden ist, vermindern. Das betrifft wahrscheinlich nicht nur die atrophierenden Fasern sondern auch die hypertrophierenden. MILEDI und SLATER (1968, 1969) haben am denervierten, hypertrophierenden Rattenzwerchfell gezeigt, daß die Mitochondrien kleiner werden, auch HALL-CRAGGS (1972) hat an hypertrophierenden und sich spaltenden Fasern ausgeprägte Mitochondriendegenerationen nachgewiesen. Die Volumenfraktion der Mitochondrien im denervierten und hypertrophierten M. latissimus dorsi anterior ist vermindert (CULLEN et al., 1975). Daß nach Denervation von Skelettmuskeln mit der Atrophie auch eine Abnahme der Aktivität mitochondrial gebundener Enzyme nachweisbar ist, ist schon länger bekannt (vgl. HUMOLLER et al., 1952; HOGAN et al., 1965), aber auch während der Hypertrophiephase vermindern sich am denervierten Rattenzwerchfell die Aktivitäten mitochondrialer und einiger sarkoplasmatischer Enzyme (TURNER und MANCHESTER, 1972a, b). Es ist anzunehmen, daß sich in den atrophierenden okulorotatorischen Muskelfasern der Myofibrillenquerschnitt und das sarkotubuläre System in ähnlicher Weise wie in den Skelettmuskeln vermindern (Abb. 142), in den hypertrophierenden Fasern könnte die Anzahl der Myofibrillen zunehmen. Sowohl im denervierten und hypertrophierten Rattenzwerchfell (HAJEK et al., 1967; MILEDI und SLATER, 1969) als auch im M. latissimus dorsi anterior des Huhnes (CULLEN et al., 1975) ist die Anzahl der Myofilamente erhöht. MALVEY et al. (1973) haben am denervierten Vogelmuskel nachgewiesen, daß ein beträchtlicher Teil der Hypertrophie auf eine Vermehrung des intrazellulären Wassergehalts zurückzuführen ist, daß aber auch der Gehalt an festen Bestandteilen um etwa 15% ansteigt. In denervierten hypertrophierten Muskeln ist die Proteinsynthese erhöht (BOWMAN und MARTIN, 1970). Dies ist aber wohl teilweise auch auf die durch Denervation hervorgerufene Neubildung von ACh-empfindlichen Rezeptoren auf der Muskelfaseroberfläche zurückzuführen (GAUTHIER und SCHÄFER, 1974 - vgl. 8.3.2.).

Die während der Hypertrophie und Hyperplasie in denervierten Augenmuskeln auftretenden Target- und Satellitenzellen oder Faserspaltungen sind keine Besonderheit dieser Muskeln. Satellitenzellen und Faserspaltungen sind Erscheinungen, wie sie regelmäßig in normal wachsenden (MUIR et al., 1965; SHAFIQ et al., 1968; KELLY und ZACHS,

1969; MOSS und LEBLOND, 1971; ALLBROCK et al., 1971; SCHULZ, 1974, 1976; KELLY, 1978) und in hypertrophierenden Muskeln (HALL-CRAGGS, 1970; HALL-CRAGGS und LAWRENCE, 1970; REITSMA, 1970; SCHIAFFINO et al., 1972; ALOISI et al., 1973; JAMES, 1973; HANZLIKOVA et al., 1975; GONYEA et al., 1977) beobachtet werden können. Das gehäufte Auftreten von Faserspaltungen und Satellitenzellen ist auch für die oben schon häufiger zum Vergleich herangezogenen Präparate, das denervierte hypertrophierende Hemidiaphragma der Ratte (YELLIN, 1974) und den denervierten hypertrophierenden M. latissimus dorsi anterior des Huhnes (SOLA et al., 1973) charakteristisch. Satellitenzellen in denervierten Augenmuskeln wurden von HESS und ROSNER (1970) beschrieben. Nach HALL-CRAGGS (1972) bilden sich im hypertrophierenden Muskel neue Muskelfasern durch Längsspaltung, wobei allerdings angenommen wird, daß der größte Teil dieser Fasern später wieder degeneriert. Satellitenzellen und sich spaltende Muskelfasern spielen wohl auch eine Rolle bei der Regeneration traumatisch zerstörter Muskelfasern (TERÄVÄINEN, 1970; SCHMALBRUCH, 1976, 1977) und sind den fetalen Myotuben ähnlich (MUIR, 1970; REZNIK, 1970; SHAFIQ et al., 1972; ONTELL, 1975). Auch an den okulorotatorischen Muskeln werden in der Regeneration nach traumatischen Schäden - etwa durch lokales Frieren eines Teils des Muskels - gehäuft Satellitenzellen gefunden (YANEO et al., 1974). Das Auftreten von Target-Zellen in denervierten Muskeln wurde zuerst von ENGEL (1961) beschrieben und für ein typisches Denervationszeichen gehalten. Unterdessen wurden aber diese Phänomene auch in reinnervierten Muskeln (DUBOWITZ, 1967) nach Tenotomie (SHAFIQ et al., 1967; De REUCK et al., 1977a, b) und bei bestimmten Muskelerkrankungen (SCHOTLAND, 1967) beobachtet. De REUCK (1977a) hält das Target-Phänomen für eine vorübergehende, bedeutungslose Veränderung der Muskelfaser.

8.3.2. Veränderungen der physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften

Kontraktionsphysiologische und pharmakologische Untersuchungen an denervierten Augenmuskeln sind unseres Wissens bisher in der Literatur nicht mitgeteilt worden. Die in den Abschnitten 7.2. und 7.3. beschriebenen charakteristischen Veränderungen, die die kontraktilen Antworten des M. obliquus inferior des Kaninchens bei elektrischer

oder chemischer Reizung erfahren, können deshalb nur im Vergleich zu den Skelettmuskeln besprochen werden.

Die Durchtrennung des motorischen Nerven führte bei allen von uns in dieser Hinsicht untersuchten Muskeln zu einer Abnahme der Dehnbarkeit des Präparates, so daß die Ruhedehnungskurve der denervierten Muskeln steiler verläuft als die der normalen kontralateralen Kontrollen (Abb. 95), und zwar um so stärker, je ausgeprägter die Hypertrophie war. Dieses Verhalten, das in unserem Fall sicherlich wenigstens teilweise auf die größere Muskelmasse zurückzuführen ist, wurde aber auch an nach längerer Denervation atrophierten Skelettmuskeln beobachtet (STOLOV und WELLEPP, 1966). Ursache ist hier wahrscheinlich eine Vermehrung des Bindegewebes im denervierten Muskel (STOLOV et al., 1970). Eine Zunahme des intrafaszikulären Bindegewebes ist auch am längere Zeit denervierten M. obliquus inferior des Kaninchens nachweisbar; dies könnte zu dem beobachteten steileren Verlauf der Ruhedehnungskurve beitragen.

ERB (1868) und später dann LANGLEY und KATO (1915) sowie LANGLEY (1916) waren wohl die ersten, die feststellten, daß nach Denervation die Muskelzuckung verlangsamt ist. Neuere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Eintretens der Veränderungen der Kontraktionsparameter von verschiedenen Faktoren abhängig ist: von der Art und dem Alter des untersuchten Tieres, von der Art des Muskels und von der Denervationsdauer. Die Veränderungen sind in den ersten 3 Wochen nach der denervierenden Operation am stärksten; sie treten gewöhnlich schon frühzeitig auf, werden meist innerhalb der ersten Woche signifikant und erreichen nach 4 - 6 Wochen maximale Ausmaße. Eine längere Denervationsdauer verändert die Kontraktionsparameter dann kaum noch. Von der Länge des peripheren Nervenstumpfes ist das Auftreten der denervationsbedingten Kontraktionsveränderungen nicht oder nur wenig abhängig (GUTMANN et al., 1976). Für die Katze scheint zu gelten, daß sich nach Durchtrennung des motorischen Nerven sowohl in rasch als auch in langsam zuckenden Muskeln die Kontraktions- und die Halberschlaffungszeit verlängern (Abb. 145 - ECCLES et al., 1962; LEWIS, 1962, 1972, 1973; SYROVY et al., 1972; KEAN et al., 1974). Das Ausmaß dieser Verlängerung ist jedoch unterschiedlich, während sich bei fast-twitch-Muskeln nach einer Denervationsdauer von 4 - 5 Wochen

die Kontraktionszeit etwa verdoppelt hat (von 20 - 25 ms auf 40 - 50 ms, LEWIS, 1972), steigt sie bei slow-twitch-Muskeln nur um etwa 50% (von 80 auf 120 ms, LEWIS, 1972). Die Unterschiede zwischen den verschieden schnell zuckenden Muskeln bleiben also auch nach der Denervation erheblich. Auch für die Muskeln von Meerschweinchen und Ratten scheint zu gelten, daß Denervierung die Kontraktionszeit sowohl vom fast- als auch vom slow-twitch-Muskel verlängert (BASS et al., 1969; GUTMANN et al., 1971; MELICHNA et al., 1972; LOMO et al., 1974; FINOL und LEWIS, 1975; HIRAIWA, 1977; CACCIA, 1977; BETTO und MIDRIO, 1978) aber auch hier sind die Veränderungen, die an slow-twitch-Muskeln zu beobachten sind, geringer und GUTMANN et al. (1972) haben auf deren Alterabhangigkeit hingewiesen. Bei alten Ratten ist die Kontraktionszeit des innervierten M. soleus länger als bei jungen Tieren. Denervationsversuche an slow-twitch-Muskeln junger Tiere verlängern deren Kontraktionszeit, während sie bei alten Tieren verkürzt wird. Denervation verlangsamt aber nicht nur den Kontraktionsablauf atrophierender Muskeln, auch während der vorübergehenden Hypertrophiephase steigt im Rattenzwerchfell die Kontraktionszeit an (HAJEK et al., 1967).

Demgegenüber hatten Denervationsversuche an Skelettmuskeln des Kaninchens folgendes Ergebnis: während sich der Ablauf der Kontraktion in fast-twitch-Muskeln verlangsamt, wird er in slow-twitch-Muskeln deutlich rascher (SYROVY et al., 1971, 1972). In Abb. 146 ist aus den erwähnten Literaturangaben die zeitliche Entwicklung der Veränderungen der Kontraktionszeit für schnelle und langsame Skelettmuskeln des Kaninchens gemeinsam mit unseren Ergebnissen am M. obliquus inferior graphisch dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, daß bezüglich dieses Parameters (ähnliches gilt für die Halberschlaffungszeit) bei innervierten Muskeln starke Differenzen bestehen, daß diese nach Denervation geringer werden, daß sie aber nicht vollständig verschwinden. Im Zeitgang, in welchem sich die Kontraktionszeitveränderungen nach der Denervation entwickeln, bestehen zwischen den fast-twitch-Muskeln der Skelettmuskulatur und den Augenmuskeln kaum Differenzen; dagegen bestehen Unterschiede im Ausmaß, während die Kontraktionszeit des schnellen M. peroneus nur um etwa 70% ansteigt, erhöht sie sich im Augenmuskel auf etwa das Vierfache.

Als Ursache der Verlängerung im Ablauf der Einzelzuckung wird ein verlängerter active state angenommen (LEWIS, 1972; LOMO et al., 1974). Auch wir haben gefunden, daß die abfallende Flanke des active state denervierter Augenmuskeln stark verlängert wird (vgl. Abb. 109), wobei allerdings seine Höhe stark vermindert wird (verminderte Tetanusspannung). Da kein Grund besteht anzunehmen, daß der Mechanismus der elektromechanischen Kopplung in denervierten Muskelfasern grundsätzlich anders abläuft als in innervierten, könnten die Ursachen der verlängerten Aktivierung einerseits in Veränderungen des Aktionspotentials, das die Freisetzung des Aktivators (Ca^{++}-Ionen) triggert, oder andererseits in einer verlangsamten Wiederaufnahme der Ca^{++}-Ionen in das sarkoplasmatische Retikulum bestehen. Wir vermuten, daß beide Mechanismen bei den Augenmuskelfasern beteiligt sind. Die Aktionspotentiale denervierter slow- oder fast-twitch-Muskelfasern sind gegenüber normalen Präparaten in ihrer Amplitude und in ihrer Anstiegssteilheit vermindert und in ihrer Dauer verlängert (ALBUQUERQUE und THESLEFF, 1968; LEWIS, 1972). Dies trifft sicherlich auch für die Muskelfasern der von uns untersuchten Präparate zu, bei denen sich nach der Denervation die absolute Refraktärzeit um etwa 50% erhöhte. Mit der verlängerten Gesamtdauer des Aktionspotentials verlängert sich auch die Phase der mechanisch effektiven Depolarisation, dies wird noch zusätzlich unterstützt durch die Abnahme der mechanischen Schwelle (vgl. 7.2.3. und unten) bei länger denervierten Präparaten. Die Geschwindigkeit der Ca^{++}-Aufnahme des isolierten sarkoplasmatischen Retikulums denervierter Skelettmuskeln ist wahrscheinlich vermindert. SRETER (1970) verglich im normalen und denervierten Rattenmuskel die Ca^{++}-Aufnahme des isolierten sarkoplasmatischen Retikulums in Gegenwart und Abwesenheit von Oxalat. Wie die meisten vorhergehenden Untersucher und später auch MARGRETH et al. (1972) fand er eine gesteigerte Ca^{++}-Aufnahme des sarkoplasmatischen Retikulums in Gegenwart von Oxalat. Er stellte aber fest, daß diese oxalatpotenzierte Ca^{++}-Aufnahme nicht die tatsächliche Aktivität der Ca^{++}-Pumpe beschreibt, daß die Abwesenheit von Oxalat sowohl die Geschwindigkeit der Ca^{++}-Aufnahme als auch die Menge des in das sarkoplasmatische Retikulum aufgenommene Ca^{++} signifikant vermindert sind, und schloß daraus, daß die Aktivität der Ca^{++}-Pumpe im denervierten Muskel vermindert ist. Auch THORPE und SEEMAN (1971) fanden, daß zwar die Aktomyosinpräparate denervierter Meerschweinchen-

muskeln die gleiche Menge Ca^{++} binden wie solche normaler Muskeln, daß aber das sarkoplasmatische Retikulum denervierter Muskeln nur etwa 50% der Ca^{++}-Menge bindet, die von normalen Muskeln aufgenommen wird. Die verlängerte abfallende Flanke des active state sowie die stark verzögerte Erschlaffung (die Halberschlaffungszeit wird durch Denervation versiebenfacht) sprechen für eine verlangsamte Ca^{++}-Akkumulation in denervierten Augenmuskelfasern.

Die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung in der Einzelzuckung wie im Tetanus ist in denervierten Augenmuskelfasern vermindert. Als Ursache ist eine verminderte Aktivität der Myosin-ATPase und damit ein verlangsamter Ablauf des Akto-Myosin-Brückenzyklus in den Muskelfasern anzunehmen. Bei den Skelettmuskeln, die auf Denervation mit einer verlängerten Kontraktionszeit und damit verbunden mit einer geringeren Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung reagieren, beobachtet man auch eine verminderte Aktivität der Myosin-ATPase. Dies wurde nachgewiesen bei der Katze sowohl in fast- als auch in slow-twitch-Muskeln (BULLER et al., 1969; SYROVY et al., 1972), bei der Ratte in fast-twitch-Muskeln (BASS et al., 1969) und auch während der vorübergehenden Hypertrophie des Zwerchfells (HAJEK et al., 1967) sowie beim Kaninchen in fast-twitch-Muskeln, während in den slow-twitch-Muskeln dieses Tieres parallel zur Abnahme der Kontraktionszeit die ATPase-Aktivität nach Denervation ansteigt (SYROVY et al., 1971, 1972).

Die Annahme, daß durch die Denervation die Aktivität der Myosin-ATPase in den Augenmuskeln vermindert ist, steht zunächst im Widerspruch zu dem unveränderten Reaktionsausfall beim histochemischen Nachweis dieses Enzyms (vgl. 7.1.2.). Die histochemische Reaktion ist jedoch weitgehend unspezifisch und erfaßt nur sehr große quantitative Differenzen in der ATPase-Aktivität (vgl. KHAN et al., 1974). Auch KARPATI und ENGEL (1968) fanden im denervierten Meerschweinchengastrocnemius den histochemischen Reaktionsausfall der Myosin-ATPase unverändert und wiesen darauf hin, daß sich diese Methode besser als jede andere eignet, auch nach der Denervation den ursprünglichen Muskelfasertyp zu erkennen, obwohl MICHELAZZI et al. (1955) bei biochemischen Bestimmungen am gleichen Präparat die Myosin-ATPase deutlich vermindert gefunden hatten.

Mit dem verlangsamten Ablauf der Einzelzuckung bei den denervierten Augenmuskeln ist eine Abnahme der Fusionsfrequenz verbunden. Ähnliche Beobachtungen wurden auch für denervierte Skelettmuskeln gemacht (LEWIS, 1972; LOMO et al., 1974; HIRAIWA, 1977). Bemerkenswert ist, daß denervierte Augenmuskeln bei Stimulation mit Fusionsfrequenz nicht ihre Maximalspannung erreichen, sondern dazu höhere Stimulationsfrequenzen benötigen. Dieses Verhalten ist für innervierte phasische Augen- und Skelettmuskelfasern nicht typisch, ob es an denervierten Skelettmuskeln zu beobachten ist, haben wir aus der uns vorliegenden Literatur nicht entnehmen können, es wurde jedoch als Charakteristikum der tonischen Muskelfasern in den Augenmuskeln der Säuger beschrieben (vgl. 6.1.2.) und von uns auch an innervierten Froscheugenmuskeln (vgl. 6.3.2.) beobachtet. Wir möchten dieses Verhalten der denervierten Augenmuskeln als ein Anzeichen der Dedifferenzierung ansehen.

Eines der deutlichsten Zeichen der Denervation, das an Skelettmuskeln zu beobachten ist, ist der progressive Abfall der vom denervierten Muskel sowohl in der Einzelzuckung wie im Tetanus entwickelten Spannung (LEWIS, 1972; KEAN et al., 1974; LOMO et al., 1974; FINOL und LEWIS, 1975; HIRAIWA, 1977; CACCIA, 1974; BETTO und MIDRIO, 1978). Die Tetanusspannung ist gewöhnlich stärker vermindert als die Zuckungsspannung (Abb. 145), so daß alle Autoren ein Ansteigen des Twitch:Tetanusverhältnisses beschreiben. Diese Veränderungen treten gewöhnlich sehr rasch nach der denervierenden Operation auf, und sie sind schon stark ausgeprägt bevor eine Atrophie morphologisch deutlich faßbar ist (FINOL und LEWIS, 1975). Bei länger denervierten Muskeln sinkt die Tetanusspannung auf etwa ein Drittel des Normalen ab. Von diesen Erscheinungen sind sowohl fast- als auch slow-twitch-Muskeln betroffen; aus den vorliegenden Daten der Literatur ist nicht zu entscheiden, ob im Ausmaß oder im Zeitgang mit dem die Veränderungen der Kraftentwicklung eintreten, zwischen den verschiedenen Muskelfasertypen größere Differenzen bestehen. Wie bei den Skelettmuskeln, so ruft Denervation auch am M. obliquus inferior des Kaninchens einen Abfall der Zuckungs- und der Tetanusspannung hervor, der bereits sehr frühzeitig zu beobachten ist. Bereits 2 - 3 Tage nach der denervierenden Operation, zu einer Zeit, wo die meisten anderen Parameter noch weitgehend unverändert sind, ist die Tetanusspannung bereits auf die Hälfte oder weniger des Nor-

malen abgesunken. Das Ausmaß des Abfalls der Zuckungs- und Tetanusspannung ist in denervierten okulorotatorischen Muskeln deutlich größer als in denervierten Skelettmuskeln (vgl. Abb. 99 und 102 mit den Angaben in Abb. 145). Im Gegensatz zu den Skelettmuskeln, bei denen die verminderte Spannungsentwicklung für die gesamte Zeit der Denervation anhält oder sich mit zunehmender Denervationsdauer noch weiter vermindert, fanden wir für den M. obliquus inferior des Kaninchens in späten Denervationsstadien eine deutliche Zunahme sowohl der absoluten als auch der auf die Querschnittsfläche des Muskels bezogenen Spannung. Diese Zunahme ist sicherlich durch die Hypertrophie (und Hyperplasie) eines Teils der Muskelfasern bedingt; beide Erscheinungen haben einen vergleichbaren Zeitgang (s. Abb. 88 und 102). Zusammenfassend möchten wir unsere Befunde wie folgt interpretieren: Unmittelbar nach der Durchtrennung des motorischen Nerven sinkt in den phasischen Fasern der okulorotatorischen Muskeln die Fähigkeit der kontraktilen Proteine Spannung zu entwickeln stark ab. Bei länger anhaltender Denervation atrophiert ein Teil der Fasern (Typ 3) zunehmend und hat wahrscheinlich an der Spannungsentwicklung des Gesamtmuskels nur noch einen sehr geringen Anteil. Ein zweiter Teil der Fasern (Typ 5) unterliegt einer vorübergehenden Hypertrophie und geht dann in Atrophie über. Der Beitrag, den diese Fasern zur Spannungsentwicklung des Gesamtmuskels liefern, ist schwer abzuschätzen. HAJEK et al. (1967) halten die während der vorübergehenden Hypertrophie des Rattenzwerchfells vermehrt gebildeten kontraktilen Proteine für unreif und funktionell minderwertig. Ein dritter Teil der Muskelfasern (Typ 1) schließlich zeigt eine bleibende Hypertrophie, die mit einer Hyperplasie einhergeht. In diesen Fasern werden wahrscheinlich (vgl. 8.3.1.) vermehrt kontraktile Proteine gebildet, über deren funktionelle Wertigkeit keine näheren Angaben gemacht werden können, aber diese Vermehrung des kontraktilen Materials ist wohl für die erhöhte Kraftentwicklung länger denervierter okulorotatorischer Muskeln verantwortlich. Es ist daraus zu schlußfolgern, daß die Muskelzuckungen und Tetani, die an für längere Zeit denervierten Augenmuskeln zu beobachten sind, im wesentlichen die Eigenschaften der Muskelfasern des Typs 1 widerspiegeln. Die in Tab. 15 zusammengestellten Parameter beschreiben demnach die Eigenschaften dieses Muskelfasertyps, allerdings in einem unreifen (quasi embryonalen - vgl. 8.3.3.) Zustand.

Die Ermüdungsresistenz denervierter Augenmuskeln ist höher als die innervierter Kontrollpräparate. Vergleichbare Daten an Skelettmuskeln haben wir in der Literatur nicht gefunden. Der Befund ist schwer zu interpretieren; da allgemein in denervierten Muskeln und wahrscheinlich auch in denervierten okulorotatorischen Muskeln die Prozesse der aeroben und anaeroben Energiegewinnung verlangsamt und vermindert sind (vgl. 8.3.1.), bleibt eigentlich nur die Möglichkeit, daß der Energieverbrauch bei der verlangsamten und verminderten Kontraktion denervierter Muskeln stark erniedrigt ist.

Abkühlung des Muskelbades hat an denervierten Augenmuskeln in analoger Weise und wohl auch aus den gleichen Gründen (vgl. 8.1.4.) wie an innervierten Präparaten eine Verlängerung der zeitlichen Parameter der Muskelzuckung und des Tetanus sowie eine Abnahme der Tetanusspannung zur Folge. Dagegen beobachtet man aber statt der geringen aber regelmäßigen Kältepotenzierung der Einzelzuckung innervierter Muskeln, an denervierten Muskeln eine Kältedepression. In ähnlicher Weise geht auch die nach hochfrequenter Reizung zu beobachtende posttetanische Potenzierung nach Denervation in eine posttetanische Depression über (vgl. Abb. 108). Ähnliche Erscheinungen, in denen sich wohl Veränderungen der ATP spaltenden Eigenschaften des Myosins widerspiegeln, wurden auch an denervierten Skelettmuskeln beschrieben. BROWN und von EULER (1938) fanden an fast-twitch-Muskeln der Katze, daß zwei Wochen nach der Durchschneidung des motorischen Nerven die posttetanische Potenzierung verschwunden und dafür eine Depression zu beobachten war. Demgegenüber haben FINOL und LEWIS (1976) für die Ratte beschrieben, daß fast-twitch-Muskeln nach Denervation noch eine posttetanische Potenzierung aufweisen, allerdings war sie geringer und weniger lange anhaltend als bei innervierten Muskeln; slow-twitch-Muskeln verändern nach Denervierung ihr charakteristisches Verhalten - posttetanische Depression - nicht. Wenn man die Theorie der posttetanischen Potenzierung, wie sie von HOH (1974) aufgestellt wurde (vgl. 8.1.4.), auf unsere Ergebnisse anwendet, und annimmt, daß die Aktivität der myofibrillären ATPase in denervierten und hypertrophierten Muskelfasern abnimmt, bedeutet dies, daß bei gleichbleibender ATP-Konzentration in den Muskelfasern die ATPase-Aktivität nicht mehr durch einen Mangel an Substrat begrenzt, sondern eher durch ein Substrat-

überangebot gehemmt werden würde. Für den denervierten und hypertrophierten M. latissimus dorsi anterior der Vögel haben MALVEY et al. (1971, 1973) gezeigt, daß der ATP-Gehalt der Muskelfasern unverändert bleibt, während er im denervierten und atrophierenden M. latissimus dorsi posterior progressiv abnimmt.

Die mechanische Schwelle, ausgedrückt als die K^+-Konzentration, die zur Amkopplung des kontraktilen Apparates und zur Auslösung der Kontrakturen führt, ist in denervierten Augenmuskeln erniedrigt (vgl. 7.2.3.). Dabei wird die Kurve, die die Abhängigkeit der Kontrakturhöhe von der extrazellulären K^+-Konzentration beschreibt, nach rechts verschoben (Abb. 113). Daraus kann man schlußfolgern, daß die Empfindlichkeitssteigerung gegenüber K^+ alle an der K^+-Kontraktur beteiligten Muskelfasern - die tonischen wie die phasischen - betrifft. Denervation erniedrigt die K^+-Schwelle sowohl phasischer Säugermuskeln (FLEMING, 1971) als auch tonischer Vogelmuskeln (MALVEY et al., 1973 - vgl. Abb. 147). Dabei wird das typische Aussehen der Kontraktur durch die Denervierung nicht beeinflußt, das heißt, die Art und Weise wie der kontraktile Apparat auf eine anhaltende Depolarisation reagiert, ist bei diesen Muskelfasern unverändert; das denervierte Rattenzwerchfell zeigt demnach kurzdauernde, vorübergehende Kontrakturen (LÜLLMANN und SUNANO, 1973), der denervierte M. latissimus dorsi anterior des Huhnes dagegen für die Dauer der K^+-Depolarisation aufrechterhaltene Spannungen (MALVEY et al., 1973). Auch bei unseren Versuchen war der zeitliche Ablauf der K^+-Kontraktur denervierter Muskeln nicht gegenüber dem von innervierten Präparaten verschieden. Als Ursache der gesenkten K^+-Schwelle möchten wir ein erniedrigtes Membranpotential in den Augemmuskelfasern vermuten. Denervation vermindert das Ruhepotential nicht nur der phasischen Säugermuskelfasern (Literatur s. THESLEFF, 1974) sondern auch das tonischer Vogelmuskelfasern. Wenn die Membranpolarisation, bei der der kontraktile Apparat aktiviert wird, für innervierte und denervierte Muskelfasern identisch ist, und dies ist von MALVEY et al. (1973) für die Muskelfasern des M. latissimus dorsi anterior gezeigt worden, so ist die extrazelluläre K^+-Konzentration, die zum Erreichen dieser Membranpolarisation benötigt wird, bei denervierten Muskeln geringer als bei innervierten. Die in der K^+-Kontraktur entwickelte und auf die Querschnittsfläche bezogene Kraft denervierter und hypertrophierter Muskeln ist regel-

mäßig geringer als die der innervierten Kontrollpräparate (Abb. 113). Ähnliches gilt auch für den denervierten und hypertrophierten M. latissimus dorsi anterior des Huhnes (Abb. 147). In unseren Versuchen fanden wir ferner, daß die Amplitude der Kontrakturspannung in ähnlicher Weise von der Denervationsdauer abhängt wie die Spannungsentwicklung bei Einzel- oder tetanischer Reizung; die möglichen Ursachen hierfür wurden bereits diskutiert.

Es wurde schon erwähnt (7.3.), daß innervierte Skelettmuskeln von Säugetieren sich weitgehend reaktionslos gegenüber ACh und ähnlichen Pharmaka verhalten, dagegen nach Denervation eine erhebliche Empfindlichkeit gegenüber derartigen Substanzen entwickeln. Ursache dieser "Denervations-Supersensitivität" ist die Ausbreitung ACh-empfindlicher Rezeptoren, die im innervierten Zustand ausschließlich auf den Bereich der motorischen Endplatte beschränkt sind, über die gesamte Oberfläche der denervierten Muskelfaser (AXELSON und THESLEFF, 1959, Literatur s. THESLEFF, 1974). Diese Ausbreitung beginnt bei muskelnaher Denervation 2 - 3 Tage nach der Denervation. Sie hängt sehr stark von der Länge des am Muskel verbleibenden Nervenstumpfes ab (LUCO und EYZAGUIRRE, 1955; EMMELIN und MAIM, 1965), unterliegt also einer neurotrophen Kontrolle. Nach einer mehrtägigen Denervation reagieren phasische Muskeln auf eine Applikation von ACh deshalb mit einer Kontraktur. Diese ist vorübergehend (wie es für alle Depolarisationskontrakturen phasischer Muskeln charakteristisch ist, s.o.), obwohl die durch das ACh ausgelöste Membrandepolarisation über die Zeit der Applikation bestehen bleibt (Abb. 148). Es ist leider zur Zeit nicht bekannt, welchen Einfluß Denervation auf die ACh-Empfindlichkeit tonischer Muskelfasern hat, ob die Anzahl ACh-sensitiver Rezeptoren, die schon im innervierten Zustand auf der gesamten Muskelfaseroberfläche zu finden sind, noch ansteigt oder nicht. Die mechanische Reaktion der tonischen Muskelfasern in den okulorotatorischen Muskeln auf Cholinomimetika, scheint durch die Denervation praktisch nicht verändert zu werden. Im innervierten wie im denervierten Zustand beobachtet man aufrechterhaltene Kontrakturen, die bei höheren ACh-Konzentrationen eine vorübergehende Komponente enthalten. Es ist anzunehmen, daß an der Anstiegsphase und an der vorübergehenden Komponente der Kontrakturen auch durch Denervation ACh-empfindlich gewordene phasische Muskelfasern einen Anteil haben.

Auch okulorotatorische Muskeln zeigen nach Denervation eine Supersensitivität gegenüber Cholinomimetika (Abb. 117), die Kontrakturschwelle für ACh ist gewöhnlich um mehr als eine Zehnerpotenz erniedrigt. Wir nehmen jedoch an, daß für diese Empfindlichkeitssteigerung weniger die Ausbreitung ACh-empfindlicher Rezeptoren über die Muskelfaseroberfläche der phasischen Fasern verantwortlich ist, denn Konzentrationen von 10^{-6} g ACh/ml sind etwa die ACh-Schwelle denervierter phasischer Fasern (LÜLLMANN und REIS, 1967; TURKANIS, 1969), und die Empfindlichkeit denervierter Augenmuskeln ist erheblich größer, als vielmehr die Verarmung des Muskels an ACh-spaltenden Fermenten. Daß nach Denervation der Muskel parallel mit dem Untergang der motorischen Endplatte an ACh-Esterase verarmt, ist schon häufiger mit biochemischer und histochemischer Technik untersucht worden (Literatur s. FILOGAMO und CABELLA, 1966) und wurde erst kürzlich erneut von SCHNEIDEGGER und van der ZYPEN (1974) bestätigt, die auch gezeigt haben, daß der Zeitpunkt und die Geschwindigkeit, mit dem die Abnahme der ACh-Esterase einsetzt, von der Länge des peripheren Nervenstumpfes abhängt. Eine Abnahme der ACh-Esterase in den denervierten okulorotatorischen Muskeln hätte zur Folge, daß bei ACh-Applikation in der Badlösung die effektive Konzentration dieses Pharmakons an den tonischen Muskelfasern ansteigen würde. Damit erklärt sich, daß denervierte Augenmuskeln eine ähnliche ACh-Schwelle bekommen wie innervierte, bei denen die ACh-Esterase blockiert wurde; das würde ferner die Vermutung nahe legen, daß Denervation die ACh-Empfindlichkeit tonischer Fasern nicht verändert.

8.3.3. Vergleich denervierter und embryonaler Muskelfasern

In den beiden vorigen Abschnitten wurde besprochen, wie sich die Eigenschaften der Muskelfasern nach Denervation verändern, und im Abschnitt 8.1.6. wurde erörtert, welche Eigenschaften die Muskelfasern in einem relativ unreifen Entwicklungszustand - bei nesthockenden Tieren zum Zeitpunkt der Geburt - besitzen. Ein Vergleich der Eigenschaften zeigt, daß denervierte und embryonale Muskeln viele Gemeinsamkeiten besitzen. Wie schon erwähnt, wird allgemein angenommen, daß alle Muskelfasern in ihren frühen Entwicklungsstadien uniform sind und die gleichen Eigenschaften besitzen, und daß

die Differenzierung in verschiedene Fasertypen erst nach dem Einwachsen des motorischen Nerven erfolgt. So ist es beispielsweise nicht gelungen, Muskelfaserdifferenzierungen in aneuralen Gewebekulturen zu erzielen (s. GUTMANN, 1974). Erst unter der Einwirkung der versorgenden Motoneurone differenzieren sich die Muskelfasern, wobei sowohl chemische Substanzen, die den Nerven abwärts wandernd die Muskelzelle erreichen (vgl. GUTH, 1968; DRACHMAN, 1974), als auch das Impulsmuster der Motoneurone (vgl. LOMO, 1976) einen Einfluß zu haben scheinen. - Für unsere Thematik ist der Streit, welcher der beiden Einflüsse mehr Bedeutung hat, ohne Belang. - Einige Autoren (vgl. FISHMAN, 1972) sind jedoch der Meinung, daß primäre Differentiationen der Muskelfasern unabhängig vom Nervensystem ablaufen, daß aber die spätere Differenzierung nervengebunden ist. Die Denervation unterbricht sowohl den Transport chemischer Substanzen über den Nerven zum Muskel als auch die Übertragung von Erregungen, macht also den Muskel unabhängig vom Nervensystem. Unter diesen Umständen soll sich der Muskel wieder zurückentwickeln, so daß längere Zeit denervierte Muskelfasern ihren embryonalen Status wieder erreichen. Diese Ansicht scheint qualitativ richtig zu sein, aber ein eingehendes Literaturstudium und unsere eigenen Denervationsversuche zeigen, daß zwischen embryonalen und denervierten Muskeln quantitative Unterschiede bestehen. Auf beides, die qualitative Ähnlichkeit und die quantitative Verschiedenartigkeit, soll im folgenden eingegangen werden (wenn nicht speziell zitiert, finden sich die zugehörigen Literaturangaben in den Abschnitten 8.1.6., 8.3.1. und 8.3.2.).

Morphologisch sind sich unreife, unausgewachsene und längere Zeit denervierte, atrophierte (von Hypertrophieerscheinungen soll hier zunächst abgesehen werden) Muskelfasern schon in ihrem geringen Kaliber ähnlich. Weiterhin besitzen beide dicke Z-Linien, ein schwach ausgebildetes sarkotubuläres System und schräg oder gar longitudinal verlaufende T-Tubuli. Die Mitochondrien sind sowohl in unreifen als auch in denervierten Muskeln klein; während die histochemisch nachweisbare Aktivität der mitochondrialen Enzyme jedoch in unreifen Muskelfasern relativ hoch ist, ist sie in denervierten Muskelfasern niedrig, in beiden Fällen ist aber eine Fasertypendifferenzierung kaum möglich. Die Aktivität der Ca^{++}-Pumpe und der myofibrillären ATPase ist biochemisch sowohl in unreifen wie

denervierten Muskeln erniedrigt, während jedoch bei histochemischem Nachweis dieses Enzyms an unreifen Muskeln keine Fasertypendifferenzierung gelingt, bleibt die Differenzierung an denervierten Muskeln bestehen, so daß auch an sehr lange denervierten Muskelfasern der ursprüngliche Fasertyp noch erkannt werden kann.

Physiologisch-pharmakologisch ähneln sich unreife und denervierte Muskeln in der verlangsamten Kontraktions- und Erschlaffungszeit, der verlängerten Latenz- und Refraktärzeit, der geringen Kraft, die der Muskel bei der Einzelzuckung und im Tetanus entwickelt, der niedrigen Fusionsfrequenz und im Fehlen von posttetanischen Potenzierungsphänomenen sowie in der ACh-sensitivität der gesamten Muskelfaseroberfläche. Jedoch bestehen gerade hier, wie am Beispiel der Kontraktionszeit gezeigt werden soll, deutliche quantitative Unterschiede (vgl. Tab. 18, s. auch Abb. 132 und 146).

Zum Zeitpunkt der Geburt bestehen beim Kaninchen zwischen slow- und fast-twitch-Muskeln keine signifikanten Unterschiede, wahrscheinlich sind aber zu dieser Zeit die okulorotatorischen Muskeln bereits deutlich rascher zuckend. Dies ist jedoch nicht sicher nachzuweisen, denn der einzige Wert, den wir finden konnten, stammt von MATYUSHKIN (1972) und wurde an einem drei Tage alten Kaninchen gewonnen. Besser untersucht sind die Verhältnisse bei der Katze. Hier sind bei Geburt des Tieres die fast-twitch-Muskeln schon deutlich schneller als die vom slow-twitch-Typ und die okulorotatorischen Muskeln zucken bereits dreimal schneller als die fast-twitch-Muskeln. Als Fazit aus diesen Daten ergibt sich: Die kontraktilen Eigenschaften der Muskeln neugeborener Tiere spiegeln nicht die Eigenschaften eines homogenen Urtyps von Muskelfasern wider. Über die Eigenschaften diese Urtyps, wenn es ihn geben sollte, ist nichts bekannt. Zum Zeitpunkt der Geburt sind bei nesthockenden Tieren die kontraktilen Eigenschaften der meisten Muskeln noch nicht vollständig entwickelt, aber die Differenzierung hat ungeachtet der morphologischen Uniformität der Muskeln bereits begonnen (vgl. auch Entwicklung der Atemmuskeln 8.1.6.). Dies ist nicht weiter verwunderlich, denn zu dieser Zeit unterliegen die Muskeln bereits dem Einfluß des Nerven, wenn auch wohl noch nicht so ausgeprägt wie beim erwachsenen Tier mit ausgereifter Skelettmotorik bzw. geöffneten Augen.

Denervation vermindert die Unterschiede in den kontraktilen Parametern der verschiedenen Muskeln, hebt sie allerdings nicht vollständig auf (Tab. 18, Abb. 146). Beim Kaninchen verlangsamt sich die Kontraktionszeit der fast-twitch-Muskeln, erreicht aber nicht die Werte, die diese Muskeln bei neugeborenen Tieren besitzen, bei slow-twitch-Muskeln verkürzt sich die Kontraktionszeit auf den Wert neugeborener Tiere und bei den Augenmuskeln verlängert sich diese Zeit, sie übersteigt deutlich den für das neugeborene Tier angegebenen Wert. Bei Katzen verlängert sich die Kontraktionszeit von fast-twitch-Muskeln stärker als bei Kaninchen, so daß hier die Werte erreicht werden, die an neugeborenen Tieren beobachtet wurden. Im Gegensatz zum Kaninchen verlängert sich nach Denervation bei den slow-twitch-Muskeln die Kontraktionszeit, so daß die Unterschiede zum neugeborenen Tier noch ausgeprägter werden. Die Angaben in Tab. 18 zeigen deutlich, daß Denervation die Unterschiede zwischen den verschiedenen Muskeln nicht beseitigt und nicht zu einer einheitlichen Reaktion der Muskeln führt. Daraus läßt sich schlußfolgern: Wenn es ursprünglich einen einheitlichen Muskelfasertyp gegeben hat, dann läßt er sich durch Denervation nicht zurückgewinnen, oder wenn denervierte Muskeln die Eigenschaften embryonaler Muskeln besitzen, dann bestehen bereits zwischen den embryonalen Muskeln deutliche Unterschiede. Wir können zur Zeit nicht sagen, welche der beiden Alternativen richtig ist, und es gibt schließlich auch noch die Möglichkeit, daß sich embryonale Muskeln bereits unterscheiden und daß Denervation nicht in den embryonalen Zustand zurückführt. Es sei daran erinnert, daß zwar der Einfluß des Nerven auf den Muskel von besonderer Bedeutung ist, daß er aber nicht der einzige ist, und daß auch periphere Faktoren wie Dehnung (vgl. 8.1.3.) oder Stauchung des Muskels durch Immobilisation oder Tenotomie und hormonelle Einflüsse bei der Muskelfaserdifferenzierung eine Rolle spielen können (Prinzip der multiplen Regulation von Struktur und Funktion der quergestreiften Muskulatur - Diskussion s. GUTMANN, 1974).

In dieser Diskussion sind weitere Untersuchungen am denervierten M. obliquus inferior des Kaninchens sicherlich besonders wertvoll (GUTMANN, persönliche Mitteilung), weil in diesem Muskel neue Muskelfasern gebildet werden (Hyperplasie), die sich ohne den Einfluß des Nerven entwickeln. Der denervierte Augenmuskel stellt demnach quasi eine aneurale Gewebekultur in situ dar.

9. Zusammenfassung

Die äußeren Augenmuskeln verschiedener Wirbeltiere wurden in ihren morphologischen, physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften untersucht und mit denen gewöhnlicher Skelettmuskeln verglichen.

Die okulorotatorischen Muskeln der Säugetiere bestehen aus dünnen Muskelfasern, die in reichlich lockeres Bindegewebe eingebettet sind. Bei allen Muskeln ist ein zweischichtiger Aufbau zu beobachten. Die eine Schicht ist sichelförmig zur Orbita zu gelegen (Orbitalregion) und besteht aus extrem dünnen, dicht von Kapillaren umsponnenen Muskelfasern; die andere Schicht liegt dem Augapfel an (Globalregion), besteht aus Fasern mit dickerem Kaliber und ist schlechter vaskularisiert. Die einzelnen Muskelfasern ziehen nicht immer in ihrer ganzen Länge durch den Muskel, sondern sind oft erheblich kürzer als die Muskellänge. Zahlreiche End-zu-End- und End-zu-Seit-Verbindungen der Muskelfasern untereinander machen es unmöglich, die Zahl der Muskelfasern eines okulorotatorischen Muskels an einem Muskelquerschnitt festzustellen. Die Anzahl der Muskelfasern in den Augenmuskeln ist deshalb wohl größer als bisher angenommen wurde und auch die Anzahl der Muskelfasern, die zu einer motorischen Einheit gehören, ist wahrscheinlich größer als bisher vermutet.

Mithilfe von enzymhistochemischen Untersuchungsmethoden lassen sich sowohl in der Orbital- als auch in der Globalregion verschiedene Muskelfasertypen unterscheiden. Insgesamt sind aufgrund morphologischer Kriterien (Tab. 7 und 8) in den okulorotatorischen Muskeln der Säugetiere sechs Muskelfasertypen zu differenzieren; dabei bestehen im morphologischen Bild nur geringe Unterschiede zwischen verschiedenen Säugetieren.

Die dünnfasrige Orbitalregion wird aus zwei Muskelfasertypen aufgebaut. Der Fasertyp 1 ist phasisch und fokal innerviert, zeigt entsprechend seinem hohen Mitochondriengehalt eine hohe Aktivität der mitochondrial gebundenen Enzyme aber auch der Phosphorylase und der myofibrillären ATPase. Der Fasertyp 2 ist tonisch und multipel innerviert, ist ebenfalls mitochondrienreich, zeigt aber nur eine schwache Reaktion beim Nachweis der ATPase. Beide Muskelfasertypen der Orbitalregion besitzen kein entsprechendes Pendent in der Skelettmuskulatur der Säuger. Muskelfasern, die dem Fasertyp 1 ver-

gleichbar sind, wurden in der Muskulatur des Stimmbandes beobachtet; die Muskelfasern vom Typ 2 ähneln den tonischen Muskelfasern aus der Skelettmuskulatur der Vögel und können wie diese wahrscheinlich Aktionspotentiale generieren. Über die funktionelle Bedeutung der Fasertypen wird diskutiert.

Die dickfasrige Globalregion enthält vier weitere Muskelfasertypen. Drei davon sind phasisch, fokal innerviert und gehören wahrscheinlich zu einem Spektrum schnell zuckender Muskelfasern. Diese Fasern besitzen alle eine hohe Aktivität der myofibrillären ATPase, unterscheiden sich aber in ihrem Kaliber sowie im Reaktionsausfall beim Nachweis der mitochondrialen Enzyme und der Phosphorylase. Die Fasern vom Typ 3 haben das stärkste Kaliber, sind arm an Mitochondrien und reich an Phosphorylase, die Fasern vom Typ 5 sind dagegen von geringem Durchmesser, mitochondrienreich und besitzen eine geringere Phosphorylaseaktivität. Der Fasertyp 4 zeigt intermediäre Eigenschaften. Die Fasern vom Typ 3 - 5 haben eine gewisse Ähnlichkeit mit den verschiedenen fast-twitch-fibres, die man in der Skelettmuskulatur der Säuger differenzieren kann. Etwa 10% der Muskelfasern der Globalregion sind tonisch und multipel innerviert (Typ 6). Sie sind von mittlerem Kaliber, der Reaktionsausfall beim Nachweis oxidativer, glykolytischer oder ATP spaltender Fermente ist gering. Auch dieser Fasertyp wird in der Skelettmuskulatur der Säuger nicht beobachtet. Er ähnelt morphologisch den tonischen Muskelfasern aus der Skelettmuskulatur von Amphibien und ist wie diese wahrscheinlich nicht in der Lage Aktionspotentiale zu generieren.

Zum Zeitpunkt der Geburt sind die okulorotatorischen Muskeln noch weitgehend unreif - Fasertypen sind zunächst nicht zu unterscheiden. Etwa um den 4. Lebenstag differenzieren sich als erstes die Muskelfasern vom Typ 6 - dies kann als Hinweis gewertet werden, daß es sich um eine phylogenetisch alte Fasersorte handelt. Um den 8. Lebenstag wird die Unterscheidung der verschiedenen Muskelregionen möglich. Die endgültige Fasertypendifferenzierung ist beim Kaninchen etwa am 16., bei der Katze zwischen dem 25. und 30. Lebenstag abgeschlossen. Auch nach der Typendifferenzierung hält das Dickenwachstum bei allen Fasern auch über den 50. Lebenstag hinaus an.

Die statischen und dynamischen mechanischen Eigenschaften okulorotatorischer Säugermuskeln wurden am isolierten, curarisierten M. obliquus inferior des Kaninchens in vitro bei direkter, "massiver" Reizung mit kurzzeitigen (0,1 ms) supramaximalen Rechteckimpulsen untersucht. Unter diesen Versuchsbedingungen wurden wahrscheinlich ausschließlich die phasischen Muskelfasern aktiviert und in ihren Eigenschaften (Tab. 10)untersucht. Dabei zeigte sich, daß im Vergleich zu den Skelettmuskeln die äußeren Augenmuskeln der Säugetiere einen sehr raschen Kontraktionsablauf aufweisen (Kontraktionszeit 6,4 ms, Halberschlaffungszeit 7,0 ms), über eine extrem kurze Latenz- (1,5 ms) und Refraktärzeit (0,3 ms) verfügen und zur Summation eine hohe Reizfrequenz benötigen. Die maximale Kraft entwickeln die Muskeln bei Fusionsfrequenz (300 Hz). Höhere Reizfrequenzen verändern die im Tetanus entwickelte Muskelkraft nicht, bewirken aber einen steileren Spannungsanstieg. Das Twitch:Tetanus-Verhältnis beträgt 0,11. Die auf die Querschnittsfläche bezogene Kraftentwicklung okulorotatorischer Muskeln ist bemerkenswert geringer als bei Skelettmuskeln; die möglichen Ursachen werden diskutiert. Im Vergleich zu den Skelettmuskeln verhalten sich die okulorotatorischen Muskeln sehr resistent gegenüber ermüdenden Reizen; biochemische Daten aus der Literatur stützen diesen Befund.

Eine Senkung der Temperatur des Muskelbades um 10°C verlängert die zeitlichen Parameter der Einzelzuckung und des Tetanus etwa um den Faktor 2 - 2,5, die Tetanusspannung wird um etwa ein Fünftel vermindert und die Resistenz gegenüber ermüdenden Reizen erhöht sich. Wenig verändert ist unter diesen Umständen die Amplitude der Einzelzuckung; okulorotatorische Muskeln zeigen im Gegensatz zu rasch zuckenden Skelettmuskeln das Phänomen der Kältepotenzierung nur in sehr gering ausgeprägter Form. Auch das Phänomen der posttetanischen Potenzierung ist an okulorotatorischen Muskeln nur gering ausgeprägt. Die Ursachen derartiger Zuckungspotenzierungen werden in der Diskussion analysiert und Schlußfolgerungen für die Augenmuskeln im Vergleich zu den Skelettmuskeln gezogen.

Die Rückflanke des "active state" wurde nach der Methode von EDMAN und GRIEVE (1966) aus unvollständigen Tetani bestimmt. Die Dauer der Aktivierung der kontraktilen Elemente von Augenmuskeln ist im Vergleich zu Skelettmuskeln ausgesprochen kurz. Dies wird in Zusammenhang mit ultrastrukturellen (Ausbildung des sarkotubulären Systems)

und biochemischen Befunden (Aktivität der Myosin-ATPase) diskutiert.

Durch Applikation von Tyrodelösungen, in denen die Konzentration von K^+ erhöht und äquimolar von Na^+ vermindert war, wurden die mechanische Schwelle des M. obliquus inferior des Kaninchens bestimmt und K^+-Kontrakturen ausgelöst. Die Augenmuskeln haben gegenüber Skelettmuskeln eine bemerkenswert niedrige mechanische Schwelle (von etwa 20 mM K^+) und die K^+-Kontrakturen bestehen in Spannungsentwicklungen, die so lange aufrechterhalten werden, wie die Kontrakturlösung einwirkt. Sowohl die niedrige mechanische Schwelle als auch das Auftreten aufrechterhaltener Kontrakturen, werden durch das Vorhandensein tonischer Fasern in den okulorotatorischen Muskeln erklärt, so daß diese Untersuchungstechnik geeignet ist, Informationen über die Eigenschaften dieser Muskelfasern zu erhalten.

Die schon länger bekannte und gegenüber den Skelettmuskeln hervorstechende Eigenschaft okulorotatorischer Muskeln, auf Applikation von ACh und ähnlichen Substanzen (SCh, Cholin) mit langdauernden, reversiblen Depolarisationskontrakturen zu reagieren, wird ebenfalls auf die in diesen Muskeln enthaltenen tonischen Fasern zurückgeführt, da diese Fasern wegen ihrer multiplen Innervation über die gesamte Membranoberfläche ACh-empfindlich sind. Diese Eigenschaften wurden am isolierten M. obliquus inferior des Kaninchens erneut untersucht; die Schwelle für das Auslösen einer Kontraktur liegt zwischen 3 und 7 x 10^{-3} mM ACh/l. Außerdem wurde die Empfindlichkeitssteigerung der Präparate durch Cholinesterasehemmstoffe (Prostigmin, Physostigmin) und die Empfindlichkeitsverminderung durch d-Tubocurarin bestimmt. Ferner besteht nach unseren Untersuchungen kein Anhalt für das Vorkommen adrenerger Rezeptoren auf der Membran der okulorotatorischen Muskelfasern.

Der generelle Aufbau des den Augapfel bewegenden Apparates ist bei allen Vertebraten gleich. Ferner finden sich bei allen Wirbeltieren die gleichen funktionellen Besonderheiten in der Okulomotorik (ruckartige Blick- und langsame Folgebewegungen). Die Untersuchung der Morphologie der okulorotatorischen Muskeln niederer Vertebraten ergab, daß alle bisher untersuchten Spezies den gleichen zweischichtigen Aufbau besitzen wie auch die Säugetiere. Die Muskelfasern der Augenmuskeln der Fische sind offenbar weitgehend ähnlich denen der Skelettmuskulatur dieser Tiere. Es finden sich weder bemerkenswerte

Unterschiede in den Fasertypen noch in deren Kaliber. Auch bei den Amphibien und Reptilien sind in den Augenmuskeln die gleichen Muskelfasertypen enthalten wie in der Skelettmuskulatur, nur sind die Fasern der okulorotatorischen Muskeln erheblich dünner als die entsprechenden Fasertypen der Skelettmuskeln. Die Muskelfasertypen in den Augenmuskeln der Vögel, scheinen den bei Säugern beschriebenen weitgehend zu ähneln, allerdings war hier eine exakte Analyse der Muskelfasertypen bisher nicht möglich. Aus den bisher vorliegenden Befunden wird versucht, etwas über die Phylogenese der äußeren Augenmuskeln in der aufsteigenden Wirbeltierreihe auszusagen.

Die Untersuchung der kontraktilen Parameter der okulorotatorischen Muskeln des Frosches im Vergleich mit solchen Skelettmuskeln dieses Tieres, die die gleichen Muskelfasertypen enthalten, zeigt, daß die Augenmuskeln der Amphibien bereits die typischen mechanischen Besonderheiten besitzen, die auch für die Augenmuskeln der Säugetiere charakteristisch sind: kürzere Kontraktions- und Erschlaffungszeit, höhere Fusionsfrequenz, geringere auf die Querschnittsfläche des Muskels bezogene Kraftentwicklung, niedriges Twitch:Tetanus-Verhältnis und höhere Ermüdungsresistenz. Da sich die Augen- und Skelettmuskelfasern besonders in ihrem Kaliber unterscheiden, wird der mögliche Einfluß dieses Parameters auf die kontraktilen Eigenschaften diskutiert.

Die Augen- und Skelettmuskeln des Frosches unterscheiden sich nicht in ihrem Kontrakturverhalten. Dies betrifft sowohl die mechanische Schwelle und die K^+-Kontrakturen als auch die durch Pharmaka ausgelösten Kontrakturen. Ferner finden sich bemerkenswerte Parallelitäten im Kontrakturverhalten der Augenmuskeln des Frosches und des Kaninchens. Es kann daraus geschlossen werden, daß zumindest in diesen Eigenschaften die tonischen Fasern im Verlauf der Phylogenese nicht verändert werden.

Eine muskelnahe Unterbrechung der motorischen Innervation des M. obliquus inferior des Kaninchens hat eine langdauernde Hypertrophie des Muskels zur Folge; in der ersten Woche nach der denervierenden Operation sind das Gewicht und die Querschnittsfläche des Muskels gegenüber innervierten Präparaten kaum verändert, beide Parameter steigen in der 2 - 5 Woche kontinuierlich und erreichen dann ein Maximum, das für den gesamten Beobachtungszeitraum von drei Monaten

aufrecht erhalten wurde. Dabei wird die Querschnittsfläche nahezu verdoppelt.

Ursache der Denervationshypertrophie des ganzen Muskels sind Kaliberveränderungen der verschiedenen Muskelfasertypen. Die Fasern der Orbitalregion (Typ 1 und 2) zeigen beide eine ausgeprägte Hypertrophie, wobei sich das Kaliber teilweise fast verdoppelt. Ferner beobachtet man in späten Denervationstadien auch eine Faserneubildung, eine Hyperplasie. Hypertrophie und Hyperplasie haben eine starke Zunahme der Orbitalregion zur Folge. In der Globalregion überwiegt bei den verschiedenen Fasersorten eine Atrophie. Die phasischen Fasern vom Typ 3 atrophieren unmittelbar nach der Denervation, die Fasern vom Typ 5 atrophieren nach einem vorübergehenden Stadium der Hypertrophie und die Fasern des Typs 4 zeigen auch hier ein intermediäres Verhalten. Die Muskelfasern vom Typ 6 verändern nach Denervierung ihr Kaliber kaum. Als Ursache der Denervationshypertrophie werden die ständige und rhythmische Dehnung des denervierten Muskels durch seine tätigen Antagonisten, sowie spezifische Reaktionen der verschiedenen Muskelfasertypen diskutiert. Zum Vergleich werden vornehmlich die übliche, als Folge einer Denervation auftretende Atrophie phasischer Skelettmuskelfasern, die vorübergehende Hypertrophie des denervierten Rattendiaphragma und die aufrechterhaltene Denervationshypertrophie tonischer Vogelmuskeln herangezogen.

Denervation verändert die statischen und dynamischen mechanischen Eigenschaften des M. obliquus inferior des Kaninchens in folgender Weise. Die Ruhedehnungskurve wird steiler. Die zeitlichen Parameter der kontraktilen Antworten werden mit zunehmender Denervationsdauer bis zu einem Endwert (Tab. 15) verlangsamt. Dabei erhöht sich gegenüber den normalen Augenmuskeln die Kontraktionszeit um das Vierfache und die Halberschlaffungszeit um das Siebenfache (Ursache ist ein verlängerter "active state"); die Latenz- und die Refraktärzeit werden um etwa 50% länger. Die Fusionsfrequenzlangzeit denervierter Muskeln beträgt im Mittel 120 Hz.

Die in der Einzelzuckung oder im Tetanus entwickelte Kraft denervierter Augenmuskeln nimmt in den ersten Tagen nach der denervierenden Operation sehr stark ab und erreicht nach etwa 2 Wochen ein Minimum. Oberhalb der dritten Denervierungswoche beginnt aber die Kraft

wieder anzusteigen, jedoch bleibt die auf die Querschnittsfläche des Muskels bezogene Spannung stets kleiner als die des kontralateralen innervierten Muskels. Die Wiederzunahme der Muskelspannung bei längerer Denervationsdauer kann aus der Hypertrophie des Muskels und seiner Fasern erklärt werden. Denervierte Augenmuskeln sind gegenüber ermüdenden Reizen resistenter als innervierte Muskeln.

Denervierte Augenmuskeln zeigen regelmäßig eine Kältedepression und eine posttetanische Depression. An länger denervierten Augenmuskeln ist gelegentlich eine spontane mechanische Aktivität (Fibrillieren) zu beobachten.

Die mechanische Schwelle denervierter Augenmuskeln ist in den ersten 2 - 3 Wochen post denervationem nicht verändert, in späteren Denervationsstadien ist jedoch die Empfindlichkeit der Muskeln gegenüber erhöhten extrazellulären K^+-Konzentrationen regelmäßig erhöht. Denervation erhöht ferner die Empfindlichkeit denervierter Augenmuskeln gegenüber ACh und verwandten Stoffen. Ursache der Empfindlichkeitssteigerung ist wohl im wesentlichen eine denervationsbedingte Verminderung des Cholinesterasegehaltes der Muskeln. Die ACh-Schwelle denervierter Muskeln ist in der gleichen Größenordnung wie die innervierter und mit Prostigmin vorbehandelter Präparate.

Die beschriebenen Denervationsveränderungen an den Augenmuskeln werden mit denen phasischer und tonischer Skelettmuskeln verglichen. Außerdem werden die Unterschiede und Ähnlichkeiten zwischen denervierten und unreifen Muskeln diskutiert.

10. Literaturverzeichnis

1. AICHMAIR, H., G. FREILINGER, J. HOLLE und R. MAYR: Muskuläre Neurotisation bei traumatischer Abduzensparese. Klin. Mbl. Augenheilk. 167, 580-583 (1975)

2. ALBUQUERQUE, E.X. and S. THESLEFF: A comparative study of membrane properties of innervated and chronically denervated fast and slow skeletal muscles of the rat. Acta physiol. scand. 73, 471-480 (1968)

3. ALBUQUERQUE, E.X., J.E. WARNICK, F.M. SANSONE and R. ONUR: The effect of vinblastine and colchicine on neural regulation of muscle. Ann. N. Y. Acad. Sci. 228, 224-243 (1974)

4. ALLBROOK, D.B., M.F. HAN and A.E. HELLMUTH: Population of muscle satellite cells in relation to age and mitotic activity. Pathology 3, 233-243 (1971)

5. ALOISI, M., I. MUSSINI and S. SCHIAFFINO: Activation of muscle nuclei in denervation and hypertrophy. In: Basic research in Myology, B.A. KAKULAS (ed.), Excerpta Medica, Amsterdam 1973, pp 338-342

6. ALPERN, M. and J.R. WOLTER: The relation on horizontal saccadic and vergence movements. Arch. Ophthal. 56, 685-690 (1956)

7. ALPERN, M.: Anatomy of eye movements. In: The Eye, Vol. III, 2nd Ed., H. DAVSON (ed.), Academic Press New York, London 1969, pp 27-64

8. ALVARADO, J., A. STEINACKER and P. BACH-Y-RITA: The ultrastructure of the retractor bulbi muscle of the cat. Invest. Ophth. 6, 548 (1967)

9. ALVARADO, J. and C. van HORN: Muscle cell types of the cat inferior oblique. In: Basic mechanisms of ocular motility and their clinical implications, G. LENNERSTRAND and P. BACH-Y-RITA (eds.), Pergamon Press, Oxford 1975, pp 15-43

10. ALVARADO-MALLART, R.M.: Ultrastructure of muscle fibers of an extraocular muscle of the pigeon. Tissue & Cell 4, 327-339 (1972)

11. ANZANBACHER, H. und W. ZENKER: Über die Größenbeziehungen der Muskelfasern zu ihren motorischen Endplatten und Nerven. Z. Zellforsch. 60, 860-871 (1963)

12. ARENDT, K.W. und G. ASMUSSEN: Enzymhistochemische Untersuchungen an Muskelspindeln verschiedener Spezies. Anat. Anz. 136, 217-228 (1974)

13. ARENDT, K.W. und G. ASMUSSEN: Die Muskelspindeln im denervierten und reinnervierten M. soleus der Ratte. II Veränderungen an den extra- und intrafusalen Muskelfasern. Anat. Anz. 140, 254-266 (1976)

14. ARMALY, M.F.: Studies on intraocular effects of the orbital parasympatic pathway. Arch. Ophthal. 61, 14-29 (1959)

15. ASMUSSEN, G., A. KIESSLING und F. WOHLRAB: Histochemisch differenzierbare Sorten von Muskelfasern im M. latissimus dorsi des Huhnes. Experientia 25, 959-961 (1969)

16. ASMUSSEN, G. und A. KIESSLING: Die Muskelfasersorten des Frosches: Ihre Identifikation und die Gesetzmäßigkeiten ihrer Anordnung in der Skelettmuskulatur. Acta biol. med. germ. 24, 871-889 (1970)

17. ASMUSSEN, G., A. KIESSLING und F. WOHLRAB: Fasertypen mit besonderer Stoffwechselcharakteristik in der äußeren Augenmuskulatur von Säugetieren. Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Lpz., Math.-Naturwiss. R. 19, 231-235 (1970)

18. ASMUSSEN, G., A. KIESSLING und F. WOHLRAB: Histochemische Charakterisierung der verschiedenen Muskelfasertypen in den äußeren Augenmuskeln von Säugetieren. Acta anat. 79, 526-545 (1971)

19. ASMUSSEN, G. und F. WOHLRAB: Enzymhistochemische Differenzierung von Muskelfasertypen im M. tensor tympani von Kaninchen und Katzen. Z. mikr. anat. Forsch. 83, 507-517 (1971)

20. ASMUSSEN, G. und F. WOHLRAB: Enzymhistochemische Untersuchungen an der Kehlkopfmuskulatur erwachsener Kaninchen. Z. mikr. anat. Forsch. 86, 383-393 (1972)

21. ASMUSSEN, G. und A. KIESSLING: Charakterisierung von besonderen Muskelfasergruppen in der Skelettmuskulatur des Frosches durch ihre motorische Innervation und ihre Gefäßversorgung. Acta anat. 90, 226-242 (1974)

22. ASMUSSEN, G. und F. WOHLRAB: Gemeinsamkeiten im Aufbau der äußeren Augenmuskulatur der Wirbeltiere. Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Lpz., Math.-Naturwiss. R. 23, 143-154 (1974)

23. ASMUSSEN, G. und A. KIESSLING: Kaliberveränderungen der Muskelfasertypen des Musculus obliquus inferior oculi des Kaninchens nach Denervierung. Acta anat. 96, 386-403 (1976)

24. AXELSSON, J. and S. THESLEFF: Activation of the contractile mechanism in striated muscle. Acta physiol. scand. 44, 55-66 (1958)

25. AXELSSON, J. and S. THESLEFF: A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle. J. Physiol. 147, 178-193 (1959)

26. AZUMA, K.: Electron microscopic studies on the neuromuscular junction of mammalian extraocular muscle fibers. J. Wakayama med. Soc. 20, 63-68 (1969)

27. BACH-Y-RITA, P., K. MURATA und V.B. MULACH: Proprioceptive und antidrome Entladungen in den Augenmuskelnerven bei Muskeldehnung und nach Succinylcholin. Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 11-72 (1963)

28. BACH-Y-RITA, P. and K. MURATA: Extraocular proprioceptive responses in the VI nerve of the cat. Quart. J. exper. Physiol. 49, 408-415 (1964)

29. BACH-Y-RITA, P. and F. ITO: In vivo microelectrode studies of the cat retractor bulbi fibers. Invest. Ophth. 4, 338-342 (1965)

15. ASMUSSEN, G., A. KIESSLING und F. WOHLRAB: Histochemisch differenzierbare Sorten von Muskelfasern im M. latissimus dorsi des Huhnes. Experientia 25, 959-961 (1969)

16. ASMUSSEN, G. und A. KIESSLING: Die Muskelfasersorten des Frosches: Ihre Identifikation und die Gesetzmäßigkeiten ihrer Anordnung in der Skelettmuskulatur. Acta biol. med. germ. 24, 871-889 (1970)

17. ASMUSSEN, G., A. KIESSLING und F. WOHLRAB: Fasertypen mit besonderer Stoffwechselcharakteristik in der äußeren Augenmuskulatur von Säugetieren. Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Lpz., Math.-Naturwiss. R. 19, 231-235 (1970)

18. ASMUSSEN, G., A. KIESSLING und F. WOHLRAB: Histochemische Charakterisierung der verschiedenen Muskelfasertypen in den äußeren Augenmuskeln von Säugetieren. Acta anat. 79, 526-545 (1971)

19. ASMUSSEN, G. und F. WOHLRAB: Enzymhistochemische Differenzierung von Muskelfasertypen im M. tensor tympani von Kaninchen und Katzen. Z. mikr. anat. Forsch. 83, 507-517 (1971)

20. ASMUSSEN, G. und F. WOHLRAB: Enzymhistochemische Untersuchungen an der Kehlkopfmuskulatur erwachsener Kaninchen. Z. mikr. anat. Forsch. 86, 383-393 (1972)

21. ASMUSSEN, G. und A. KIESSLING: Charakterisierung von besonderen Muskelfasergruppen in der Skelettmuskulatur des Frosches durch ihre motorische Innervation und ihre Gefäßversorgung. Acta anat. 90, 226-242 (1974)

22. ASMUSSEN, G. und F. WOHLRAB: Gemeinsamkeiten im Aufbau der äußeren Augenmuskulatur der Wirbeltiere. Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Lpz., Math.-Naturwiss. R. 23, 143-154 (1974)

23. ASMUSSEN, G. und A. KIESSLING: Kaliberveränderungen der Muskelfasertypen des Musculus obliquus inferior oculi des Kaninchens nach Denervierung. Acta anat. 96, 386-403 (1976)

24. AXELSSON, J. and S. THESLEFF: Activation of the contractile mechanism in striated muscle. Acta physiol. scand. 44, 55-66 (1958)

25. AXELSSON, J. and S. THESLEFF: A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle. J. Physiol. 147, 178-193 (1959)

26. AZUMA, K.: Electron microscopic studies on the neuromuscular junction of mammalian extraocular muscle fibers. J. Wakayama med. Soc. 20, 63-68 (1969)

27. BACH-Y-RITA, P., K. MURATA und V.B. MULACH: Proprioceptive und antidrome Entladungen in den Augenmuskelnerven bei Muskeldehnung und nach Succinylcholin. Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 11-72 (1963)

28. BACH-Y-RITA, P. and K. MURATA: Extraocular proprioceptive responses in the VI nerve of the cat. Quart. J. exper. Physiol. 49, 408-415 (1964)

29. BACH-Y-RITA, P. and F. ITO: In vivo microelectrode studies of the cat retractor bulbi fibers. Invest. Ophth. 4, 338-342 (1965)

30. BACH-Y-RITA, P. and F. ITO: In vivo studies on fast and slow muscle fibers in cat. J. gen. Physiol. 49, 1177-1198 (1966)

31. BACH-Y-RITA, P.: Neurophysiology of extraocular muscles. Invest. Ophth. 6, 229-234 (1967)

32. BACH-Y-RITA, P., C.C. COLLINS and D. LOEB: Effects of oculorotatory muscles on intraocular pressure. Invest. Ophth. 6, 546 (1967)

33. BACH-Y-RITA, P., J.V. LEVY and A. STEINACKER: The effect of succinylcholine on the isolated retractor bulbi muscle of the cat. J. Pharm. Pharmac. 19, 180-181 (1967)

34. BACH-Y-RITA, P., C.C. COLLINS and B. TENGROTH: Effect of succinylcholine on length and refraction of eye. Proc. Western Pharmacol. Soc. 11, 21 (1968a)

35. BACH-Y-RITA, P., C.C. COLLINS and B. TENGROTH: Influence of the extraocular muscle co-contracture on the globe length. Am. J. Ophthal. 66, 906-908 (1968b)

36. BACH-Y-RITA, P. and C.C. COLLINS: Effect of continuous intravenous succinylcholine drip on intraocular pressure and extraocular muscle tension. Proc. Western Pharmacol. Soc. 12, 5 (1969)

37. BACH-Y-RITA, P.: Succinylcholine-induced antidromic motor nerve and extraocular muscle response in the cat. Arch. ital. Biol. 108, 498-502 (1970)

38. BACH-Y-RITA, P.: Neurophysiology of eye movements. In: The Control of Eye Movements, P. BACH-Y-RITA and C.C. COLLINS (eds.), Academic Press, New York, London 1971, pp. 7-66

39. BACH-Y-RITA, P. and G. LENNERSTRAND: Absence of polyneuronal innervation in cat extraocular muscles. J. Physiol. 244, 613-624 (1975)

40. BACH-Y-RITA, P., G. LENNERSTRAND, J. ALVARADO, K. NICHOLS and G. McHOLM: Extraocular muscle fibers: Ultrastructural identification of iontophoretically labeled fibers contracting in response to succinylcholine. Invest. Ophth. 16, 561-565 (1977)

41. BAGUST, J., D.M. LEWIS and R.A. WESTERMAN: Polyneural innervation of kitten skeletal muscle. J. Physiol. 229, 241-255 (1973)

42. BAGUST, J., D.M. LEWIS and R.A. WESTERMAN: The properties of motor units in a fast and a slow twitch muscle during postnatal development in the kitten. J. Physiol. 237, 75-90 (1974)

43. BAHLER, A.S., J.T. FALES and K.L. ZIERLER: The active state of mammalian skeletal muscle. J. Gen. Physiol. 50, 2239-2253 (1967)

44. BAICHENKO, P.I., D.P. MATYUSHKIN and V.V. SUVOROV: Participation of phasic and tonic oculomotor systems in extensions reflexes and labyrinthine reflexes of extrinsic ocular muscles. Fiziol. Zh. SSSR 53, 82-90 (1967)

45. BAJUSZ, E.: "Red" skeletal muscle fibers: Relative independence of neural control. Science 145, 938-939 (1964)

46. BALLARD, W.W.: Comparative Anatomy and Embryology. Ronald, New York 1964

47. BARANY, M.: ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. J. gen. Physiol. 50, 197-218 (1967)

48. BARKA, T. and P.J. ANDERSON: Histochemistry, Theory, Practice and Bibliography. Höber, New York, Evanston, London, 1963

49. BARKER, D. and D.W. HARKER: Two types of multiply-innervated muscle fibre in the superior rectus muscle of the sheep. J. Physiol. 222, 74 P (1972)

50. BARMACK, N.H., C.C. BELL and B.G. RENCE: Tension and rate of tension development during isometric responses of extraocular muscle. J. Neurophysiol. 34, 1072-1079 (1971)

51. BARMACK, N.H.: Measurements of stiffness of extraocular muscles of the rabbit. J. Neurophysiol. 39, 1009-1019 (1976)

52. BARMACK, N.H.: Recruitment and suprathreshold frequency modulation of single extraocular muscle fibers in the rabbit. J. Neurophysiol. 40, 779-790 (1977)

53. BARMACK, N.H.: Laminar organization of the extraocular muscles of the rabbit. Expl. Neurol. 59, 304-321 (1978)

54. BARNARD, R.J., V.R. EDGETON, T. FURUKAWA and J.B. PETER: Histochemical, biochemical and contractile properties of red, white and intermediate fibers. Am. J. Physiol. 220, 410-414 (1971)

55. BASS, A., E. GUTMANN, V. HANZLIKOVA, I. HAJEK and I. SYROVY: The effect of castration and denervation upon the contraction properties and metabolism of the levator ani muscle of the rat. Physiol. Bohemoslov. 18, 177-194 (1969)

56. BASS, A., E. GUTMANN, J. MELICHNA and I. SYROVY: Contractile and enzymatic properties of fast and slow muscles of rabbit and hare. Physiol. Bohemoslov. 22, 477-486 (1973)

57. BASS, A., E. GUTMANN, J. MELICHNA, I. SYROVY and J. STICHOVA: Contraction properties and enzyme pattern in fast and slow muscles of the rabbit and hare. Physiol. Bohemoslov. 22, 56 (1973)

58. BENOIT, P.H., J. PRZYBYSLAWSKI, G. REIS et H. CONDE: Propriétés des muscles extrinseques de l'oeil du pigeon. J. Physiol. (Paris) 57, 224-231 (1965)

59. BERNHARD, G.G., U.S. von EULER and C.R. SKOGLUND: Post-tetanic action potentials in mammalian muscle. Acta physiol. scand. 2, 284-288 (1941)

60. BESSOU, P. et Y. LAPORTE: Potential fusoriaux provoqués par la stimulation de fibres fusimotorices chez le chat. C.R. Acad. Sci. (Paris) 260, 4827-4830 (1965)

61. BETTO, D.D. and M. MIDRIO: Effects of spinal cord section and of subsequent denervation on mechanical properties of fast and slow muscles. Experientia 34, 55-56 (1978)

62. BISCOE, T.J. and A. TAYLOR: The effect of the admixture of fast and slow muscle in determining the form of the muscle twitch. Med. & biol. Engng. 5, 473-479 (1967)

63. BJÖRK, A. and E. KUGELBERG: Motor unit activity in the human extraocular muscles. Electroen. Clin. Neurophysiol. 5, 271-278 (1953)

64. BJÖRK, A., M. HALLDIN and A. WAHLIN: Enophthalmus elicited by succinylcholine. Some observations on the effect of succinylcholine and noradrenaline in the extraorbital muscles of man and experimental animals. Acta anaesthesiol. scand. 1, 41-53 (1957)

65. BJÖRKMANN, A. und G. WOHLFAHRT: Faseranalyse der Nn. oculomotorius, trochlearis und abducens des Menschen und des N. abducens verschiedener Tiere. Z. mikr. anat. Forsch. 39, 631-647 (1936)

66. BLEVINS, C.E.: Studies on the fine innervation of the muscles of the middle ear. Anat. Rec. 139, 294-299 (1961)

67. BLEVINS, C.E.: Studies on the innervation of the stapedius muscle of the cat. Anat. Rec. 149, 157-172 (1964)

68. BLEVINS, C.E.: Motor units in the stapedius muscle. Arch. Otolaryng. 87, 47-52 (1968)

69. BLODI, F.C. and M.W. van ALLEN: The effect of paralysis of the cerviced sympathetic system on the electromyogram of extraocular muscles in the human. Am. J. Ophthal. 49, 679-683 (1960)

70. BOETHIUS, J.: Resting membrane potentials in neck and leg muscles of young rats. Acta physiol. scand. 75, 253-254 (1969)

71. BOGATZKI, M., B. DIECKHUES und F. HOLLWICH: Vergleichende biochemische Untersuchungen an der Augen-, Skelett- und Herzmuskulatur. I. ATPase. Z. klin. Chem. 6, 53-55 (1968)

72. BOWMAN, D.C. and A.W. MARTIN: Nucleic acid and protein synthesis after denervation of the rat hemidiaphragm. Expl Neurol. 33, 256-262 (1970)

73. BOWMAN, W.C. and C. RAPER: Spontaneous fibrillary activity of denervated muscle. Nature 201, 160-162 (1964)

74. BRADLEY, O.C.: M. retractor bulbi (oculi) in carnivora and ungulata. J. Anat. 68, 65-74 (1933)

75. BRANDT, D.E. and C.R. LEESON: Structural differences of fast and slow fibers in human extraocular muscle. Am. J. Ophthal. 62, 478-487 (1966)

76. BRECHER, G.A. and W.G. MITCHELL: Studies on the role of sympathetic nervous stimulation in extraocular muscle movements. Am. J. Ophthal. 44, 144-149 (1957)

77. BREININ, G.M.: The electrophysiology of extraocular muscle. Univ. of Toronto Press, Toronto 1962

78. BROOKE, H.H. and K.K. KAISER: Muscle fiber types: How many and what kind. Arch. Neurol. 23, 369-379 (1970)

79. BROOKE, M.H. and K.K. KAISER: The use and abuse of muscle histochemistry. Ann. N.Y. Acad. Sci. 228, 121-144 (1974)

80. BROWN, G.L. and U.S. von EULER: The after effects of a tetanus on mammalian muscle. J. Physiol. 93, 39-60 (1938)

81. BROWN, G.L. and A.M. HARVEY: Neuromuscular transmission in the extrinsic muscles of the eye. J. Physiol. 99, 379-399 (1941)

82. BROWN, G.L.: The actions of acetylcholine on denervated mammalian and frog's muscle. J. Physiol. 89, 438-461 (1973)

83. BROWN, M.C., J.K.S. JANSEN and D. van ESSEN: Polyneuronal innervation of skeletal muscle in newborn rats and its elimination during maturation. J. Physiol. 261, 387-422 (1976)

84. BROWNE, J.S.: The contractile properties of slow muscle fibres in sheep extraocular muscle. J. Physiol. 254, 535-550 (1976)

85. BUCKLEY, G.A. and J.A. HEATON: A quantitative study of cholinesterase in myoneural functions from rat and guinea-pig extraocular muscles. J. Physiol. 199, 743-749 (1968)

86. BULLER, A.J., J.C. ECCLES and R.M. ECCLES: Differentiation of fast and slow muscles in the cat hind limb. J. Physiol. 150, 399-416 (1960)

87. BULLER, A.J. and D.M. LEWIS: The rate of tension development in isometric tetanic contractions of mammalian fast and slow skeletal muscle. J. Physiol. 176, 337-354 (1965a)

88. BULLER, A.J. and D.M. LEWIS: Further observations on the differentiation of skeletal muscles in the kitten hind limb. J. Physiol. 176, 355-370 (1965b)

89. BULLER, A.J., K.W. RANATUNGA and J.M. SMITH: The influence of temperature on the contractile characteristics of mammalian fast and slow twitch skeletal muscles. J. Physiol. 196, 82 p (1968a)

90. BULLER, A.J., K.W. RANATUNGA and J.M. SMITH: Influence of tempera-ture on the isometric myograms of cross-innervated mammalian fast twitch and slow twitch skeletal muscle. Nature 218, 877-878 (1968b)

91. BULLER, A.J., W.F.H.M. MOMMAERTS and K. SERAYDARIAN: Enzymatic properties of myosin in fast and slow twitch muscles of the cat following cross-innervation. J. Physiol. 205, 581-598 (1969)

92. BURKE, W. and B.L. GINSBORG: The electrical properties of the slow muscle fibre membrane. J. Physiol. 132, 586-598 (1956)

93. BURKE, R.E., P. RUDOMIN and F.E. ZAJAC: Catch property in single mammalian motor units. Science 168, 122-123 (1970)

94. BURKE, R.E., D.N. LEVINE and F.E. ZAJAC: Mammalian motor units: Physiological-histochemical correlation in three types in cat gastrocnemius. Science 174, 709-712 (1971)

95. BURKE, R.E., D.M. LEVINE, P. TSAIRIS and F.E. ZAJAC: Physiological type and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. J. Physiol. 234, 723-748 (1973)

96. BURKE, R.E. and P. TSAIRIS: The correlation of physiological properties with histochemical characteristics in single muscle units. Ann. N.Y. Acad. Sci. 228, 145-159 (1974)

97. CACCIA, M.R.: Denervation and diazacholesterol myotonia: A study of the isometric twitch of the rat. Expl. Neurol. 56, 628-633 (1977)

98. CHENG, K.: Cholinesterase activity in human extraocular muscles. Jap. J. Ophth. 7, 174-183 (1963)

99. CHENG, K.: Distribution of succinic dehydrogenase in extraocular muscles. Jap. J. Ophth. 8, 116-123 (1964)

100. CHENG, K. and G.M. BREININ: Fine structure of nerve endings in extraocular muscle. Arch. Ophthal. 74, 822-834 (1965)

101. CHENG, K. and G.M. BREININ: A comparison of the fine structure of extraocular and interosseus muscles in the monkey. Invest. Ophth. 5, 535-549 (1966)

102. CHENG-MINODA, K.: Histochemical and electronmicroscopic studies of extraocular muscles. I. Histochemistry of the muscle fiber types. Jap. J. Ophth. 22, 1198-1202 (1968)

103. CHENG-MINODA, K., J. DAVIDOWITZ, A. LIEBOWITZ and G.M. BREININ: Fine structure of extraocular muscle in rabbit. J. Cell. Biol. 39, 193-196 (1968)

104. CHENG-MINODA, K., T. OZAWA and G.M. BREININ: Ultrastructural changes in rabbit extraocular muscles after oculomotor nerve section. Invest. Ophth. 7, 599-616 (1968)

105. CHIARANDINI, D.J.: Activation of two types of fibres in rat extraocular muscles. J. Physiol. 259, 199-212 (1976)

106. CHURCHILL-DAVIDSON, D. and T. RICHARDSON: The action of decamethonium iodide (C 10) in myastenis gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 15, 129-138 (1952)

107. CLOSE, R.: Dynamic properties of fast and slow skeletal muscles of mammals. In: Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders. A.T. MILHORAT (ed.), Excerpta Medica, Amsterdam 1967, pp 142-149

108. CLOSE, R. and J.F.Y. HOH: Force: velocity properties of kitten muscles. J. Physiol. 192, 815-822 (1967)

109. CLOSE, R. and J.F.Y. HOH: The after-effects of repetitive stimulation on the isometric twitch contraction of rat fast skeletal muscle. J. Physiol. 197, 461-478 (1968a)

110. CLOSE, R. and J.F.Y. HOH: Influence of temperature on isometric contractions of rat skeletal muscle. Nature 271, 1179 (1968b)

111. CLOSE, R. and J.F.Y. HOH: Post-tetanic potentiation of twitch contractions of cross-innervated rat fast and slow muscles. Nature 221, 179-181 (1969)

112. CLOSE, R.: Dynamic properties of mammalian skeletal muscles. Physiol. Rev. 52, 129-197 (1972)

113. CLOSE, R. and A.R. LUFF: Dynamic properties of inferior rectus muscle of the rat. J. Physiol. 236, 259-270 (1974)

114. COGAN, D.G.: Neurology of ocular muscles. Thomas, Springfield 1948

115. COGAN, D.G. and T. KUWABARA: Tetrazolium studies on the retina. IV. Distribution of reductase in ocular tissue. J. Histochem. Cytochem. 8, 380-389 (1960)

116. COLLEWIJN, H.: Eye- and head movements in freely moving rabbits. J. Physiol. 266, 471-498 (1977)

117. COLLINS, C.C. and P. BACH-Y-RITA: Drug induced muscle co-contracture as a tool for intraocular pressure studies. Proc. Western Pharmacol. Soc. 10, 16-18 (1967)

118. COLLINS, C.C., P. BACH-Y-RITA and D.R. LOEB: Intraocular pressure variation with oculorotatory muscle tension. Am. J. Physiol. 213, 1039-1043 (1967)

119. COLLINS, C.C.: Orbital mechanics. In: The Control of Eye Movements. P. BACH-Y-RITA and C.C. COLLINS (eds.), Academic Press, New York, London 1971, pp 283-326

120. COLLINS, C.C., D. OMEARA and A.B. SCOTT: Muscle tension during unrestrained human eye movements. J. Physiol. 245, 351-370 (1975)

121. COOPER, S. and J.C. ECCLES: The isometric responses of mammalian muscles. J. Physiol. 69, 377-385 (1930)

122. COOPER, S., P.M. DANIEL and D. WHITTERIDGE: Muscle spindles and other sensory endings in the extrinsic eye muscles: The physiology and anatomy of these receptors and of their connections with the brain-stem. Brain 78, 564-583 (1955)

123. COSMOS, E.: Enzymatic activity of differentiating muscle fibers. Develop. Biol. 13, 163-181 (1966)

124. CULLEN, M.J., J.B. HARRIS, M.W. MARSHALL and M.R. WARD: An electrophysiological and morphological study of normal and denervated chicken latissimus dorsi muscles. J. Physiol. 245, 371-386 (1975)

125. DABROS, W. and F. KACZMARSKI: Motor endplates in the extraocular muscles of the tree sparrow Passer montanus L. Z. mikr. anat. Forsch. 88, 1137-1148 (1974)

126. DAVEY, D.F., R.F. MARK, L.R. MAROTTE and U. PROSKE: Structure and innervation of extraocular muscles of carassius. J. Anat. 120, 131-148 (1975)

127. De MAREES, H., K.Fr. SEWING, F. LEMBECK und K. BARDEY: Die Wirkung von Suxamethonium auf die äußeren Augenmuskeln und den intraokulären Druck von Katzen. Graefes Arch. Ophthal. 178, 169-176 (1969)

128. De REUCK, J., W. De COSTER and H. van der EECKEN: The target phenomenon in rat muscle following tenotomy and neurotomy. A comparative light microscopic and histochemical study. Acta neuropathol. 37, 49-54 (1977a)

129. De REUCK, J., W. De COSTER and H. van der EECKEN: Development and inhibition of target phenomenon in tenotomized rat muscle. Acta neuropathol. 40, 179-182 (1977b)

130. DESMEDT, J.E. and K. HAINAUT: Kinetics of myofilament activation in potentiated contraction: staircase phenomenon in human skeletal muscle. Nature 217, 529-532 (1968)

131. DIAMOND, J. and R. MILEDI: A study of fetal and newborn rat muscle fibres. J. Physiol. 162, 393-408 (1962)

132. DIAS, P.L.R. and J.A. SIMPSON: Effects of cross-innervation on motor endplates of fast- and slow-twitch muscles of the rabbit. Quart. J. Exper. Physiol. 59, 213-224 (1974)

133. DIETERT, S.E.: The demonstration of different types of muscle fibres in human extraocular muscle by electron microscopy and cholinesterase staining. Invest. Ophth. 4, 51-63 (1965)

134. DILLON, J.B., P. SABAWALA, D.B. TAYLOR and R. GUNTER: Action of succinylcholine on extraocular muscles and intraocular pressure. Anaesthesiology 18, 44-49 (1957a)

135. DILLON, J.B., P. SABAWALA, D.B. TAYLOR and R. GUNTER: Depolarizing neuromuscular blocking agents and intraocular pressure in vivo. Anaesthesiology 18, 439-442 (1957b)

136. DONALDSON, G.W.K.: The diameter of the nerve fibres to the extrinsic eye muscles of the goat. Quart. J. Exper. Physiol. 45, 25-34 (1960)

137. DRACHMAN, D.A., N. WETZEL, M. WASSERMAN and H. NAITO: Experimental denervation of ocular muscles. Arch. Neurol. 21, 170-183 (1969)

138. DRACHMAN, D.B. and D.M. JOHNSTON: Development of a mammalian fast muscle: dynamic and biochemical properties correlated. J. Physiol. 234, 29-42 (1973)

139. DRACHMAN, D.B.: The role of acetylcholine as a neurotrophic transmitter. Arch. N.Y. Acad. Sci. 228, 160-176 (1974)

140. DRUCKER, A.P., M.S. SANDOVE and K.R. UNNA: Ophthalmic studies of curare and curarelike drugs in man. Am. J. Ophthal. 34, 543-553 (1951)

141. DUBOWITZ, V. and A.G.E. PEARSE: A comparative histochemical study of oxidative enzyme and phosphorylase activity in skeletal muscle. Histochemie 2, 105-117 (1960)

142. DUBOWITZ, V.: Enzyme histochemistry of skeletal muscle. I. Developing animal muscle. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28, 516-519 (1965)

143. DUBOWITZ, V.: Pathology of experimentally re-innervated skeletal muscle. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30, 99-110 (1967)

144. DUKE-ELDER, W.S.: New observations on the physiology of the extraocular muscles. Trans. Ophthal. Soc. 50, 181-185 (1930)

145. DUKE-ELDER, W.S. and P.M. DUKE-ELDER: The contraction of the extrinsic muscles of the eye by choline and nicotine. Proc. Roy. Soc. B 107, 332-343 (1930)

146. DUKE-ELDER, W.S. and P.M. DUKE-ELDER: The clinical significance of the ocular musculature with special reference to the intraocular pressure and the circulation of the intraocular fluid. Brit. J. Ophthal. 16, 321-335 (1932)

147. DULHUNTY, A.: K-contractures and membrane potential in mammalian skeletal muscle. Nature 266, 75-77 (1977)

148. DURSTON, J.H.J.: Histochemistry of primate extraocular muscles and the changes of denervation. Brit. J. Ophthal. 58, 193-216 (1974)

149. EAKINS, K.E. and R.L. KATZ: The response of the medial rectus muscle of the cat to succinylcholine. Nature 201, 1398 (1965)

150. EAKINS, K.E. and R.L. KATZ: The action of succinylcholine on the tension of extraocular muscle. Brit. J. Pharmacol. 26, 205-211 (1966a)

151. EAKINS, K.E. and R.L. KATZ: The action of succinylcholine and d-tubocurarine on extraocular muscles of the cat. Invest. Ophth. 5, 527 (1966b)

152. EAKINS, K.E. and R.L. KATZ: The role of the autonomic nervous system in extraocular muscle function. Invest. Ophth. 6, 253-260 (1967a)

153. EAKINS, K.E. and R.L. KATZ: The effects of sympathetic stimulation and ephedrine on the superior rectus muscle of the cat. J. Pharmacol. 157, 524-531 (1967b)

154. ECCLES, J.C.R., R.M. ECCLES and W. KOZAK: Further investigations on the influence of motoneurones on the speed of muscle contraction. J. Physiol. 163, 324-339 (1962)

155. EDGE, M.B.: Development of apposed sarcoplasmic reticulum at the T-system and sarcolemma and the change in orientiation of triads in rat skeletal muscle. Develop. Biol. 23, 634-650 (1970)

156. EDMAN, K.A.P. and D.W. GRIEVE: The mechanical parameters of the contraction of single muscle fibres of the frog. J. Physiol. 184, 21p-22p (1966)

157. EDSTRÖM, L. and E. KUGELBERG: Histochemical composition, distribution of fibres and fatiguability of single motor units. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31, 424-433 (1968)

158. EISENBERG, B.R. and A.M. KUDA: Discrimination between fiber populations in mammalian skeletal muscle using ultrastructural parameters. J. Ultrastr. Res. 54, 76-88 (1976)

159. EMMELIN, N. and L. MALM: Development of supersensitivity as dependent on the length of degenerating nerve fibres. Quart. J. Exp. Physiol. 50, 142-145 (1965)

160. ENGEL, A.G. and H.H. STONNINGTON: Morphological effects of denervation of muscle, a quantitative ultrastructural study. Ann. N.Y. Acad. Sci. 228, 68-88 (1974)

161. ENGEL, W.K.: Muscle target fibers, a newly recognized sign of denervation. Nature 191, 389 (1961)

162. ENGEL, W.K.: The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease. Neurology 12, 778-794 (1962)

163. ENGEL, W.K. and R.L. IRWIN: A histochemical-physiological correlation of frog skeletal muscle fibers. Am. J. Physiol. 213, 511-518 (1967)

164. ENGEL, W.K. and G. KARPATI: Impaired skeletal muscle maturation following neonatal neurectomy. Develop. Biol. 17, 713-723 (1968)

165. ERB, W.: Zur Pathologie und pathologischen Anatomie peripherischer Paralysen. Deut. Arch. Klin. Med. 4, 534-578 (1868)

166. ERULKAR, S.D., M.L. SHELANSKI, B.L. WHITSEL and P. OGLE: Studies of the muscle fibers of the tensor tympani of the cat. Anat. Rec. 149, 279-298 (1964)

167. EULER, U.S. von and R.L. SWANK: Tension changes during tetanus in mammalian and avian muscle. Acta physiol. scand. 1, 203-219 (1940)

168. EYZAGUIRRE, C.: The electrical activity of mammalian intrafusal fibers. J. Physiol. 150, 169-185 (1960)

169. FAMBROUGH, D. and G.E. RASH: Development of acetylcholine sensitivity during myogenesis. Develop. Biol. 26, 55-68 (1971)

170. FEDDE, M.R.: Electrical properties and acetylcholine sensitivity of singly and multiply innervated avian muscle fibers. J. gen. Physiol. 53, 624-637 (1969)

171. FEINDEL, W., J.R. HINSHAW and G. WEDDEL: The pattern of motor innervation in mammalian striated muscle. J. Anat. 86, 35-48 (1952)

172. FENG, T.P., H.W. JUNG and W.Y. WU: The contrasting trophic changes of the anterior and posterior latissimus dorsi of the chick following denervation. Acta physiol. sinica 25, 304-311 (1962)

173. FENG, T.P., N.S. WEI and W.H. TIANN: Hypertrophy of "slow" muscle fibres following botulinum poisoning in chick. Scientia Sinica 12, 1757-1759 (1963)

174. FENG, T.P. and D.X. LU: New lights on the phenomenon of transient hypertrophy in the denervated hemidiaphragm of the rat. Scientia Sinica 14, 1772-1784 (1965)

175. FERNAND, V.S.V. and J.Z. YOUNG: The sizes of the nerve fibres of muscle nerves. Proc. Roy. Soc. B 139, 38-58 (1951)

176. FERNAND, V.S.V. and A. HESS: The occurrence, structure and innervation of slow and twitch muscle fibres in the tensor tympani and stapedius of the cat. J. Physiol. 200, 547-554 (1969)

177. FILOGAMO, G. and G. GABELLA: Cholinesterase behaviour in the denervated and reinnervated muscles. Acta anat. 63, 199-214 (1966)

178. FINOL, H.J. and D.M. LEWIS: The effects of denervation on isometric contractions of rat skeletal muscle. J. Physiol. 248, 11P (1975)

179. FINOL, H.J. and D.M. LEWIS: Posttetanic effects in denervated rat skeletal muscle. J. Physiol. 259, 45P-46P (1976)

180. FISCHMAN, D.A.: Development of striated muscle. In: The structure and function of muscle, Vol. I, G.H. BOURNE (ed.) Academic Press, New York, 1973, pp 75-123

181. FLEMING, W.W.:Supersensitivty of the denervated rat diaphragm to potassium: A comparison with supersensitivity in other tissues. J. Pharmac. exp. Ther. 176, 160-166 (1971)

182. FLOYD, K.: Junctions between muscle fibres in cat extraocular muscles. Nature 227, 185-186 (1970)

183. FLOYD, K. and I.C.H. SMITH: The mechanical and thermal properties of frog slow muscle fibres. J. Physiol. 213, 617-632 (1971)

184. FLOYD, K.: Cholinesterase activity in sheep oesophageal muscle. J. Anat. 116, 357-374 (1973)

185. FORSSMANN, W.G. und A. MATTER: Zur Klassifizierung der Skelettmuskulatur. Anat. Anz. Erg. Heft 121, 5-17 (1967)

186. FORSSMANN, W.G., A. MATTER et L. GIRARDIER: Sur plusieur types de fibres musculaires chez le rat. Helv. Physiol. Acta 25, 184-187 (1967)

187. FRANKENHAEUSER, B. and J. LÄNNERGREN: The effect of calcium on the mechanical response of single twitch muscle fibres of Xenopus laevis. Acta physiol. scand. 69, 242-254 (1967)

188. FUCHS, A.F. and E.S. LUSCHEI: Firing patterns of abducens neurons of alert monkeys in relationship to horizontal eye movements. J. Neurophysiol. 33, 382-392 (1970)

189. FUCHS, A.F. and E.S. LUSCHEI: The activity of single trochlear nerve fibres during eye movements in the alert monkey. Exptl. Brain Res. 13, 78-89 (1971a)

190. FUCHS, A.F. and E.S. LUSCHEI: Development of isometric tension in simian extraocular muscle. J. Physiol. 219, 155-166 (1971b)

191. FUKUDA, M.: Studies on the nerve endings in the extrinsic eye muscles of the rabbit. Jap. J. Ophth. 2, 93-102 (1958)

192. FUKUDA, M.: Histological studies on the oculomotor nucleus of the rabbit. Jap. J. Ophth. 8, 123-131 (1964)

193. GAUNITZ, U. und G. ASMUSSEN: Der Einfluß von Reizdauer und -intensität auf die mechanische Antwort verschiedener Skelettmuskeln der Ratte. Med. u. Sport 17, 182-183 (1977)

194. GAUPP, E.: Anatomie des Frosches. Vieweg & Sohn, 2. Aufl. 1904

195. GAUTHIER, G.F. and H.A. PADYKULA: Cytological studies of fiber types in skeletal muscle. J. Cell. Biol. 28, 333-354 (1966)

196. GAUTHIER, G.F. and R.A. DUNN: Ultrastructural and cytochemical features of mammalian skeletal muscle fibres following denervation. J. Cell. Sci. 12, 525-548 (1973)

197. GAUTHIER, G.F. and S.F. SCHAEFFER: Ultrastructural and cytochemical manifestations of protein synthesis in the peripheral sarcoplasm of denervated and newborn skeletal muscle fibres. J. Cell. Sci. 14, 113-138 (1974)

198. GEORGE, J.C. and A.J. BERGER: Avian myology. Academic Press, New York 1966

199. GESTRIN, P. and P. STERLING: Anatomy and physiology of goldfish oculomotor system. II. Firing patterns of neurons in abducens nucleus and surrounding medulla and their relation to eye movements. J. Neurophysiol. 40, 573-588 (1977)

200. GINSBORG, B.L.: Some properties of avian skeletal muscle fibres with multiple neuromuscular junctions. J. Physiol. 154, 581-598 (1960)

201. GLEBOWSKII, V.D.: Contractile properties of respiratory muscles in fullgrown and neonate animals (russ.). Fiziol. Zh. SSSR 47, 470-480 (1961)

203. GOLDBERG, A.L.: Work induced growth of skeletal muscle in normal and hypophysectomized rats. Am. J. Physiol. 213, 1193-1198 (1967)

204. GOLDBERG, S.J., G. LENNERSTRAND and C.D. HULL: Motor unit responses in the lateral rectus muscle of the cat: Intracellular current injection of abducens nucleus neurons. Acta physiol. scand. 96, 58-63 (1976)

205. GONYEA, W., G.C. ERICSON and F. BONDE-PETERSEN: Skeletal muscle fiber splitting induced by weight-lifting exercise in cats. Acta physiol. scand. 99, 105-109 (1977)

206. GONZALEZ-SERRANO, H.: Inward spread of activation in vertebrate muscle fibres. J. Physiol. 212, 777-800 (1971)

207. GÖRNIG, H., G. ASMUSSEN und A. KIESSLING: Vorkommen und Bedeutung monophasischer Potentiale im Elektromyogramm der äußeren Augenmuskeln von Kaninchen und Katze. Graefes Arch. Ophthal. 196, 159-167 (1975)

208. GRAEVES, D.P. and E.S. PERKINS: The influence of the third cranial on intraocular pressure. Brit. J. Ophthal. 37, 54-58 (1953)

209. GRÜTZNER, P.: Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskeln. Rec. Zool. Suisse 1, 656-684 (1884)

210. GÜNTHER, F.G. und P. KRÜGER: Über artspezifische Besonderheiten der Fasern mit "Felderstruktur" in der quergestreiften Skelettmuskulatur von wilden und domestizierten Ratten. Z. ges. Anat. 119, 1-6 (1955)

211. GUTH, L.: "Trophic" influences of nerve on muscle. Physiol. Rev. 48, 645-687 (1968)

212. GUTMANN, E. and J. ZELENA: Morphological changes in the denervated muscle. In: The Denervated Muscle, E. GUTMANN (ed.), Czechoslovak Academy of Sciences, Prague 1962, pp 57-102

213. GUTMANN, E., M. HANIKOVA, I. HAJEK, M. KLICPERA and I. SYROVY: The postdenervation hypertrophy of the rat diaphragm. Physiol. bohemoslov. 15, 508-524 (1966)

214. GUTMANN, E. and V. HANZLIKOVA: Contracture responses of fast and slow mammalian muscles. Physiol. bohemoslov. 15, 404-414 (1966)

215. GUTMANN, E.: Schnelle und langsame Muskeln. Differenzierung in rote (langsame) und weiße (schnelle) Muskelfasern. Ärztl. Forsch. 24, 157-167 (1970)

216. GUTMANN, E., S. SCHIAFFINO and V. HANZLIKOVA: Mechanism of compensatory hypertrophy in skeletal muscle of the rat. Expl. Neurol. 31, 451-464 (1971)

217. GUTMANN, E. and J. MELICHNA: Contractile properties of different skeletal muscle of the rat during development. Physiol. bohemoslov. 21, 1-8 (1972)

218. GUTMANN, E., J. MELICHNA and I. SYROVY: Contraction properties and ATPase activity in fast and slow muscle of the rat during denervation. Expl. Neurol. 36, 488-497 (1972)

219. GUTMANN, E., J. MELICHNA and I. SYROVY: Developmental changes in contraction time and muscle fibre pattern of fast and slow muscles. Experientia 29, 435 (1973)

220. GUTMANN, E.: Regulation von Struktur, Funktion und Typ des Muskels mit Bezug zur Therapie. In: Fortschritte der Myologie, Freiburg i. Br. 1974, pp 3-22

221. GUTMANN, E., J. MELICHNA and I. SYROVY: Developmental changes in contraction time, myosin properties and fibre pattern of fast and slow skeletal muscle. Physiol. bohemoslov. 23, 19-28 (1974)

222. GUTMANN, E.: Neurotrophic relations. Ann. Rev. Physiol. 38, 177-216 (1975)

223. GUTMANN, E.: Problems in differentiating trophic relationships between nerve and muscle cells. In: Motor innervation of muscle, S. THESLEFF (ed.), Academic Press, London 1976, pp 323-343

224. GUTMANN, E., J. MELICHNA and I. SYROVY: Independence of changes in contraction properties and myofibrillar ATPase activity of denervated mammalian muscle on length of nerve stump. Physiol. bohemoslov. 25, 43-50 (1976)

225. HÄGGQVIST, G.: Über das Vorkommen verschiedener Esterasen in unterschiedlichen Nervenendigungen der Skelettmuskulatur. Z. Zellforsch. 50, 588-597 (1959)

226. HÄGGQVIST, G.: Cholinesterases and innervation of skeletal muscles. Acta physiol. scand. 48, 63-70 (1960)

227. HAJEK, I., M. HANIKOVA and E. GUTMANN: Changes of ATPase activity in the rat diaphragm undergoing "denervation hypertrophy". Physiol. bohemoslov. 16, 515-521 (1967)

228. HAKANSSON, C.H.: Conduction velocity and amplitude of the action potential as related to circumference in the isolated fibre of frog muscle. Acta physiol. scand. 37, 14-34 (1956)

229. HALBHUBER, K.-J. und G. GEYER: Über die Verwendbarkeit von Polyäthylenglykol 600 als Einbettungsmedium in der Gefriermikrotomie mit besonderer Berücksichtigung von histochemischen Ferment- und Lipidnachweisen. Anat. Anz. 119, 128-134 (1966)

230. HALL-CRAGGS, E.C.B.: The contraction times and enzyme activity of two rabbit laryngeal muscles. J. Anat. 102, 241-256 (1968)

231. HALL-CGRAGGS, E.C.B.: The longitudinal division of fibres in overloaded rat skeletal muscle. J.Anat. 107, 459-470 (1970)

232. HALL-CRAGGS, E.C.B. and C.A. LAWRENCE: Longitudinal fibre division in skeletal muscle: A light and electronmicroscopic study. Z. Zellforsch. 109, 481-494 (1970)

233. HALL-CRAGGS, E.C.B.: The significance of longitudinal fibre division in skeletal muscle. J. Neurol. Sci. 15, 27-34 (1972)

234. HALTIA, M., Ö. BERLIN, H. SCHUCHT and P. SOURANDER: Postnatal differentiation and growth of skeletal muscle fibres in normal and undernourished rats. A histochemical and morphological study. J. Neurol. Sci. 36, 25-39 (1978)

235. HAMMARBERG, C.: The histochemical appearance of developing muscle fibres in the gastrocnemius, soleus and anterior tibial muscles of the kitten, as viewed in serial sections stained for lipids and succinic dehydrogenase. Acta neurol. scand. 50, 285-301 (1974)

236. HAMMARBERG, C. and J.O. KELLERTH: The postnatal development of some twitch and fatigue properties of the ankle flexor and extensor muscles of the cat. Acta physiol. scand. 95, 166-178 (1975a)

237. HAMMARBERG, C. and J.O. KELLERTH: The postnatal development of some twitch and fatigue properties of single motor units in the ankle muscles of kitten. Acta physiol. scand. 95, 243-257 (1975b)

238. HANSON, J.: The effects of repetitive stimulation on the action potential and the twitch of rat muscle. Acta physiol. scand. 90, 387-400 (1974)

239. HANSON, J. and G. LENNERSTRAND: Contractile and histochemical properties of the inferior oblique muscle in the rat and in the cat. Acta Ophthal. (Kbh.) 55, 88-102 (1977)

240. HANZLIKOVA, V., E.V. MACKOVA and P. HNIK: Satellite cells of the rat soleus muscle in the process of compensatory hypertrophy combined with denervation. Cell. Tiss. Res. 160, 411-422 (1975)

241. HARVEY, A.M. and M.R. WHITEHILL: Quinine as an adjuvant to prostigmine in the diagnosis of myasthenia. Bull. Hopkins Hosp. 61, 216-217 (1938)

242. HARKER, D.W.: The structure and innervation of sheep superior rectus and levator palpebrae extraocular muscles. I. Extrafusal muscle fibres. Invest. Ophth. 11, 956-969 (1972a)

243. HARKER, D.W.: The structure and innervation of sheep superior rectus and levator palpebrae extraocular muscles. II. Muscle spindles. Invest. Ophth. 11, 970-979 (1972b)

244. HENN, V. and B. COHEN: Eye muscle motor neurons with different functional characteristics. Brain. Res. 45, 561-568 (1972)

245. HENN, V. and B. COHEN: Quantitative analysis of activity in eye muscle motoneurons during saccadic eye movements and positions of fixation. J. Neurophysiol. 36, 115-126 (1973)

246. HENNEMAN, E. and C.B. OLSON: Relations between structure and function in the design of skeletal muscles. J. Neurophysiol. 28, 581-598 (1965)

247. HESS, A.: The structure of extrafusal muscle fibers in the frog and their innervation studied by the cholinesterase technique. Am. J. Anat. 107, 129-152 (1960)

248. HESS, A.: Structural differences of fast and slow extrafusal muscle fibers and their nerve endings in frog, chickens and guinea pigs. Anat. Rec. 139, 237 (1961a)

249. HESS, A.: The structure of slow and fast extrafusal muscle fibers in the extraocular muscles and their nerve endings in guinea pigs. J. Cell. comp. Physiol. 58, 63-80 (1961b)

250. HESS, A.: Further morphological observations of "en plaque" and "en grappe" nerve endings on mammalian extrafusal muscle fibers with the cholinesterase technique. Rev. Can. Biol. 21, 241-248 (1962)

251. HESS, A.: Two kinds of extrafusal muscle fibers and their nerve endings in the garter snake. Am. J. Anat. 113, 347-365 (1963)

252. HESS, A. and G. PILAR: Slow fibres in the extraocular muscles of the cat. J. Physiol. 169, 780-798 (1963)

253. HESS, A.: The structure of vertebrate slow and twitch muscle fibers. Invest. Ophth. 6, 217-228 (1967)

254. HESS, A.: Vertebrate slow muscle fibers. Physiol. Rev. 50, 40-62 (1970)

255. HESS, A. and S. ROSNER: The satellite cell bud and myoblast in denervated mammalian muscle fibers. Am. J. Anat. 129, 21-40 (1970)

256. HIKIDA, R.S. and W.J. BOCK: Effect of denervation on pigeon slow skeletal muscle. Z. Zellforsch. 128, 1-18 (1972)

257. HILL, A.V.: The abrupt transition from rest to activity in muscle. Proc. Roy. Soc. B 136, 399-420 (1949)

258. HILL, A.V.: The dimensions of animals and their muscular dynamics. Sci. Progr. 38, 209-230 (1950)

259. HINE, M.L.: Some observations on the normal eye. Ophthalmoscope 14, 360-387 (1916)

260. HINES, M.: Studies on the innervation of skeletal muscle. III. Innervation of the extrinsic eye muscles of the rabbit. Am. J. Anat. 47, 1-53 (1931)

261. HIRAIWA, T.: The effects of motor trigeminal denucleation on rat masticatory muscles. Jap. J. Physiol. 27, 617-642 (1977)

262. HIRANO, N.: Histologische Untersuchungen über die nervöse Innervation der menschlichen äußeren Augenmuskeln. Graefes Arch. Ophthal. 142, 560-575 (1941)

263. HNIK, P. and V. SKORPIL: Fibrillation activity of denervated muscle. In: The denervated muscle, E. GUTMANN (ed.), Czechoslovak Academy of Sciences, Prague 1962, pp 136-150

264. HNIK, P., E.V. MACKOVA, I. SYROVY, M. HOLAS and V. KRISHNA-REDDY: Contractile properties of muscle undergoing "compensatory" hypertrophy and its increased susceptibility to denervation and reflex atrophy. Pflügers Arch. ges. Physiol. 349, 171-182 (1974)

265. HODGKIN, A.L. and P. HOROWICZ: Potassium contracture in single muscle fibres. J. Physiol. 153, 386-403 (1960)

266. HOFMANN, H. und F. LEMBECK: Das Verhalten der äußeren Augenmuskeln gegenüber Curare, Decamethonium (C 10) und Succinylcholin (M 115). Arch. exper. Path. Pharmak. 216, 552-557 (1952)

267. HOFMANN, H. und H. HOLZER: Die Wirkung von Muskelrelaxantien auf den intraokulären Druck. Klin. Mbl. Augenheilk. 123, 1-16 (1953)

268. HOFMANN, H. und F. LEMBECK: Pharmakologische Untersuchungen an isolierten äußeren Augenmuskeln des Menschen. Graefes Arch. Ophthal. 158, 277-279 (1956)

269. HOFMANN, H.: Über die Wirkung von Muskelrelaxantien am Auge. Klin. Mbl. Augenheilk. 130, 32-37 (1957)

270. HOGAN, E.L., D.M. DAWSON and F.C. ROMANUL: Enzymatic changes in denervated muscle. II. Biochemical studies. Arch. Neurol. 13, 274-282 (1965)

271. HOH, J.F.Y.: Neural regulation of muscle activation. Expl. Neurol. 45, 241-256 (1974)

272. HOOGENRAAD, T.U., F.G.I. JENNEKENS and K.E.W.P. TAN: Histochemistry of inferior oblique muscle in a case of congenital third nerve palsy. Doc. Ophthal. 44, 187-192 (1977)

273. HOPKINS, G.S.: The innervation of the muscle retractor oculi. Anat. Rec. 11, 199-206 (1916)

274. HOYLE, G., P.A. McNEILL and B. WALCOTT: Nature of invaginatig tubules in "Felderstruktur" muscle fibers of the garter snake. J. Cell. Biol. 30, 197-201 (1966)

275. HUBER, G.C.: Note on sensory nerve endings in the extrinsic eye muscles of the rabbit: Atypical motorendings of Retzius. Anat. Anz. 15, 335-378 (1899)

276. HUMOLLER, F.L., D. HATCH and A.R. McINTYRE: Cytochrome oxidase activity in muscle following neurotomy. Am. J. Physiol. 170, 371-374 (1952)

277. IKAWA, Y.: Isoenzyme histochemistry, espezially in relation to malignant transformation and differentiation. I. Histochemical demonstration of lactic dehydrogenase isoenzymes. Gann 56, 201-217 (1965)

278. JAMES, N.T.: Compensatory hypertrophy in the extensor digitorum longus muscle of the rat. J. Anat. 116, 57-66 (1973)

279. JAMPEL, R.S.: Multiple motor systems in the extraocular muscles of man. Invest. Ophth. 6, 288-293 (1967)

280. JENNEKENS, F.G.I., K.E.W.P. TAN and T.U. HOOGENRAAD: Enzyme-histochemistry of normal external ocular muscles. Ophthalmologica 173, 326-327 (1976)

281. JENSEN, S.F.: Spontaneous electrical activity in denervated extraocular muscles. Acta Ophthal. (Kbh) 50, 827-835 (1972)

282. JIRMANOVA, I. and J. ZELENA: Effect of denervation and tenotomy of slow and fast muscles of the chicken. Z. Zellforsch. 106, 333-347 (1970)

283. KACZMARSKI, F.: The fine structure of extraocular muscles of the lizard, Lacerta agilis L. Z. mikr. anat. Forsch. 80, 517-531 (1969)

284. KACZMARSKI, F.: The fine structure of extraocular muscles of the tree sparrow (Passer Montanus L.). Z. mikr. anat. Forsch. 82, 523-536 (1970a)

285. KACZMARSKI, F.: The fine structure of extraocular muscles of the bank vole, Clethrionomys glareolus Schr. Acta anat. 77, 570-582 (1970b)

286. KACZMARSKI, F.: The motor end-plates in extraocular muscles of the lizard, Lacerta agilis L. Z. mikr. anat. Forsch. 88, 1045-1060 (1974a)

287. KACZMARSKI, F.: Motor end-plates in the extraocular muscles of small mammals. Acta anat. 89, 372-386 (1974b)

288. KADANOFF, D.: Über die autonome (vegetative) Innervation der Augenmuskulatur (experimentelle Untersuchungen). Verh. anat. Ges. 62, 39-44 (1967)

289. KARPATI, G. and W. ENGEL: Correlative histochemical study of skeletal muscle after suprasegmental denervation, peripheral nerve section, and skeletal fixation. Neurology 18, 681-692 (1968a)

290. KARPATI, G. and W. ENGEL: Histochemical investigation of fiber type ratios with the myofibrillar ATPase reaction in normal and denervated skeletal muscle of guinea pig. Am. J. Anat. 122, 145-156 (1968b)

291. KATO, T.: Über histologische Untersuchungen der Augenmuskeln von Menschen und Säugetieren. Okajimas Folia anat. Jap. 16, 131-145 (1938)

292. KATZ, R.L. and K.E. EAKINS: A comparisation of the effects of neuromuscular blocking agents and cholinesterase inhibitors on the tibialis anterior and superior rectus muscle of the cat. J. Pharmac. exp. Ther. 152, 304-312 (1966)

293. KATZ, R.L. and K.E. EAKINS: Pharmacological studies on extraocular muscles. Invest. Ophth. 6, 261-268 (1967)

294. KATZ, R.L. and K.E. EAKINS: Mode of action of succinylcholine on intraocular pressure. J. Pharmac. exp. Ther. 162, 1-9 (1968)

295. KEAN, C.J.C., D.M. LEWIS and J.D. McGARRICK: Dynamic properties of denervated fast and slow twitch muscle of the cat. J. Physiol. 237, 103-114 (1974)

296. KELLER, E.L. and D.A. ROBINSON: Abducens unit behavior in the monkey during vergence movements. Vision Res. 12, 369-382 (1972)

297. KELLY, A.M. and S.I. ZACKS: The histogenesis of rat intercostal muscle. J. Cell. Biol. 42, 135-153 (1969)

298. KELLY, A.M.: Perisynaptic satellite cells in the developing and mature rat soleus muscle. Anat. Rec. 190, 891-904 (1978)

299. KERN, R.: A comparative pharmacologic-histologic study of slow and twitch fibers in the superior rectus muscle of the rabbit. Invest. Ophth. 4, 901-910 (1965)

300. KERN, R.: Über die adrenergen Receptoren der extraocularen Muskeln des Rhesusaffen. Eine in vitro Studie. Graefes Arch. Ophthal. 174, 278-286 (1968a)

301. KERN, R.: Die adrenergen Receptoren der extraocularen Muskeln des Kaninchens, der Katze und des Rhesusaffen. Graefes Arch. Ophthal. 175, 359-374 (1968b)

302. KHAN, M.A., J.M. PAPADIMITRIOU and B.A. KAKULAS: The effect of temperature on the pH stability of myosin ATPase as demonstrated histochemically. Histochemistry 38, 181-194 (1974)

303. KIESSLING, A.: Die Acetylcholinempfindlichkeit der Muskelfasern im Tonusbündel des M. iliofibularis des Frosches. Pflügers Arch. ges. Physiol. 280, 189-192 (1964)

304. KIESSLING, A. und F. WOHLRAB: Histochemische Differenzierung von Muskelfasertypen in der Skelettmuskulatur des Frosches. Anat. Anz. Erg. H. 125, 131-144 (1969)

305. KIESSLING, A., G. ASMUSSEN und H. GORNIG: Nichtfortgeleitete Potentiale im Elektromyogramm der Augenmuskeln von Säugern. Acta biol. med. germ. 34, 791-803 (1975)

306. KILARSKI, W.: The organization of the sarcoplasmic reticulum in skeletal muscle of fishes. Part II. The perch (Perca fluviatilis L.). Acta Biol. (Crac.) 8, 51-57 (1965)

307. KILARSKI, W.: Organization of the sarcoplasmic reticulum in skeletal muscles of fishes. III. Pike (Esox lucius L.). Bull. Acad. pol. Sci. 14, 575-580 (1966)

308. KILARSKI, W. and J. BIGAJ: Organization and fine structure of extraocular muscles in Carassius and Rana. Z. Zellforsch. 94, 194-204 (1969)

309. KILARSKI, W.: Cytomorphometry of the sarcoplasmic reticulum in extrinsic eye muscles of the Teleost (Tinca tinca L.). Z. Zellforsch. 136, 535-544 (1973)

310. KIRSCHE, W.: Die Innervation der Augenmuskulatur des Menschen. Z. mikr. anat. Forsch. 57, 402-450 (1951)

311. KNOLL, Ph.: Über protoplasmaarme und protoplasmareiche Muskulatur. Acad. Wiss. Wien, Math.-Nat. Kl. 58, 633-700 (1891)

312. KOELLE, G.B. and J.S. FRIEDENWALD: A histochemical method for localizing cholinesterase activity. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 70, 617-634 (1949)

313. KOKETSU, K. and S. NISHI: Action potentials of single intrafusal muscle fibres of frogs. J. Physiol. 137, 193-209 (1957a)

314. KOKETSU, K. and S. NISHI: An analysis of junctional potentials of intrafusal muscle fibres in frogs. J. Physiol. 139, 15-26 (1957b)

315. KORDYLEWSKI, L.: The anatomy and the fine structure of extraocular muscles of the gudgeon, Gobio gobio (Linnaeus). Acta anat. 87, 597-614 (1974)

316. KORNBLUETH, W., A. JAMPOLSKY, E. TAMLER and E. MARG: Contraction of the oculorotatory muscles and intraocular pressure. Am. J. Ophth. 49, 1381-1387 (1960)

317. KRÜGER, P.: Untersuchungen am Vogelflügel. Zool. Anz. 145, Erg. Bd. 449-460 (1950)

318. KRÜGER, P.: Tetanus und Tonus der quergestreiften Skelettmuskeln der Wirbeltiere und des Menschen. Akademie Verlag, Leipzig 1952

319. KRÜGER, P.: Über den Zusammenhang von Struktur und Funktion bei Säugetiermuskeln. Anat. Anz. 104, 193-200 (1957)

320. KUFFLER, S.W. and E.M. VAUGHAN WILLIAMS: Small-nerve junction potentials. The distribution of small motor nerves to frog skeletal muscle, and the membrane charakteristics of the fibres they innervate. J. Physiol. 121, 289-317 (1953a)

321. KUFFLER, S.W. and E.M. VAUGHAN WILLIAMS: Properties of the "slow" skeletal muscle fibres of the frog. J. Physiol. 121, 318-340 (1953b)

322. KUGELBERG, E. and L. EDSTRÖM: Differential histochemical effects of muscle contractions on phosphorylase and glycogen in various types of fibres: relation to fatigue. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31, 415-423 (1968)

323. KUGELBERG, E.: The motor unit: histochemical and functional correlations. In: Basic mechanisms of the ocular motility and their clinical implications. G. LENNERSTRAND and P. BACH-Y-RITA (eds.), Pergamon Press, Oxford 1975, pp 85-90

324. KUPFER, C.: Motor innervation of extraocular muscle. J. Physiol. 153, 522-526 (1960)

325. KURE, K., Y. SUNAGA, S. HATANO und T. IMAGAWA: Experimentelle und pathologische Studien über progressive Muskelatrophie. V. Über die trophische Innervation der äußeren Augenmuskeln. Z. ges. exp. Med. 54, 366-381 (1927)

326. LANGLEY, J.N. and T. KATO: The rate of loss of weight in skeletal muscle after nerve section with some observations on the effect of stimulation and other treatment. J. Physiol. 49, 432-440 (1915)

327. LANGLEY, J.N.: Observations on denervated muscle. J. Physiol. 50, 335-344 (1916)

328. LÄNNERGREN, J. and R.S. SMITH: Types of muscle fibers in toad skeletal muscle. Acta physiol. scand. 68, 263-274 (1966)

329. LÄNNERGREN, J.: Contractures of single slow muscle fibers of Xenopus laevis elicited by potassium, acetylcholine or choline. Acta physiol. scand. 69, 362-372 (1967)

330. LÄNNERGREN, J.: Structure and function of twitch and slow fibres in amphibian skeletal muscle. In: Basic mechanisms of the ocular motility and their clinical implications. G. LENNERSTRAND and P. BACH-Y-RITA (eds.), Pergamon Press, Oxford 1975, pp 63-84

331. LEE, F.S.: The cause of treppe. Am. J. Physiol. 18, 267-282 (1907)

332. LENNERSTRAND, G.: Electrical activity and isometric tension in motor units of the cat inferior oblique muscle. Acta physiol. scand. 91, 458-474 (1974a)

333. LENNERSTRAND, G.: Mechanical studies on the retractor bulbi muscle and its motor units in the cat. J. Physiol. 236, 43-55 (1974b)

334. LENNERSTRAND, G. and P. BACH-Y-RITA: Activation of slow motor units by threshold stimulation of cat eye muscle nerves. Invest. Ophth. 13, 879-881 (1974)

335. LENNERSTRAND, G. and K.C. NICHOLS: Morphology of motor units in cat extraocular muscle. Acta Ophthal. (Kbh) 55, 913-918 (1977)

336. LENNERSTRAND, G. and J. HANSON: Postnatal development of inferior oblique muscle of cat. 1. Isometric twitch and tetanic properties. Acta physiol. scand. 103, 132-143 (1978a)

337. LENNERSTRAND, G. and J. HANSON: Postnatal development of inferior oblique muscle of cat. 2. Effects of repetitive stimulation on isometric tension responses. Acta physiol. scand. 103, 144-153 (1978b)

338. LEVARI, R. and W. KORNBLUETH: Metabolic characteristics of extraocular muscles of rabbits. Comparison with heart and latissimus dorsi muscles. Israel J. med. Sci. 3, 513-523 (1967)

339. LEWIS, D.M.: The effect of denervation on the speeds of contraction of striated muscle. J. Physiol. 161, 24 p (1962)

340. LEWIS, D.M.: The effect of denervation on the mechanical and electrical responses of fast and slow mammalian twitch muscle. J. Physiol. 222, 51-76 (1972)

341. LEWIS, D.M.: Denervation - effect of differentiation of muscles in kitten. Nature 241, 285-286 (1973)

342. LEWIS, D.M., C.J.C. KEAN and J.D. McGARRICK: Dynamic properties of slow and fast muscle and their trophic regulation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 228, 105-120 (1974)

343. LINCOFF, H.A. and H.C. ELLIS: Effect of succinylcholine on intraocular pressure. Arch. Ophthal. 53, 609-611 (1955)

344. LINCOFF, H.A., C.H. ELLIS, A.G. DEVOE, E.J. DEBEER, D.L. IMPASTATO, S. BERG, L. ORKIN and H. MAGDA: The effect of succinylcholine on intraocular pressure. Am. J. Ophth. 40, 501-510 (1955)

345. LINCOFF, H.A., G.M. BREININ and A.G. DEVOE: The effect of succinylcholine on the extraocular muscles. Am. J. Ophth. 43, 440-444 (1957)

346. LOCKHART, R.D. and W. BRANDT: Length of striated muscle fibres. J. Anat. 72, 470 (1938)

347. LOMO, T., R.H. WESTGAARD and H.A. DAHL: Contractile properties of muscle: control by pattern of muscle activity in the rat. Proc. Roy. Soc. B 187, 99-103 (1974)

348. LOMO, T.: The role of activity in the control of membrane and contractile properties of skeletal muscle. In: Motor innervation of muscle. S. THESLEFF (ed.), Academic Press, London 1976, pp. 289-321

349. LORKOVIC, H.: Membrane potential and mechanical tension in white and red muscles of the rat. Am. J. Physiol. 221, 1044-1050 (1971)

350. LUCO, J.V. and C. EYZAGUIRRE: Fibrillation and hypersensitivity to ACh in denervated muscle: effect of length of degenerating nerve fibers. J. Neurophysiol. 18, 65-73 (1955)

351. LUFF, A.R. and H.L. ATWOOD: Changes in the sarcoplasmic reticulum and transverse tubular system of fast and slow muscles of the mouse during postnatal development. J. Cell. Biol. 51, 369-383 (1971)

352. LULLIES, H. und D. TRINCKER: Taschenbuch der Physiologie, Bd. II: Animalische Physiologie I, Fischer, Jena 1970, pp. 130-132

353. LÜLLMANN, H. und E. REIS: Über den Zusammenhang zwischen Membranpotential und Kalium- bzw. Acetylcholin-Kontraktur am chronisch denervierten Rattenzwerchfell. Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 113-118 (1967)

354. LÜLLMANN, H. and S. SUNANO: Acetylcholine contracture and excitation-contraction coupling in denervated rat diaphragm muscle. Pflügers Arch. ges. Physiol. 342, 271-282 (1973)

355. MACKOVA, E.V. and P. HNIK: Influence of age and sex in the development of muscle hypertrophy. Physiol. bohemoslov. 19, 331 (1970)

356. MACKOVA, E.V. and P. HNIK: Compensatory muscle hypertrophy in the rat induced by tenotomy of synergistic muscles. Experientia 27, 1039-1040 (1971)

357. MACRI, F.J. and P.A. GRIMES: The effects of succinylcholine on the extraocular striated muscles and on the intraocular pressure. Am. J. Ophthal. 44, 221-230 (1957)

358. MAHRAN, Z.Y. and F.B. SAKLA: The pattern of innervation of the extraocular muscles and the intraorbital ganglia of the albino mouse. Anat. Rec. 152, 173-184 (1965)

359. MAIER, A., E. ELDRED and V.R. EDGERTON: Types of muscle fibres in the extraocular muscles of birds. Expl. Eye Res. 13, 255-265 (1972)

360. MAIER, A. and E. ELDRED: Postnatal growth of the extra- and intrafusal fibers in the soleus and medial gastrocnemius muscle of the cat. Am. J. Anat. 141, 161-178 (1974)

361. MALMFORS, T. and R. WERSÄLL: Innervation of the middle ear muscles in the rabbit with special reference to nerve calibres and motor units I + II. I. Musculus tensor tympani. Acta neerl. morphol. 3, 157-162 (1960a)

362. MALMFORS, T. and R. WERSÄLL: Innervation of the middle ear muscles in the rabbit with special reference to nerve calibres and motor units I + II. II. Musculus stapedius. Acta neerl. morphol. 3, 163-169 (1960b)

363. MALVEY, J.E., D.D. SCHOTTELIUS and B.A. SCHOTTELIUS: Energy reserves and chemical changes in denervated anterior and posterior latissiumus dorsi muscles of the chicken. Expl. Neurol. 33, 171-180 (1971)

364. MALVEY, J.E., D.D. SCHOTTELIUS and B.A. SCHOTTELIUS: Electrical, mechanical and physical properties of denervated latissimus dorsi muscles of the chicken. Expl. Neurol. 40, 52-67 (1973a)

365. MALVEY, J.E., D.D. SCHOTTELIUS and B.A. SCHOTTELIUS: Recalculation of energy reserve levels in denervated chicken latissiumus dorsi muscle. Expl. Neurol. 40, 247-250 (1973b)

366. MANN, V.S. and B. SALAFSKY: Enzymatic and physiological studies on normal and disused developing fast and slow cat muscles. J. Physiol. 208, 33-47 (1970)

367. MARGRETH, A., G. SALVIATI, S. DIMAURO and G. TURATI: Early biochemical consequences of denervation in fast and slow skeletal muscles and their relationship to neural control over muscle differentiation. Biochem. J. 126, 1099-1110 (1972)

368. MARTENSSON, A. and C.R. SKOGLUND: Contraction properties of intrinsic laryngeal muscles. Acta physiol. scand. 60, 318-336 (1964)

369. MARTIN, A.W. and O.M. SOLA: The rate of atrophy of rat diaphragm. Fed. Proc. 7, 78 (1948)

370. MARTIN, A.W. and D.M. STEWART: Analysis of hypertrophy of denervated skeletal muscle. Fed. Proc. 13, 95 (1954)

371. MASUDA, K., S. TAKAHASHI and H. KURIYAMA: Studies on the fibre types of the guinea pig masticatory muscles. Comp. Biochem. Physiol. 47 A, 1171-1184 (1974)

372. MATYUSHKIN, D.P.: Phasic and tonic neuromotor units in the oculomotor apparatus of the rabbit. Fiziol. Zh. SSSR 47, 65-70 (1961)

373. MATYUSHKIN, D.P.: Motor nerve supply to tonic muscle fibres of the oculomotor system (russ.). Fiziol. Zh. SSSR 48, 534-538 (1962)

374. MATYUSHKIN, D.P.: Two motor systems in the oculomotor effector of higher animals (russ.). Fiziol. Zh. SSSR 49, 603-608 (1963)

375. MATYUSHKIN, D.P.: Varieties of tonic muscle fibers in the oculomotor apparatus of the rabbit (russ.). Bull. Expl. Biol. Med. (USSR) 55, 235-239 (1964)

376. MATYUSHKIN, D.P.: Contractions and their correlations with the action potentials in the phasic fibres of the extrinsic eye muscles of adult and newborn animals (russ.). Biophysics 12, 532-536 (1967)

377. MATYUSHKIN, D.P. and T.N. DRABKINA: Electrophysiological characteristic of the properties of the extrinsic eye muscles tonic fibers (russ.). Fiziol. Zh. SSSR 54, 563-569 (1970)

378. MATYUSHKIN, D.P.: Action potentials of phasic fibers of the eye external muscles (russ.). Fiziol. Zh. SSSR 57, 974-981 (1971a)

379. MATYUSHKIN, D.P.: On some postsynaptic potentials in adjacent synapses in some multiinnervated (tonic) fibers of eye muscles (russ.). Dokl. Acad. Nauk SSSR 199, 733-736 (1971b)

380. MATYUSHKIN, D.P.: New data on localization of the muscle tonic fibers and the tonic neuromotor system of the eye muscles in mammals (russ.). Fiziol. Zh. SSSR 57, 1252-1258 (1971c)

381. MATYUSHKIN, D.P.: Glasodwigatenij apparat mlekopitajuschich (russ.). Medizina, Leningrad 1972

382. MAXWELL, L.C., J.K. BARCLAY, D.E. MOHRMAN and J.A. FAULKNER: Physiological characteristics of skeletal muscles of dogs and cats. Am. J. Physiol. 233, C14-C18 (1977)

383. MAYEDA, R.: Über die Kaliberverhältnisse der quergestreiften Muskelfasern. Z. Biol. 27, 119-152 (1890)

384. MAYR, R., L. STOCKINGER und W. ZENKER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an unterschiedlich innervierten Muskelfasern der äußeren Augenmuskulatur des Rhesusaffen. Z. Zellforsch. 75, 434-452 (1966)

385. MAYR, R.: "Glanzstreifen" ähnliche Skelettmuskelfaserverbindungen. Anat. Anz. Erg. H. 120, 593-596 (1967)

386. MAYR, R.: Structure and distribution of fibre types in external eye muscles of the rat. Tissue & Cell 3, 433-462 (1971)

387. MAYR, R.: Morphometrie von Ratten-Augenmuskelfasern. Verh. Anat. Ges. 67, 353-358 (1973)

388. MAYR, R., J. GOTTSCHALL, H. GRUBER and W. NEUHUBER: Internal structure of cat extraocular muscle. Anat. Embryol. 148, 25-34 (1975)

389. MAZANOWSKA, J. and L. KORDYLEWSKI: Number and dimensions of muscle fibres in extraocular muscles of the gudgeon Gobio gobio (L.). Acta Biol. Cracov. 18, 222-228 (1975)

390. Mc INTYRE, A.R.: Curare and related compounds. In: DRILL's Pharmacology in Medicine, J.R. Di PALMA (ed.), Mc Graw-Hill Book Co., New York, 1965, pp. 545-558

391. Mc MILLAN, P.J.: Differential demonstration of muscle and heart type lactic dehydrogenase of rat muscle and kidney. J. Histochem. Cytochem. 15, 21-31 (1967)

392. Mc PHEDRAN, M., D. WUERKER and E. HENNEMAN: Properties of motor units in a homogenous red muscle (Soleus) of the cat. J. Neurophysiol. 28, 71-84 (1965)

393. MELICHNA, J., E. GUTMANN and I. SYROVY: Differential behaviour in isometric contraction properties of denervated fast and slow skeletal muscles of rats and guinea-pigs. Physiol. bohemoslov. 21, 419-420 (1972)

394. MENDEZ, J. and A. KEYS: Density and composition of mammalian muscle. Metabolism 9, 184-188 (1960)

395. MEYER, E.: Ueber rothe und blasse quergestreifte Muskeln. Arch. Anat. Physiol. (1875) 217-232

396. MICHELAZZI, L., M. A. MOR and M.U. DIANZANI: Adenosine triphosphate concentration in guinea pig muscle after denervation. Experientia 13, 117-118 (1955)

397. MILEDI, R. and J. ZELENA: Sensitivity to acetylcholine in rat slow muscle. Nature 210, 855-856 (1966)

398. MILEDI, R. and C.R. SLATER: Some Mitochondrial changes in denervated muscle. J. Cell Sci. 3, 49-54 (1968)

399. MILEDI, R. and C.R. SLATER: Electron-microscopic structure of denervated skeletal muscle. Proc. Roy. Soc. B 174, 253 - 269 (1969)

400. MILLER, J.E.: Cellular organization of rhesus extraocular muscles. Invest. Ophth. 6, 18-39 (1967)

401. MILLER, J.E.: Recent histologic and electron microscopic findings in extraocular muscle. Tr. Am. Acad. Ophth. Otol. 75, 1175-1185 (1971)

402. MOSES, P.A.: ADLER's physiology of the eye, 5th ed. Mosby, St. Louis 1970, p. 116

403. MOSS, F.P. and C.P. LEBLOND: Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats. Anat. Rec. 170, 421-436 (1971)

404. MOTAIS, E.: Recherches sur l'anatomie humaine e l'anatomie comparec de l'appareil moteur de l'oeil. Archs. Ophthal. (Paris) 5, 143-158 (1885)

405. MUIR, A.R., A.H.M. KANJI and D. ALLBROOK: The structure of satellite cells in skeletal muscle. J. Anat. 99, 435-444 (1965)

406. MUIR, A.R.: The structure and distribution of satellite cells. in: Regeneration of striated muscle and myogenesis. A.MAURO, B.A. SHAFIQ, A.T. MILHORAT (ed.) Excerpta medica, Amsterdam 1970 pp. 91-100

407. MUKUNO, K.: Fine structure of the human extraocular muscles. 2. Two distinct types of muscle fibers. Acta Soc. ophthal. Jap. 71, 7-18 (1967)

408. MUKUNO, K.: Fine structure of the human extraocular muscles. 3.Neuromuscular junctions in the normal human extraocular muscles. Acta Soc. ophthal. Jap. 72, 104-121 (1968)

409. NACHMIAS, V.T. and H.A. PADYKULA: A histochemical study of normal and denervated red and white muscles of the rat. J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 47-54 (1958)

410. NAKAJIMA, Y.: Fine structure of red and white muscle fibers and their neuromuscular junctions in the snake fish. Tissue & Cell 1, 229-246 (1969)

411. NAMBA, T., T.NAKAMURA and P.H. GROB: Innervation and motor endplates of extraocular muscles. Fed. Proc. 24, 716 (1965)

412. NAMBA, T., T. NAKAMURA and P.H. GROB: Motor nerve endings in human extraocular muscle. Neurology 18, 403-407 (1968)

413. NAMBA, T., T.NAKAMURA, A. TAKAHASHI and P.H. GROB: Motor nerve endings in extraocular muscles. J. comp. Neurol. 134, 385-395 (1969)

414. NEEDHAM, D.M.: Red and white muscle. Physiol. Rev. 6, 1-27 (1926)

415. NEMET, P. and J.E. MILLER: Evoked potentials in cat extraocular muscle. Invest. Ophth. 7, 592-598 (1968)

416. MORSKOV, K.: Expulsive haemorrhage caused by succinylcholine. Acta ophthal. (Kbh) 38, 285-289 (1960)

417. MOWOGRODZKA-ZAGORSKA, M.: The organization of extraocular muscles in anura. Acta anat. 87, 22-44 (1974a)

418. MOWOGRODZKA-ZAGORSKA, M.: The organization of neuromuscular junctions in the extraocular muscles of anura. Z. mikr. anat. Forsch. 88, 781-795 (1974b)

419. NYSTRÖM, B.: Succinic dehydrogenase in developing cat leg muscles. Nature 212, 954-955 (1966)

420. NYSTRÖM, B.: Mechanical and electrical responses to single shocks in developing cat leg muscles following tetanization. Acta physiol. scand. 74, 207- 225 (1968a)

421. NYSTRÖM, B.: Posttetanic decurarization in developing cat leg muscle. Acta physiol. scand. 74, 226-237 (1968b)

422. NYSTRÖM, B.: Effect of direct tetanization on twitch tension in developing cat leg muscles. Acta physiol. scand. 74, 319 - 330 (1968c)

423. NYSTRÖM, B.: Histochemistry of developing cat muscle. Acta neurol. scand. 44, 405- 439 (1968d)

424. O'LEARY, J., P. WEINBECKER and G. BISHOP: Analysis of function of a nerve to muscle. J. Physiol. 110, 636-658 (1934)

425. ONTELL, M.: Evidence for myoblastic potential of satellite cells in denervated muscle. Cell. Tiss. Res. 160, 345-354 (1975)

426. OPITZ, H. and F. SCHULZE: Microelectrodes studies in extraocular muscles of the rabbit. Agressologie 14, 1-6 (1973)

427. OPPEL, O.: Über die motorischen, sensorischen und sensiblen Nerveneinrichtungen im menschlichen Augenmuskelapparat und ihre sinnesphysiologische Bedeutung. Graefes Arch. Ophthal. 171, 337-366 (1967)

428. ORKAND, R.K.: A further study of electrical responses in slow and twitch muscle fibres of the frog. J. Physiol. 187, 189-191 (1963)

429. OVALLE, W.K.: Postnatal cytochemical development of muscle fibres in segmental tail muscles of rat. J. Embryol. exp. Morph. 35, 425-435 (1976)

430. OZAWA, T.: Some electrophysiological properties of rabbit extraocular muscle. Jap. J. Ophth. 8, 111-115 (1964)

431. OZAWA, T.: Multiple innervation in rabbit extraocular muscle fibers. Acta Soc. ophth. Jap. 69, 1064-1068 (1965)

432. OZAWA, T., K. CHENG-MINODA, J. DAVIDOWITZ and G.M. BREININ: Correlation of potential and fibre type in extraocular muscle. Documenta Ophth. 26, 192-202 (1969)

433. PACHTER, B.R., J. DAVIDOWITZ and G.M. BREININ: Light and electron microscopic serial analysis of mouse extraocular muscle: morphology, innervation and topographical organization of component fiber populations. Tissue & Cell 8, 547-560 (1976a)

434. PACHTER, B.R., J. DAVIDOWITZ and G.M. BREININ: Morphological fiber types of retractor bulbi muscle in mouse and rat. Invest. Ophth. 15, 654-656 (1976b)

435. PADYKULA, H.A. and E. HERMAN: Factors affecting the activity of adenosine triphosphatase and other phosphatases as measured by histochemical techniques. J. Histochem. Cytochem. 3, 161-169 (1955)

436. PADYKULA, H.A. and G.F. GAUTHIER: The ultrastructure of the neuromuscular junctions of mammalian red, white and intermediate skeletal muscle fibers. J. Cell. Biol. 45, 27-41 (1970)

437. PAGALA, M.K.D. and H. SANDOW: Twitch potentiation of skeletal muscle by Physostigmine at different pH. J. Pharmac. exp. Ther. 197, 439-451 (1976)

438. PAGE, S.G.: A comparison of the fine structure of frog slow and twitch muscle fibers. J. Cell. Biol. 26, 477-497 (1965)

439. PAUSCHINGER, P. and K. BRECHT: Influence of calcium on the potassium contracture of "slow" and "fast" skeletal muscle fibres of the frog. Nature 189, 583-584 (1961)

440. PEACHEY, L.D. and A.F. HUXLEY: Structural identification of twitch and slow striated muscle fibres of the frog. J. Cell. Biol. 13, 177-180 (1962)

441. PEACHEY, L.D.: "Muscle". Ann. Rev. Physiol. 30, 401-440 (1968)

442. PEACHEY, L.D.: The structure of extraocular muscle fibers of mammals. In: The control of eye movements, P. BACH-Y-RITA, C.C. COLLINS, J.E. HYDE (eds.), Academic Press, New York, London, 1971, pp. 47-66

443. PEACHEY, L.D., M. TAKEICHI and A.L. NAG: Muscle fiber types and innervation in adult cat extraocular muscles. In: Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy, Vol. II, Excerpta Medica, Amsterdam 1974, pp. 246-254

444. PELLEGRINO, C. and C. FRANZINI-ARMSTRONG: Recent contributions of electron microscopy to the study of normal and pathological muscle. Int. Rev. exper. Path. 7, 139-226 (1969)

445. PELLKAN, E.W., J.E. TETHER and K.R. UNNA: Sensitivity of myasthenia gravis patients to tubocurarine and decamethonium. Neurology 3, 284-296 (1953)

446. PETER, J.B., R.J. BARNARD, V.R. EDGERTON, C.A. GILLESPIE and K.E. STEMPEL: Metabolic profiles of three fiber types of skeletal muscle in guinea-pigs and rabbits. Biochemistry 11, 2627-2633 (1972)

447. PETTE, D.: Energieliefernder Stoffwechsel des Muskels unter zellphysiologischem Aspekt. In: Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie, E.KUHN (Hsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1966, pp. 492-506

448. PETTE, D., M.E. SMITH, H.W. STAUDTE and G. VRBOVA: Effects of long-term electrical stimulation on some contractile and metabolic characteristics of fast rabbit muscles. Pflügers Arch. ges. Physiol. 338, 257-272 (1973)

449. PETTE, D.: Enzymmuster des energieliefernden Stoffwechsels im Skelettmuskel. In: Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus, K. JAHNKE, H. MEHNERT, H.E. REIS (Ed.), Schattauer, Stuttgart, New York 1975, pp. 21-46

450. PETTE, D., B.U. RAMIREZ, W. MÜLLER, R. SIMON, G.U. EXNER and R. HILDEBRAND: Influence of intermittent long-term stimulation on contractile, histochemical and metabolic properties of fibre populations in fast and slow rabbit muscles. Pflügers Arch. ges. Physiol. 361, 1-8 (1975)

451. PETTE, D., W. MÜLLER, E. LEISNER and G. VRBOVA: Time dependent effects on contractile properties, fibre population, myosin light chains and enzymes of energy metabolism in intermittently and continuously stimulated fast twitch muscles of the rabbit. Pflügers Arch. ges. Physiol. 364, 103-112 (1976)

452. PILAR, G. and A. HESS: Differences in internal structure and nerve terminals of the slow and twitch muscle fibers in the cat superior oblique. Anat. Rec. 154, 243-252 (1966)

453. PILAR, G.: Further study of the electrical and mechanical responses of slow fibers in cat extraocular muscles. J. gen. Physiol. 50, 2289-2300 (1967)

454. PRINCE, J.H.: The rabbit in eye research. Thomas, Springfield 1964

455. PROSKE, U. and P. VAUGHAN: Histological and electrophysiological investigations of lizard skeletal muscle. J. Physiol. 199, 495-510 (1968)

456. RANVIER, M.L.: Proprietés et structures différentes des muscle rouges et des muscles blanc chez les lapins et chez les raies. C.R. Acad. Sci (Paris) 77, 1030-1034 (1873)

457. REIS, D.J. and G.F. WOOTEN: The relationship of blood flow to myoglobin, capillary density and twitch characteristics in red and white skeletal muscle in cat. J. Physiol. 210, 121-136 (1970)

458. REITSMA, W.: Some structural changes in skeletal muscles of the rat after intensive training. Acta morph. neerl. scand. 7, 229-244 (1970)

459. RETZIUS, G.: Zur Kenntnis der motorischen Nervenendigungen. Biol. Untersuch. 3, 41-94 (1892)

460. REXED, B.: Contributions to the knowledge of the postnatal development of the peripheral nervous system in man. Acta psychiat. neurol. scand. Suppl. 33, 1-206 (1944)

461. REZNIK, M.: Satellite cells, myoblasts and skeletal muscle regeneration. In: Regeneration of striated muscle and myogenesis, A. MAURO, S.A. SHAFIQ, A.T. MILHORAT (eds.), Excerpta medica, Amsterdam 1970, pp. 133-156

462. RIESER, C. und S.M. NEUSCHLOSZ: Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. Arch. exp. Path. Pharmak. 91, 342-365 (1921)

463. RIESER, O.: Muskelpharmakologie und ihre Anwendung in der Therapie der Muskelkrankheiten. Huber, Bern 1949

464. RIKER, W.F. jr. and M. OKAMOTO: Pharmacology of motor nerve terminals. Ann. Rev. Pharmacol. 9, 173-208 (1969)

465. RILEY, D.A.: Multiple innervation of fiber types in the soleus muscles of postnatal rats. Expl. Neurol. 56, 400-409 (1977)

466. RITCHIE, J.M. and D.R. WILKIE: The effect of previous stimulation on the active state of muscle. J. Physiol. 130, 488-496 (1955)

467. ROBERT, E.D. and Y.T. OESTER: Absence of supersensitivity to acetylcholine in innervated muscle subjected to a prolonged pharmacologic nerve block. J. Pharmac. exp. Ther. 174, 133-140 (1970)

468. ROBINSON, D.A., D.M. O'MEARA, A.B. SCOTT and C.C. COLLINS: Mechanical components of human eye movements. J. appl. Physiol. 26, 548-554 (1969)

469. ROBINSON, D.A.: Oculomotor unit behavior in the monkey. J. Neurophysiol. 33, 393-404 (1970)

470. ROMANUL, F.C.A.: Enzymes in muscle. Archs. Neurol. Psychiat. (Chicago) 11, 355-378 (1964)

471. ROSENBLUETH, A. and R. RUBIO: Tetanic summation in isotonic and isometric responses. Archs. int. Physiol. 68, 165-180 (1960)

472. RÜDEL, R. and S.R. TAYLOR: Aequorin luminiscence during contraction of amphibian muscle. J. Physiol. 233, 5-6P (1973)

473. RUDOLPH, G.: Der histochemische Nachweis dehydrogenasehaltiger Sarkosome in der Herz-, Skelett- und glatten Muskulatur. Acta histochem. 12, 48-68 (1962)

474. SAKIMOTO, T. and K. CHENG-MINODA: Fine structure of neuromuscular junctions in myasthenic extraocular muscles. Invest. Ophth. 9, 316-324 (1970)

475. SALAFSKY, B.: The effect of succinylcholine on denervated fast and slow skeletal muscle. Archs. int. Pharmacodyn. Ther. 174, 294-303 (1968)

476. SALMONS, S. and G. VRBOVA: The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscles. J. Physiol. 201, 535-550 (1969)

477. SALMONS, S. and F.A. SRETER: Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. Nature 263, 30 (1976)

478. SALPETER, M.M., F.A. Mc HENRY and H.-H. FENG: Myoneural junctions in the extraocular muscles of the mouse. Anat. Rec. 179, 201-223 (1974)

479. SANDOW, A.: Potentiation of muscular contraction. Arch. Phys. Med. Rehabil. 45, 62-81 (1964)

480. SANGHVI, I. and K.R. UNNA: Effects of drugs on extraocular muscle. Fed. Proc. 24, 717 (1965)

481. SANGHVI, I.: Effects of cholinergic and adrenergic agents and their antagonists at the neuromuscular junction of the cat extraocular muscles. Invest. Ophth. 6, 269-276 (1967)

482. SANGHVI, I. and C.M. SMITH: Characterization of stimulation of mammalian extraocular muscles by cholinomimetics. J. Pharmac. exp. Ther. 167, 351-364 (1969)

483. SANT'AMBROGIO, G. and F. SAIBENE: Contractile properties of the diaphragm in some mammals. Respiration Physiol. 10, 349-357 (1970)

484. SCHAECHTLIN, K.: Der Einfluß von Ca und Na auf die Kontraktur des M. rectus abdominis. Pflügers Arch. ges. Physiol. 273, 164-181 (1961)

485. SCHAEFER, K.P.: Die Erregungsmuster einzelner Neurone des Abducens-Kernes beim Kaninchen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 284, 31-52 (1965)

486. SCHIAFFINO, S., V. PIEROBON BORMIOLI and M. ALOISI: Cell proliferation in rat skeletal muscle during early stages of compensatory hypertrophy. Virchows Arch. path. Anat. B 11, 268-273 (1972)

487. SCHIEFFERDECKER, P.: Eine Eigentümlichkeit im Baue der Augenmuskeln. S.-B. niederrhein. Ges. Nat. u. Heilk. med. Abt. B 10-14 (1904)

488. SCHILLER, P.H.: The discharge characteristics of single units in the oculomotor and abducens nuclei of the unanesthetized monkey. Exp. Brain Res. 10, 347-362 (1970)

489. SCHMALBRUCH, H.: "Rote" Muskelfasern. Z. Zellforsch. 119, 120-146 (1971)

490. SCHMALBRUCH, H.: The morphology of regeneration of skeletal muscles in the rat. Tiss. & Cell 8, 673-692 (1976)

491. SCHMALBRUCH, H.: Regeneration of soleus muscles of rat autografted in toto as studied by electron microscopy. Cell Tiss. Res. 177, 159-180 (1977)

492. SCHNEIDEGGER, D. und E. van der ZYPEN: Über das Verhalten der motorischen Endplatten des Diaphragma der Ratte nach proximaler und distaler Durchtrennung des Nervus phrenicus. Acta anat. 88, 580-599 (1974)

493. SCHOTLAND, D.L.: Congenital myopathy with target fibers. Trans. Amer. Neurol. Ass. 92, 107 (1967)

494. SCHULTZ, E.: A quantitative study of the satellite cell population in postnatal mouse lumbrical muscle. Anat. Rec. 180, 589-596 (1974)

495. SCHULTZ, E.: Fine structure of satellite cells in growing skeletal muscle. Am. J. Anat. 147, 49-70 (1976)

496. SCHULZE, F.: Die Ophthalmo-Elektromyographie. Thieme, Leipzig (1972)

497. SCHULZE, F.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Bestimmung der Dauer der "mechanisch-effektiven Periode" des Muskelfasermembranaktionspotentials und der "elektromechanischen Latenzzeit" der "fast fibers" äußerer Augenmuskeln bei Kaninchen in vivo. Graefes Arch. Ophthal. 202, 121-132 (1977a)

498. SCHULZE, F.: Elektrophysiologischer Nachweis von 3 differenten Muskelfasertypen der "slow fibers" äußerer Augenmuskeln. Graefes Arch. Ophthal. 203, 31-43 (1977b)

499. SCHULZE, F.: Tierexperimentelle Untersuchungen der elektrophysiologischen Parameter der "fast fibers" äußerer Augenmuskeln mit Glasmikroelektroden. Graefes Arch. Ophthal. 203, 45-56 (1977c)

500. SCOTT, A.B.: Extraocular muscle forces in Strabismus. In: The control of eye movements, P. BACH-Y-RITA and C.C. COLLINS (eds.), Academic Press, New York, London 1971, pp. 327-342

501. SCOTT, S.A.: Persistence of foreign innervation on reinnervated goldfish extraocular muscles. Science 189, 644-645 (1975)

502. SCOTT, S.A.: Maintained function of foreign and appropriate junctions of reinnervated goldfish extraocular muscles. J. Physiol. 268, 87-110 (1977)

503. SEI, T.P.: Electrophysiological characteristics of the external ocular muscles of the frog (russ.). Bull. Expl. Biol. Med. (USSR) 79, 360-362 (1975)

504. SHAFIQ, S.A., A.T. MILHORAT and M.A. GORYCKI: Fine structure of human muscle in neurogenic atrophy. Neurology 17, 934-948 (1967)

505. SHAFIQ, S.A., M.A. GORYCKI and A. MAURO: Mitosis during postnatal growth in skeletal and cardiac muscle of the rat. J. Anat. 103, 135-141 (1968)

506. SHAFIQ, S.A., S.A. ASIEDU and A.T. MILHORAT: Effect of neonatal neurectomy on differentiation of fiber types in rat skeletal muscle. Expl. Neurol. 35, 529-540 (1972)

507. SHERRINGTON, C.S.: On the anatomical constitution of nerves of skeletal muscles; with remarks on recurrent fibres in the ventral spinal nerve-root. J. Physiol. 17, 211-258 (1894/95)

508. SHERRINGTON, C.S.: Remarks on some aspects of reflex inhibition. Proc. Roy. Soc. B 97, 519-545 (1925)

509. SHIKANO, S.: Autonomic nervous system and the eye. Acta soc. ophthal. Jap. 73, 2325-2346 (1969)

510. SIEBECK, R. und R. FREY: Die Wirkung muskelerschlaffender Mittel auf die Augenmuskeln. Anaesthesist 2, 138-141 (1953)

511. SIEBECK, R. und P. KRÜGER: Die histologische Struktur der äußeren Augenmuskeln als Ausdruck ihrer Funktion. Graefes Arch. Ophthal. 156, 637-652 (1955)

512. SILVER, A.: A histochemical investigation of cholinesterases at neuromuscular junctions in mammalian and avian muscle. J. Physiol. 169, 386-393 (1963)

513. SMITH, R.S.: Activity of intrafusal muscle fibres in muscle spindles of Xenopus laevis. Acta physiol. scand. 60, 223-239 (1964)

514. SMITH, S.M., H.O. BROWN, J.E.P. TOMAN and C.S. GOODMAN: Lack of cerebral effects of d-tubocurarine. Anesthesiology 8, 1-14 (1947)

515. SOLA, O.M. and A.W. MARTIN: Denervation hypertrophy and atrophy of the hemidiaphragm of the rat. Am. J. Physiol. 172, 324-332 (1953)

516. SOLA, O.M., D.L. CRISTENSEN and A.W. MARTIN: Hypertrophy and hyperplasia of adult chicken anterior latissimus dorsi following stretch with and without denervation. Expl. Neurol. 41, 76-100 (1973)

517. SOMMERKAMP, H.: Das Substrat der Dauerverkürzung am Froschmuskel. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 128, 99-115 (1928)

518. SPALTEHOLZ, W.: "Handatlas der Anatomie des Menschen". Hirzel, Leipzig 1896

519. SRETER, F.A.: Effect of denervation on fragmented sarcoplasmic reticulum of white and red muscle. Expl. Neurol. 29, 52-64 (1970)

520. STANDAERT, F.G.: The mechanisms of posttetanic potentiation in cat soleus and gastrocnemius muscles. J. gen. Physiol. 47, 987-1001 (1964)

521. STEIN, J.M. and H.A. PADYKULA: Histochemical classification of individual skeletal muscle fibers of the rat. Am. J. Anat. 110, 103-124 (1962)

522. STEINACKER, A., P. BACH-Y-RITA and J. LEVY: In vitro effect of succinylcholine on cat retractor bulbi. Invest. Ophth. 6, 548 (1967)

523. STEINACKER, A. and P. BACH-Y-RITA: A mechanical study of the cat retractor bulbi muscle. Experientia 24, 1138 (1968a)

524. STEINACKER, A. and P. BACH-Y-RITA: The fiber spectrum of the cat VI nerve to the lateral rectus and retractor bulbi muscles. Experientia 24, 1254-1255 (1968b)

525. STEINHAUSEN, W.: Über die Latenzzeit des Sartorius in Abhängigkeit von der Stromstärke bei Reizung mit konstantem Strom. Pflügers Arch. ges. Physiol. 187, 27-46 (1921)

526. STERLING, P.: Anatomy and physiology of goldfish oculomotor system. I. Structure of abducens nucleus. J. Neurophysiol. 40, 557-572 (1977)

527. STEWART, D.M. and A.W. MARTIN: Hypertrophy of the denervated hemidiaphragm. Am. J. Physiol. 186, 497-500 (1956)

528. STEWART, D.M.: Effect of age on the response of four muscles of the rat to denervation. Am. J. Physiol. 214, 1139-1146 (1968)

529. STEWART, D.M., O.M. SCLA and A.W. MARTIN: Hypertrophy as a response to denervation in skeletal muscle. Z. vergl. Physiol. 76, 146-167 (1972)

530. STOLOV, W.C. and T.G. WEILEPP: Passive length-tension relationship of intact muscle, epimysium, and tendon in normal and denervated gastrocnemius of the rat. Arch. phys. Med. 47, 612-620 (1966)

531. STOLOV, W.C., T.G. WEILEPP and W.M. FIDDELL: Passive length-tension relationship and hydroxyproline content of chronically denervated skeletal muscle. Arch. phys. Med. 51, 517-525 (1970)

532. STRICKHOLM, A.: The relationship between surface excitation, intracellular generated signals and the contractile process. J. gen. Physiol. 57, 250 (1971)

533. STRUGALSKA, M.H. and A. FIDZIANSKA: Development of chequerboard pattern in human foetal skeletal muscle. Folia Histochem. Cytochem. 14, 275-282 (1976)

534. SWATLAND, H.J.: Transitional stages in histochemical development of muscle fibres during postnatal growth. Histochem. J. 9, 751-758 (1977)

535. SYROVY, I., E. GUTMANN and J. MELICHNA: Differential response of myosin. - ATPase activity and contraction properties of fast and slow rabbit muscles following denervation. Experientia 27, 1426 (1971)

536. SYROVY, I., E. GUTMANN and J. MELICHNA: The effect of denervation on contraction and myosin properties of fast and slow rabbit and cat muscles. Physiol. bohemoslov. 21, 353-359 (1972)

537. SYROVY, I. and E. GUTMANN: Differentiation of myosin in soleus and extensor digitorum longus muscle in different animal species during development. Pflügers Arch. ges. Physiol. 369, 85-89 (1977)

538. TAKAGI, K., I. TAKAYANAGI, T. KUDO, S. ISHIKAWA and H. NAITO: Pharmacological experiments with the isolated extraocular muscle from rabbit. Jap. J. Pharmac. 20, 497-503 (1970)

539. TAKEUCHI, T.: Histochemical demonstration of branching enzyme (amylo-1,4-1,6-transglucoridase) in animal tissues. J. Histochem. Cytochem. 6, 208-216 (1958)

540. TAYLOR, S.R., H. PREISER and A. SANDOW: Action potential parameters affecting excitation-contraction coupling. J. gen. Physiol. 59, 421-436 (1972)

541. TCHIZHOVA, N.A., T.P. SBI, D.D. MATYUSHKIN, M.F. GYOROBOVITCHUK and I.A. SHUKOVA: Morpho-physiological characteristics of the spectrum of fibers of the frog extraocular muscle (russ.). Fiziol. Zh. SSSR 62, 414-421 (1976)

542. TEIG, E.: Force and contraction velocity of the middle ear muscle in the cat and the rabbit. Acta physiol. scand. 84, 1-10 (1972a)

543. TEIG, E.: Tension and contraction time of motor units of the middle ear muscles in the cat. Acta physiol. scand. 84, 11-21 (1972b)

544. TERÄVÄINEN, H.: Electron microscopic and histochemical observations on different types of nerve endings in extraocular muscles of the rat. Z. Zellforsch. 90, 372-388 (1968)

545. TERÄVÄINEN, H.: Distribution of acetylcholinesterase in extraocular muscle fibres of the rat. Histochemie 18, 174-177 (1969a)

546. TERÄVÄINEN, H.: Axonal protrusions in the small multiple endings in the extraocular muscles of the rat. Z. Zellforsch. 96, 206-211 (1969b)

547. TERÄVÄINEN, H.: Electron microscopic localization of acetylcholinesterase in small multiple endings in the extraocular muscles of the rat. Experientia 25, 389 (1969c)

548. TERÄVÄINEN, H.: Localization of acetylcholinesterase in the rat myoneural junction. Histochemie 17, 162-169 (1969d)

549. TERÄVÄINEN, H.: Localization of acetylcholinesterase activity in myotendinous and myomyous junctions of the striated skeletal muscles of the rat. Experientia 25, 524 (1969e)

550. TERÄVÄINEN, H. and K. HUIKURI: Effect of oculomotor and trigeminal nerve section on the ultrastructure of different myoneural junctions in the rat extraocular muscles. Z. Zellforsch. 102, 466-482 (1969a)

551. TERÄVÄINEN, H. and K. HUIKURI: Lack of effect of ciliarectomy on the fine structure of the small multiple endings in the extraocular muscles of the rat. Experientia 25, 523 (1969b)

552. TERÄVÄINEN, H.: Satellite cells of striated muscle after compression injury so slight as not to cause degeneration of the muscle fibres. Z. Zellforsch. 103, 320-327 (1970)

553. TERÄVÄINEN, H.: Effect of unilateral electrokoagulation of the oculomotor nucleus on the ultrastructure of small multiple myoneural junctions present in the extraocular muscles. Acta neurol. scand. 48, 321-329 (1972)

554. THESLEFF, S.: Physiological effects of denervation of muscle. Ann. N.Y. Acad. Sci. 228, 89-104 (1974)

555. THIMANN, V. and H.A. PADYKULA: Some histochemical properties of normal and denervated red and white muscle fibers in the rat. Anat. Rec. 121, 419 (1955)

556. THORPE, W.R. and P. SEEMAN: Effect of denervation skeletal muscle on calcium binding by isolated sarcolemma. Expl. Neurol. 30, 277-290 (1971)

557. TOMANEK, R.J., C.R. ASMUNDSON, R.R. COOPER and R.J. BARNARD: Fine structure of fast-twitch and slow-twitch guinea-pig muscle fibers. J. Morph. 139, 47-66 (1973)

558. TOMANEK, R.J. and D.D. LUND: Degeneration of different types of skeletal muscle fibres. I. Denervation. J. Anat. 116, 395-409 (1973)

559. TOMANEK, R.J.: A histochemical study of postnatal differentiation of skeletal muscle, with reference to functional overload. Develop. Biol. 42, 305-314 (1975)

560. TONAK, G. und D. GLÄSER: Zur Morphologie der äußeren Augenmuskeln von Reptilien. Diplomarbeit, Bereich Medizin, Karl-Marx-Universität Leipzig 1977

561. TORRE, M.: Nombre et dimension des unités motorices dans les muscles extrinséques de l'oeil et, en general, dans les muscles squelettiques relies a des organes de sens. Schweiz. Arch. Neurol. 72, 362-367 (1953)

562. TRAYER, I.P. and S.V. PERRY: The myosin of developing skeletal muscle. Biochem. Z. 345, 87-100 (1966)

563. TURKANIS, S.A.: Some properties of the denervated anterior gracilis muscle of the rat. Brit. J. Pharmacol. 37, 414-424 (1969)

564. TURNER, L.V. and K.L. MANCHESTER: Enzyme changes indicative of fibre type in the denervated rat hemidiaphragm. Biochem. J. 121, 24p-25p (1970)

565. TURNER, L.V. and K.L. MANCHESTER: Effects of denervation on the glycogen content and on the activities of enzymes of glucose and glycogen metabolism in rat diaphragm muscle. Biochem. J. 128, 789-802 (1972a)

566. TURNER, L.V. and K.L. MANCHESTER: Effects of denervation on the activities of some tricarboxylic acid-cycle-associated dehydrogenase and adenine-metabolizing enzymes in rat diaphragm muscle. Biochem. J. 128, 803-810 (1972b)

567. VIGNOS, P.J., A.C. KIRBY and P.H. MARSALIS: Contractile properties of rabbit fast and slow muscles in steroid myopathy. Expl. Neurol. 53, 444-453 (1976)

568. VILLAFRANCA, G.W. de: Adenosine triphosphatase activity in developing rat muscle. J. expl. Zool. 127, 367-388 (1954)

569. von DÜRING, M.: Über die Feinstruktur der motorischen Endplatte von höheren Wirbeltieren. Z. Zellforsch. 81, 74-90 (1967)

570. von HIPPEL, A. und A. GRUENHAGEN: Über den Einfluss der Nerven auf die Hoehe des intraocularen Druckes. Graefes Arch. Ophthal. 14, 219-258 (1868)

571. VOSS, H.: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Augenmuskeln des Menschen. Anat. Anz. 104, 345-355 (1957)

572. VRBOVA, G.: The effect of motoneurone activity on the speed of contraction of striated muscle. J. Physiol. 169, 513-526 (1963)

573. WACHHOLDER, K. und J. von LEDEBUR: Acetylcholinkontrakturen der Muskeln normaler erwachsener Säugetiere. Pflügers Arch. ges. Physiol. 229, 657-671 (1932)

574. WEBER, E.: "Grundriß der biologischen Statistik", 6. Aufl. Fischer, Jena 1967

575. WERSÄLL, R.: The tympanic muscles and their reflexes. Acta oto-laryng. Suppl. 139, 1-112 (1958)

576. WESSELY, K.: Über den Einfluß der Augenbewegungen auf den intraokularen Druck. Arch. Augenheilk. 81, 102-118 (1916)

577. WILFERT, K., J. WENZEL und A. KIESSLING: Kontrakturen isolierter Augenmuskeln der Katze. Verh. Ges. exper. med. 14, 99-104 (1965)

578. WITALINSKI, W.: Structure of muscle fibres and motor endplates in the intercostal muscles of lizard, Lacerta agilis L. Z. mikr. anat. Forsch. 88, 796-808 (1974)

579. WITALINSKI, W. and A. LOESCH: Structure of muscle fibres and motor endplates in extraocular muscles of the grass snake (Natrix natrix L.). Z. mikr. anat. Forsch. 89, 1133-1146 (1975)

580. WOLTER, J.R.: Thin nerves with single endings containing cholinesterase in striated human eye muscle. Neurology 14, 283-291 (1964)

581. WOLTER, J.R. and N.T. O'KEEFE: Localization of nerve endings in relation to cholinesterase-deposits in normal human eye muscles. Invest. Ophth. 2, 558-565 (1963)

582. WOOLLARD, H.H.: The innervation of the ocular muscles. J. Anat. 65, 215-223 (1931)

583. WOOTEN, G.F. and D.J. REIS: Blood flow in extraocular muscle of the cat. Archs. Neurol. Psychiat. (Chicago) 26, 350-352 (1972)

584. WRETLIND, A. and A. WAHLIN: The effect of succinylcholine on the orbital musculature of the cat. Acta anaesth. scand. 3, 101-110 (1959)

585. YAMANAKA, Y. and P. BACH-Y-RITA: Conduction velocities in the abducens nerve correlated with vestibular nystagmus in cats. Expl. Neurol. 20, 143-155 (1968)

586. YANKO, L., A. DEHAR and R. YAROM: Regeneration of extraocular muscles following cold injury a light and electron microscope study. J. neurol. Sci. 21, 23-32 (1974)

587. YELLIN, H: Unique intrafusal and extraocular muscle fibers exhibiting dual actomyosin ATPase activity. Expl. Neurol. 25, 153-163 (1969)

588. YELLIN, H.: Changes in fiber types of the hypertrophying denervated hemidiaphragma. Expl. Neurol. 42, 412-428 (1974)

589. ZENKER, W.: Demonstration motorischer Endplatten und der terminalen Verlaufsstrecken der motorischen Nervenfasern an Isolationspräparaten der äußeren Augenmuskeln von Rhesusaffen. Anat. Anz. Erg. Bd. 113, 98-101 (1964)

590. ZENKER, W. and H. ANZENBACHER: On the different forms of myoneural junctions in two types of muscle fibers from the extraocular muscle of the Rhesus monkey. J. cell. comp. Physiol. 63, 273-285 (1964)

591. ZENKER, W. und H. GRUBER: Myoneurale Synapsen multipel innervierter Skelettmuskelfasern. Anat. Anz. Erg. Bd. 120, 631-635 (1967a)

592. ZENKER, W. und H. GRUBER: Über Form, Anordnung, Zahl und Größe der myoneuralen Synapsen multipel innervierter Skelettmuskelfasern. Z. mikr. anat. Forsch. 76, 361-377 (1967b)

593. ZETT, L. und G. KÜCHLER: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Koffein-, KCl- und Säurekontraktur. Acta biol. med. germ. 14, 687-699 (1965)

594. ZHDANOV, V.A.: On the functional structure of the frog extraocular muscles (russ.). Fiziol. Zh. SSSR 58, 401-409 (1972)

Aus dem Carl-Ludwig-Institut für Physiologie
der Karl-Marx-Universität Leipzig
Direktor: Prof. Dr. sc. med. H. Drischel

Morphologische, physiologische und pharmakologische Eigenschaften der äußeren Augenmuskeln und ihre Veränderungen nach Denervation

Abbildungen und Tabellen

Dissertation zur Promotion B
vorgelegt von
Dr. med. GERHARD ASMUSSEN
geb. am 18. 2. 1942 in Danzig

Leipzig 1978

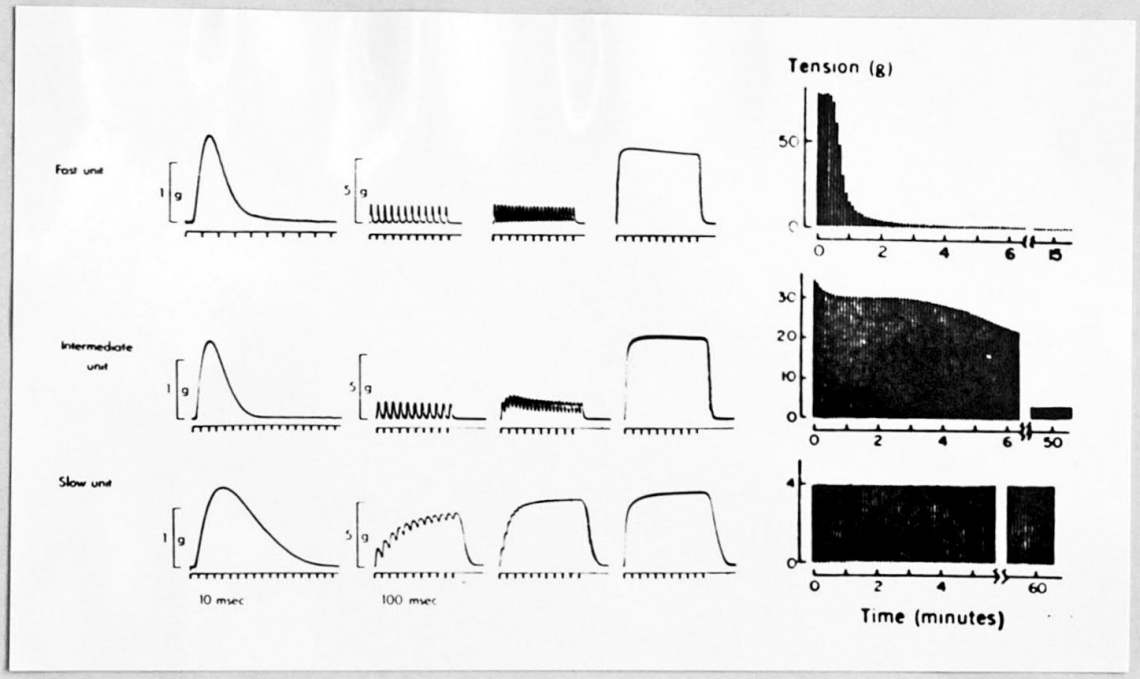


Abb. 1: Kontraktile Eigenschaften und Ermüdungsverhalten motorischer Einheiten verschiedenen Typs (zusammengestellt aus Bildern von CLOSS, 1967 und BURKE et al., 1971). Die Begriffe "fast unit", "intermediate unit" und "slow unit" entsprechen den moderneren Bezeichnungen "fast-twitch-white", "fast-twitch-red" und "slow-twitch-intermediate", die im Text verwendet werden.

links: Unterschiedliche kontraktile Eigenschaften verschiedener motorischer Einheiten aus der Skelettmuskulatur der Ratte. Zu beachten ist der unterschiedliche Zeitverlauf der isometrischen Zuckungskurve, der unterschiedliche Verschmelzungsgrad der Zuckungen bei niederfrequenter Reizung und das Absinken der maximalen Tetanusspannung der "fast-twitch-white-unit" bei länger andauernder hochfrequenter Reizung.

rechts: Unterschiedliche Ermüdbarkeit der entsprechenden verschiedenen motorischen Einheiten aus der Skelettmuskulatur der Katze; die motorischen Einheiten wurden jede Sekunde mit einer Frequenz von 40 Hz für eine Dauer von 330 ms gereizt. Zu beachten ist die unterschiedliche Kraft der einzelnen Einheiten sowie die differente Abnahme der entwickelten Spannung.

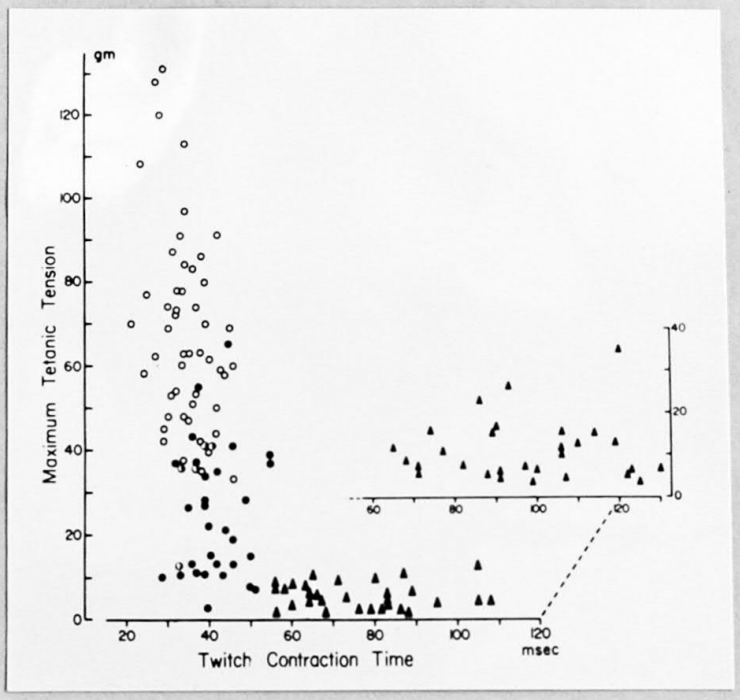


Abb. 2: Beziehung zwischen maximaler Tetanusspannung und Kontraktionszeit für verschiedene motorische Einheiten aus dem M. gastrocnemius der Katze (die eingesetzte zusätzliche Graphik stellt Daten von Einheiten aus dem M. soleus dar); aus BURKE und TSAIRIS (1974).

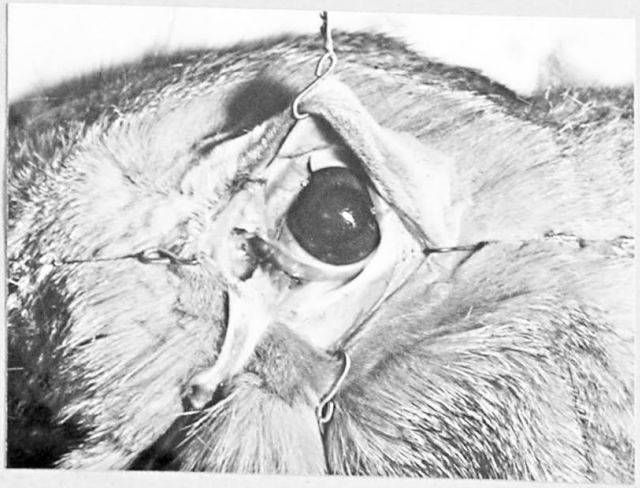
leere Kreise = Einheiten mit Muskelfasern vom fast-twitch-white Typ

gefüllte Kreise = Einheiten mit Muskelfasern vom fast-twitch-red Typ

halbgefüllte Kreise = Einheiten mit Muskelfasern, die nicht eindeutig einem der beiden fast-twitch-Typen zuzuordnen sind

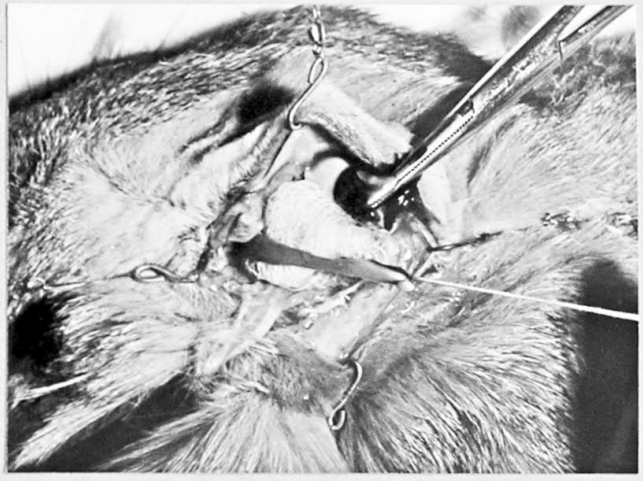
gefüllte Dreiecke = Einheiten mit Muskelfasern vom slow-twitch-intermediate Typ

a)

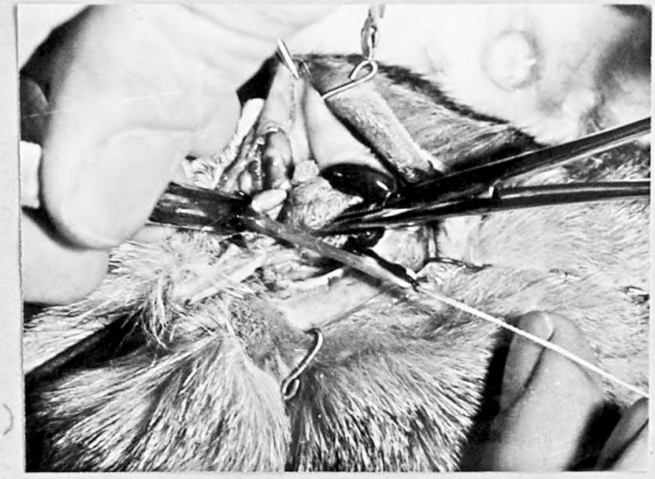


b)

c)



d)



e)

f)

Abb. 3: Präparation des M. obliquus inferior des Kaninchens. Die einzelnen Operationsschritte (a - e) sind im Text erläutert; f) Übersicht über den Arbeitsplatz.

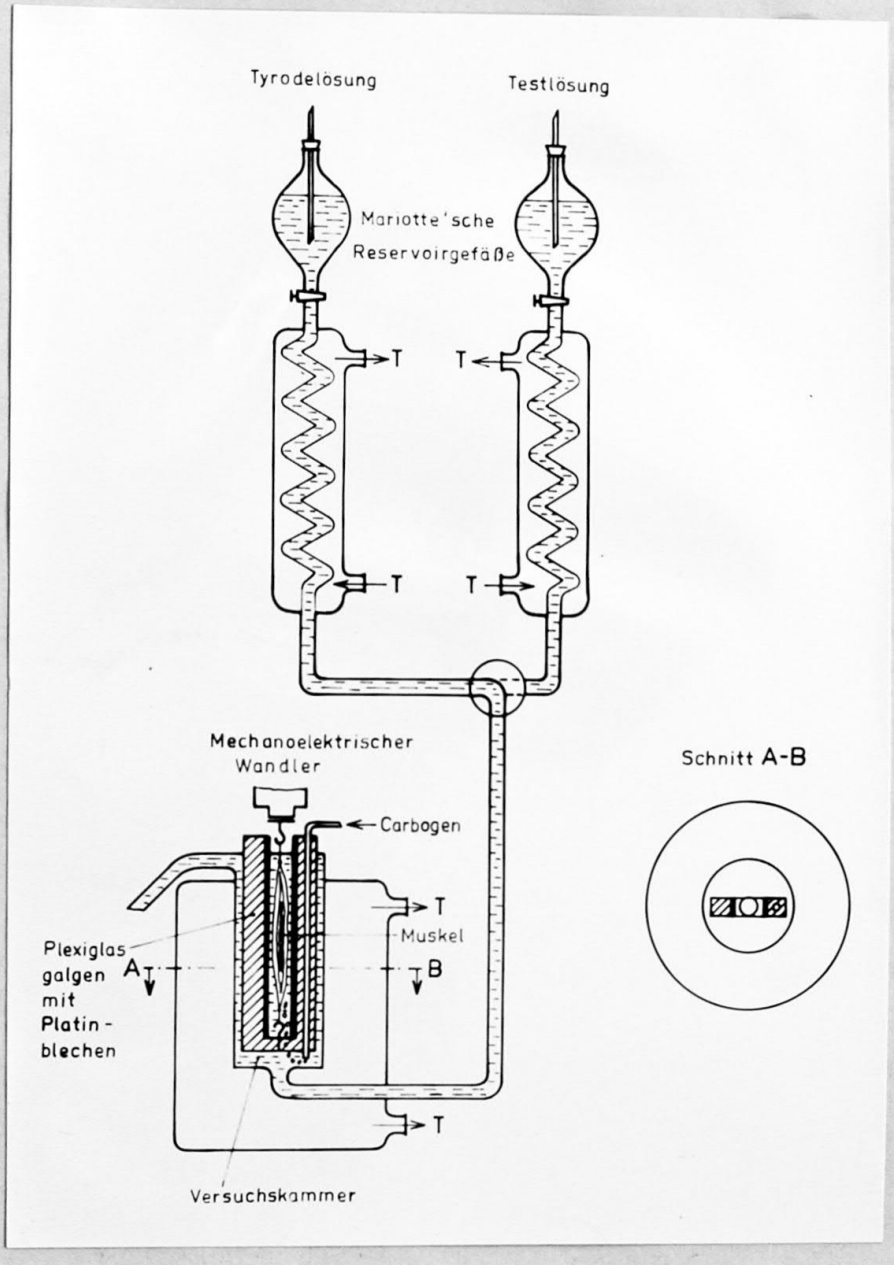


Abb. 4: Versuchsapparatur (Längsschnitt - schematisch), dargestellt ist die Anordnung der Reizelektroden und die Halterung des Muskels in der Versuchskammer sowie die Versorgung des Muskels mit einer thermostasierten Nährlösung (T = Anschlußstutzen für Thermostaten), die von Carbogen durchperlt wurde.
Unten rechts: Horizontalschnitt durch die Versuchskammer.

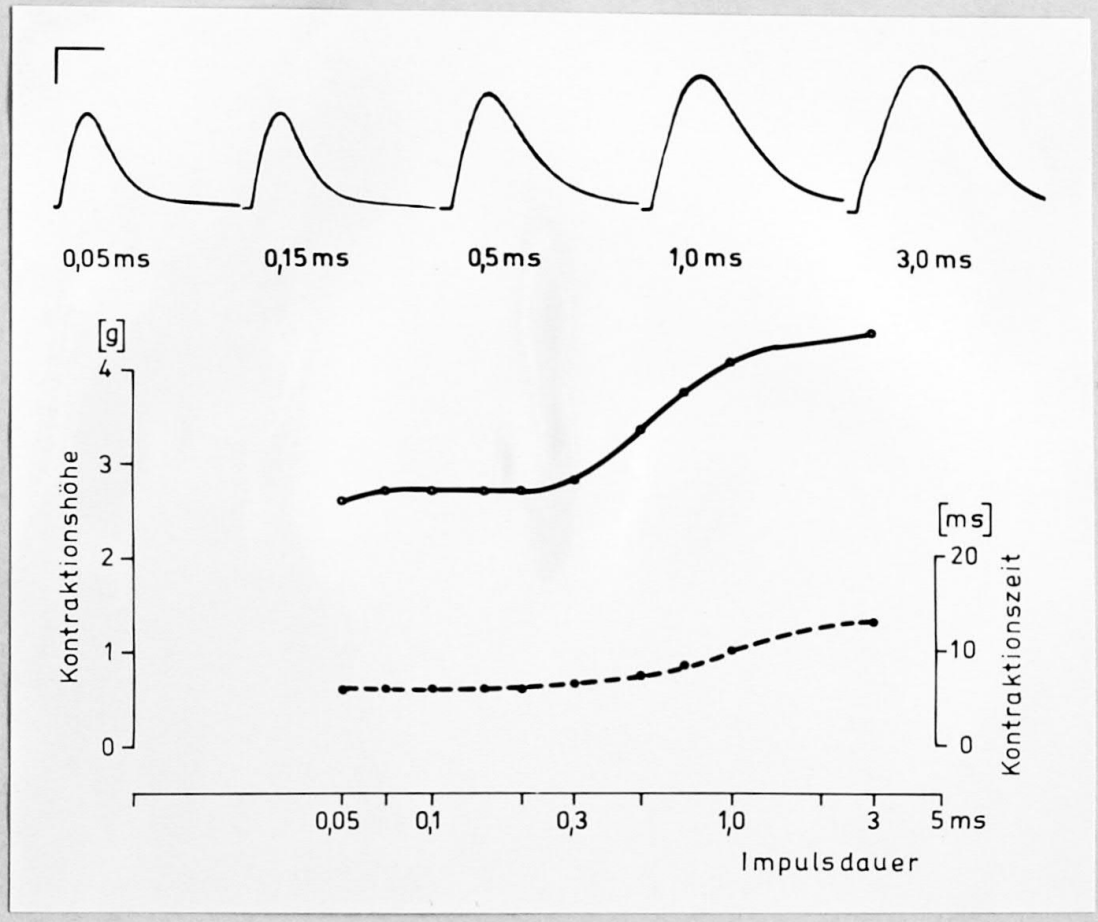


Abb. 5: M. obliquus inferior, Kaninchen, direkte all-over-stimulation in vitro, Temperatur 35°C, Reizintensität 25 V und 0,8 A/cm^2 appliziert als Rechteckimpuls über zwei Platinblechelektroden mit einem Abstand von 10 mm

oben: Originalregistrierungen der mechanischen Antworten bei unterschiedlicher Dauer des Reizimpulses (Kalibrierung 1 g, 10 ms)

unten: Abhängigkeit der isometrisch registrierten Kontraktionshöhe (____) und der Kontraktionszeit (- - -) von der Reizdauer.

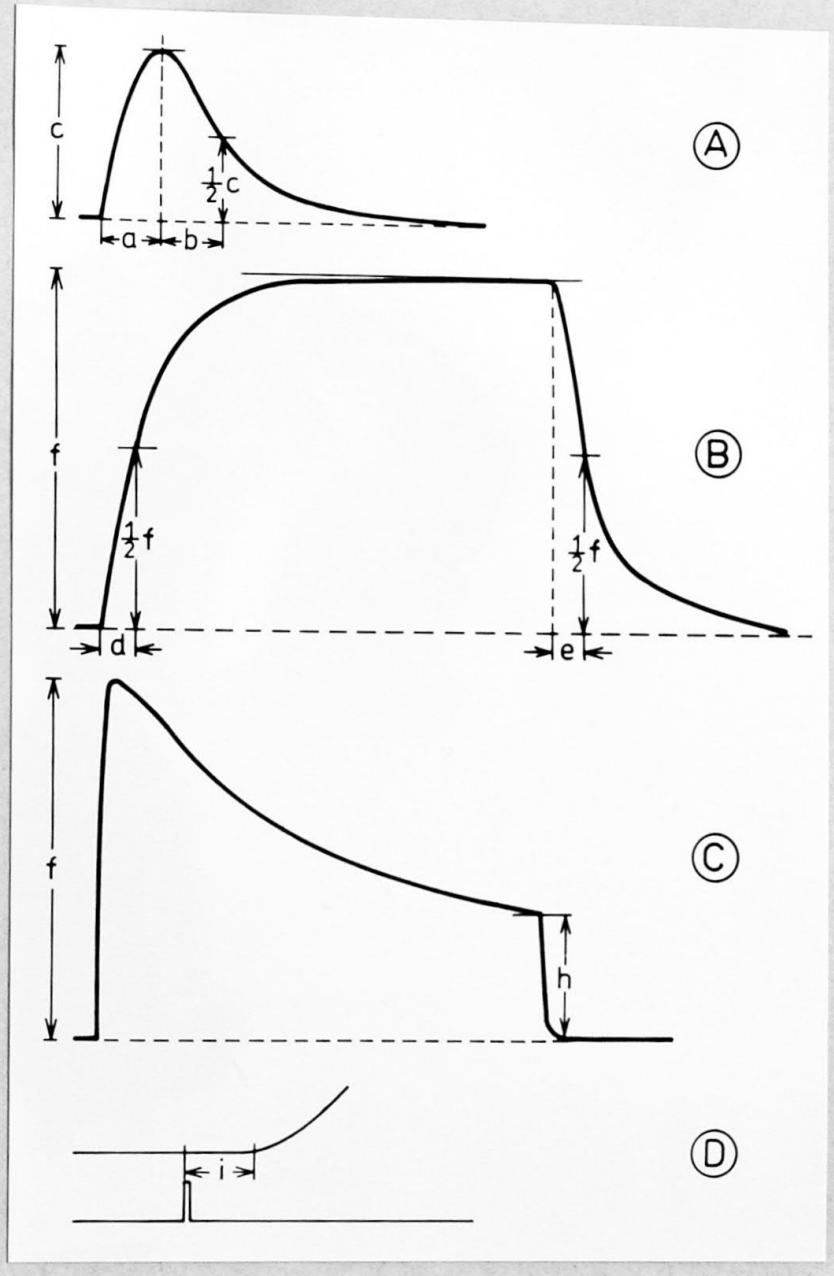


Abb. 6: Bestimmung der mechanischen Parameter der untersuchten Muskeln

A: Auswertung von Einzelzuckungen; a = Kontraktionszeit, b = Halberschlaffungszeit, c = isometrische Maximalspannung der Einzelzuckung

B: Auswertung glatter Tetani: d = Tetanus-Halbanstiegszeit, e = Tetanus-Halbabfallzeit, f = isometrische Maximalspannung des vollständigen Tetanus

C: Bestimmung der Ermüdbarkeit: h = Restspannung nach 5 s anhaltendem vollständigen Tetanus

D: Bestimmung der Latenzzeit: i = Zeit vom Beginn des Reizimpulses bis zum Beginn der Kontraktion.

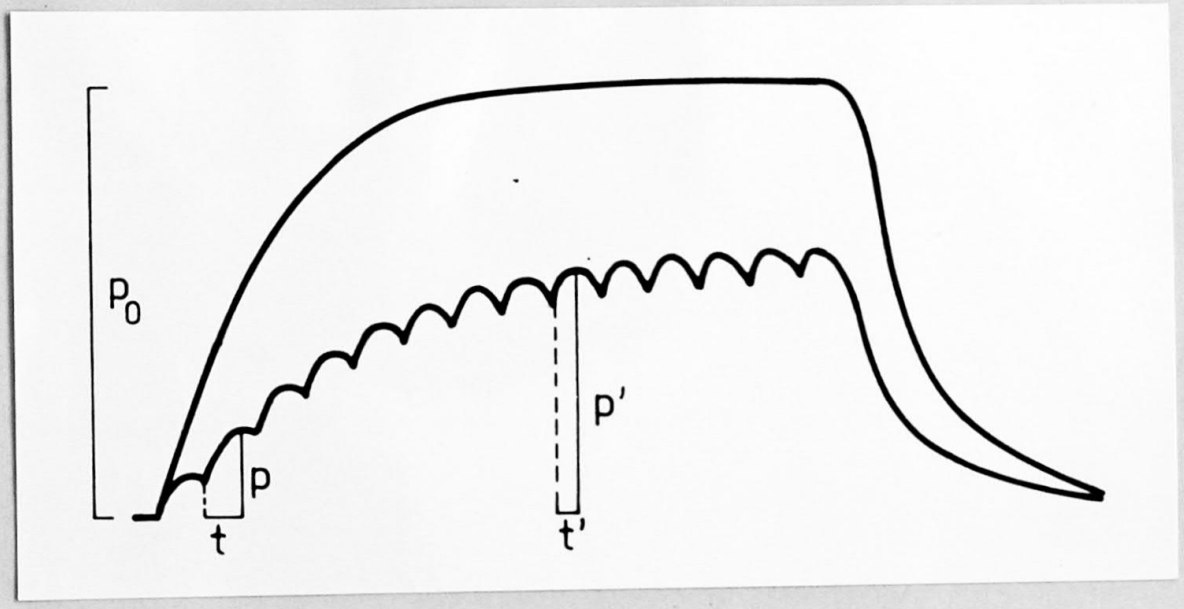
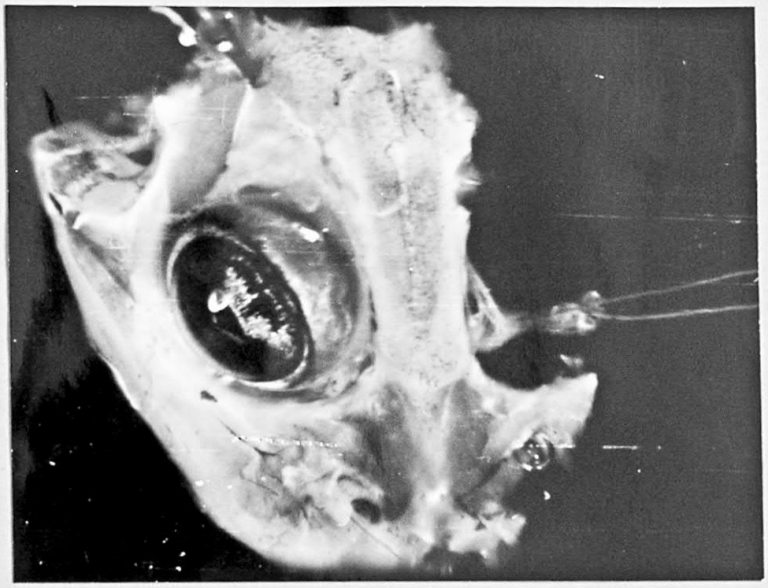


Abb. 7: Bestimmung der Rückflanke des "active state" aus unvollständigen Tetani. Die Gipfel der Oszillationen (p und p') wurden gemessen und dargestellt als prozentualer Anteil der Spannung im vollständigen Tetanus (p_o) in Abhängigkeit von der Anstiegszeit (t und t') zu diesen Oszillationen.



a)

b)

Abb. 8: Fertiges Präparat des M. obliquus superior des Frosches

a) Übersicht (3x)

b) Ausschnitt: Muskel und eintretender Nerv, beachte den Ursprung des Muskels von der medialen Orbitawand (8x)

Abb. 9: Denervation des M. obliquus inferior des Kaninchens
Die Beschreibung der einzelnen Schnitte (a - f)
erfolgt im Text.

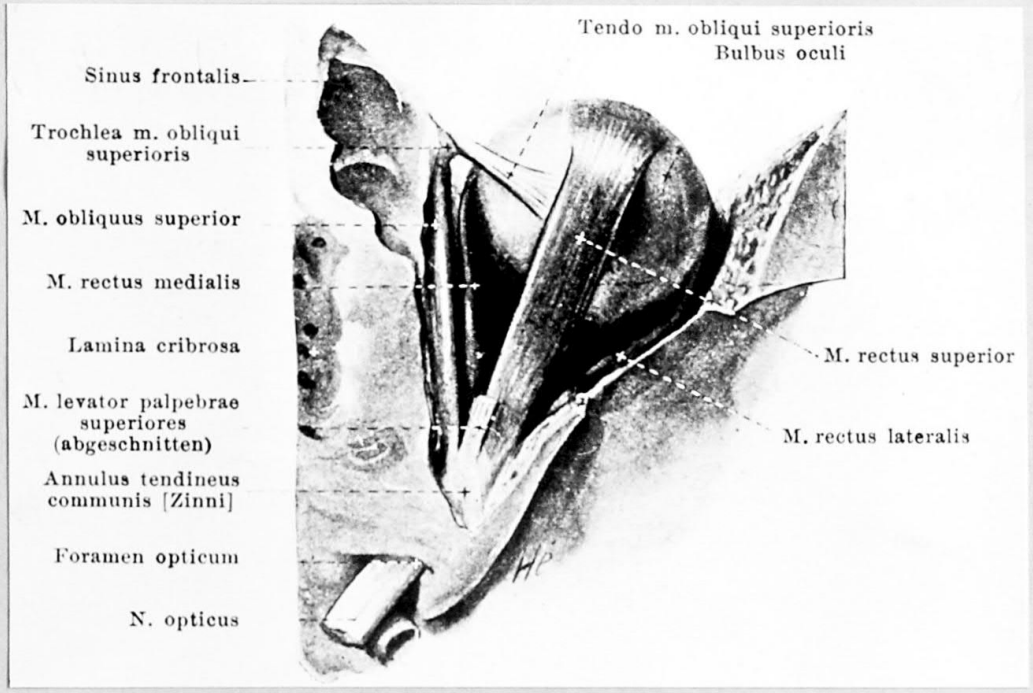


Abb. 10: Die Augenmuskeln des Menschen von oben
(aus SPALTEHOLZ)
Beachte den Verlauf des M. obliquus superior
beim Säugetier im Vergleich zu niederen Tieren
(Frosch in Abb. 8).

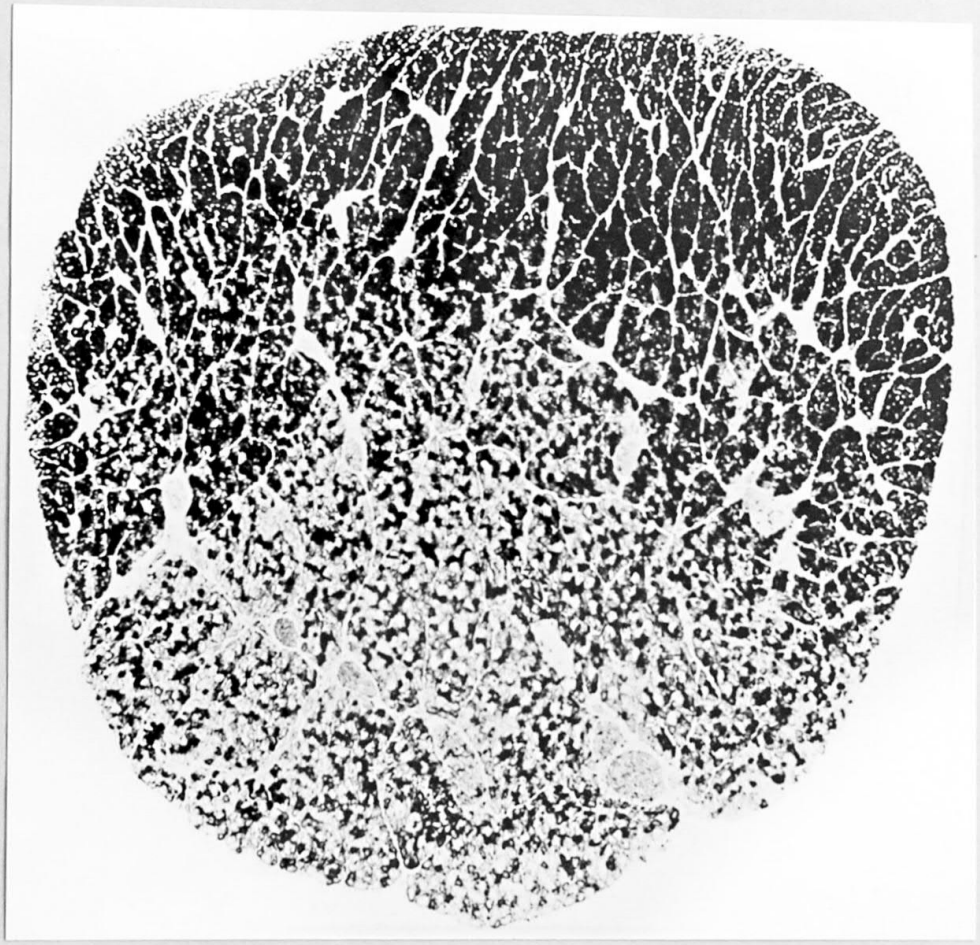


Abb. 11: Katze, M. rectus superior, 35 x, Topik der ß-BDH, Querschnitt aus dem mittleren Drittel des Muskels, Orbitalregion (halbmondförmig oben; aus ASMUSSEN et al., 1970).

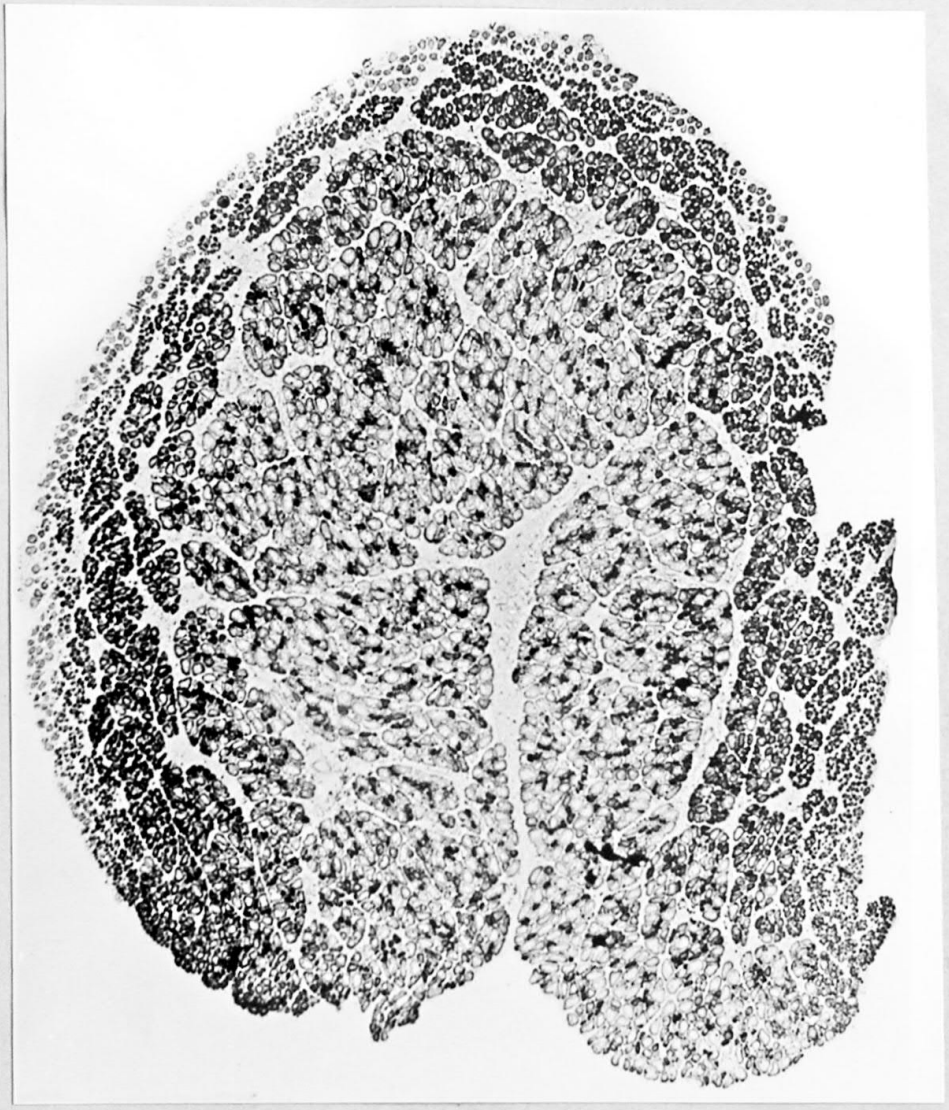


Abb. 12: Kaninchen, M. obliquus superior, 40 x, Topik der SDH, Querschnitt aus dem mittleren Drittel des Muskels, Orbitalregion (sichelförmig; aus ASMUSSEN et al., 1971).

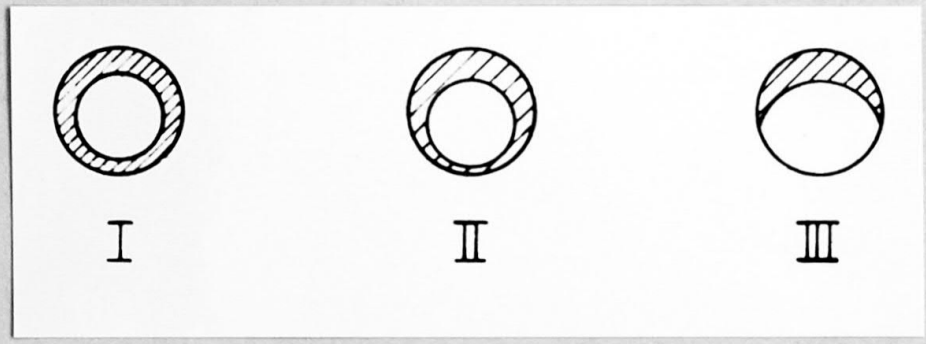


Abb. 13: Schematische Darstellung der Faserverteilung im M. obliquus superior der Katze, Orbitalregion schraffiert
I = distales Drittel, II = mittleres Drittel, III = proximales Drittel

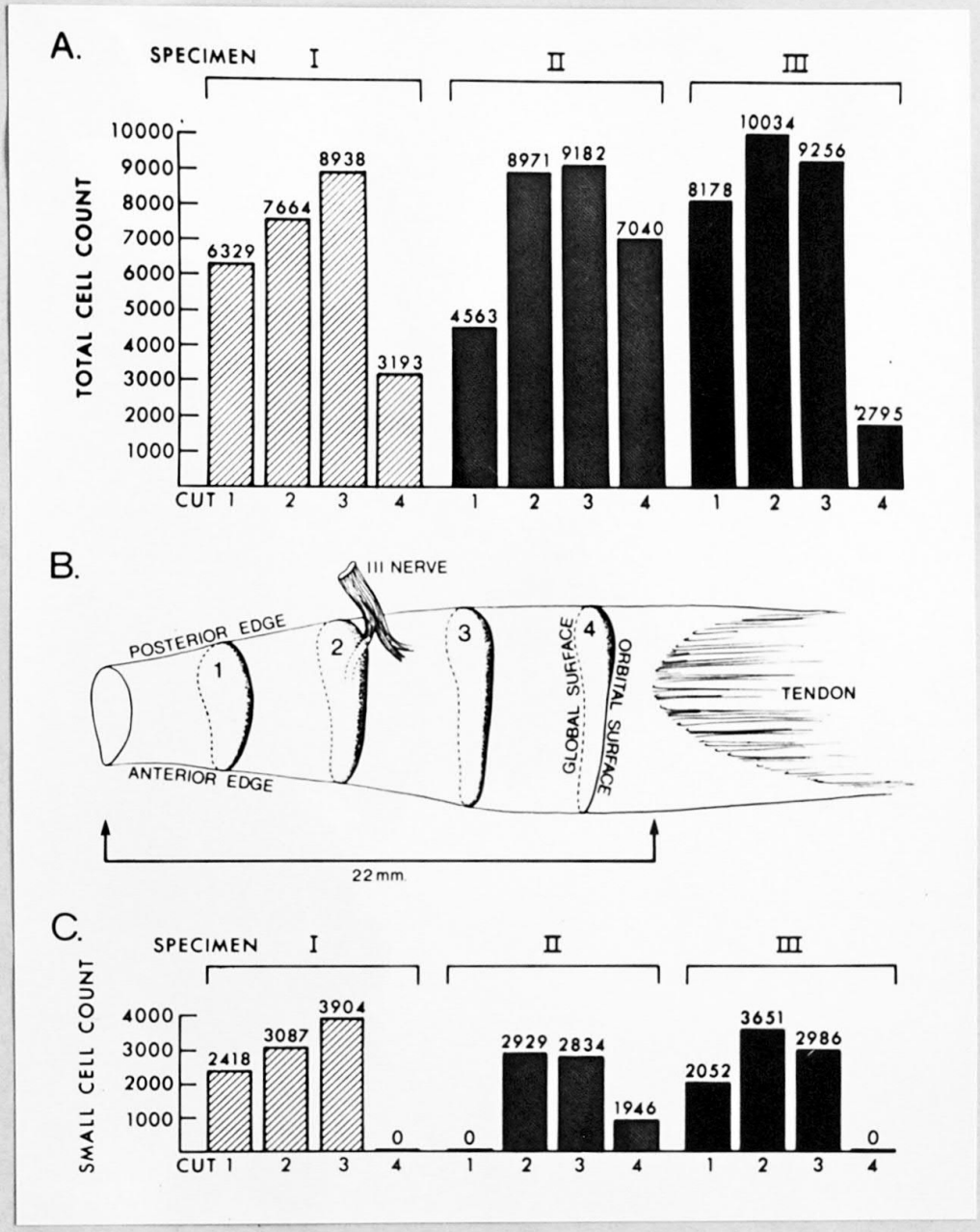


Abb. 14: A: Gesamtzahl der Muskelzellen in verschiedenen Schnittebenen (1, 2, 3, 4) im M. obliquus inferior von drei Katzen (I, II, III). In der Mitte des Muskels (Schnitt 2 und 3) sind die Zellzahlen am höchsten.

B: Schematische Darstellung der Sehnenverhältnisse, des Nerveneintrittspunktes sowie der Anordnung der Orbital- und Globalregion in vier Schnittebenen durch den M. obliquus inferior der Katze.

C: Anzahl der Muskelzellen der Orbitalregion (sonst wie A) unmittelbar am Ursprung und am Ansatz des Muskels fehlen die dünnen Zellen der Orbitalregion.

(aus ALVARADO und HORN, 1975)

Abb. 15: Katze, M. rectus lateralis, ATPase, pH 9,4. Nach Formolfixierung Darstellung der Kapillaren, Übersicht 30 x, Querschnitt durch die proximale Muskelhälfte, stärker kapillarisierte Orbitalregion oben.
(aus ASMUSSEN et al., 1971)

Abb. 16: Kaninchen - zwei Einzelfasern aus dem M. rectus superior, Darstellung der neuromuskulären Kontaktstellen durch Nachweis der ACh-Esterase
1) Faser mit fokaler Innervation (Endplatte - Pfeil)
2) Faser mit multipler Innervation (Endtrauben - Pfeile)

(aus CHENG-MINODA et al., 1966)

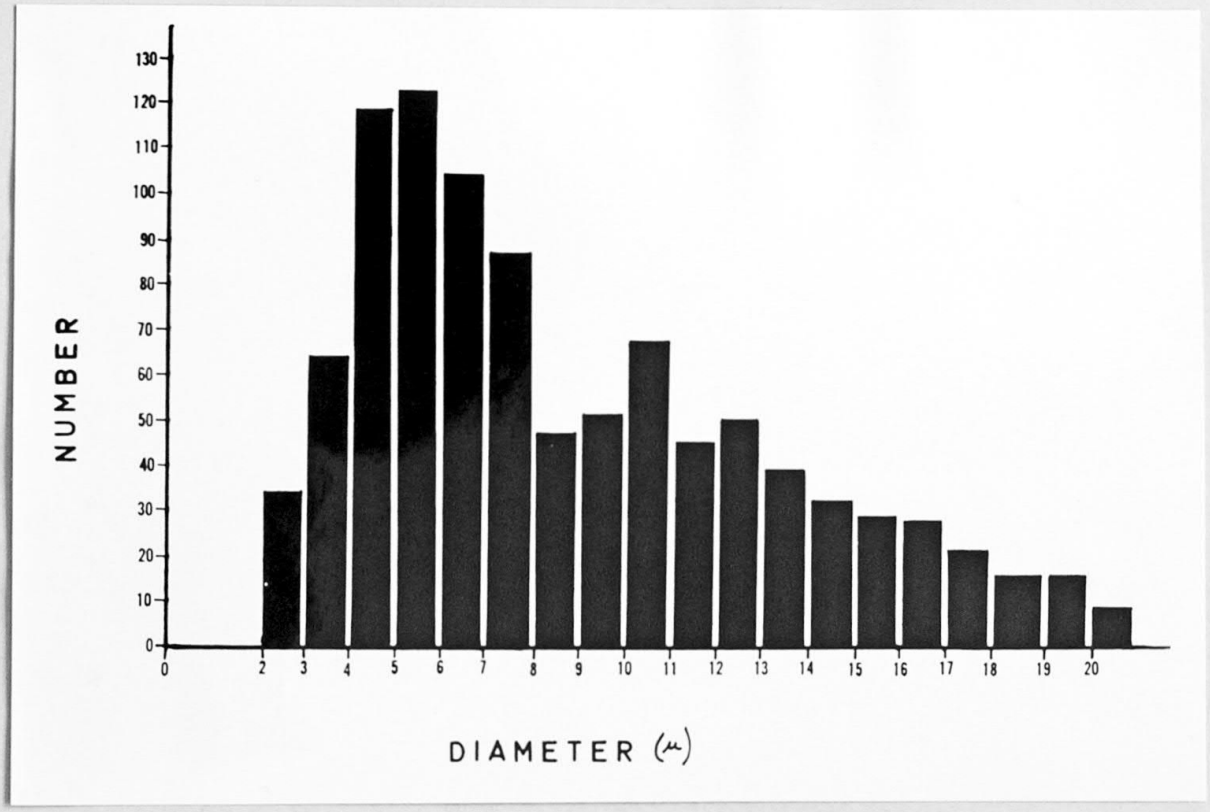


Abb. 17: Katze, N. trochlearis, Häufigkeitsverteilung der Durchmesser der markhaltigen Nervenfasern. (aus PILAR und HESS, 1966)

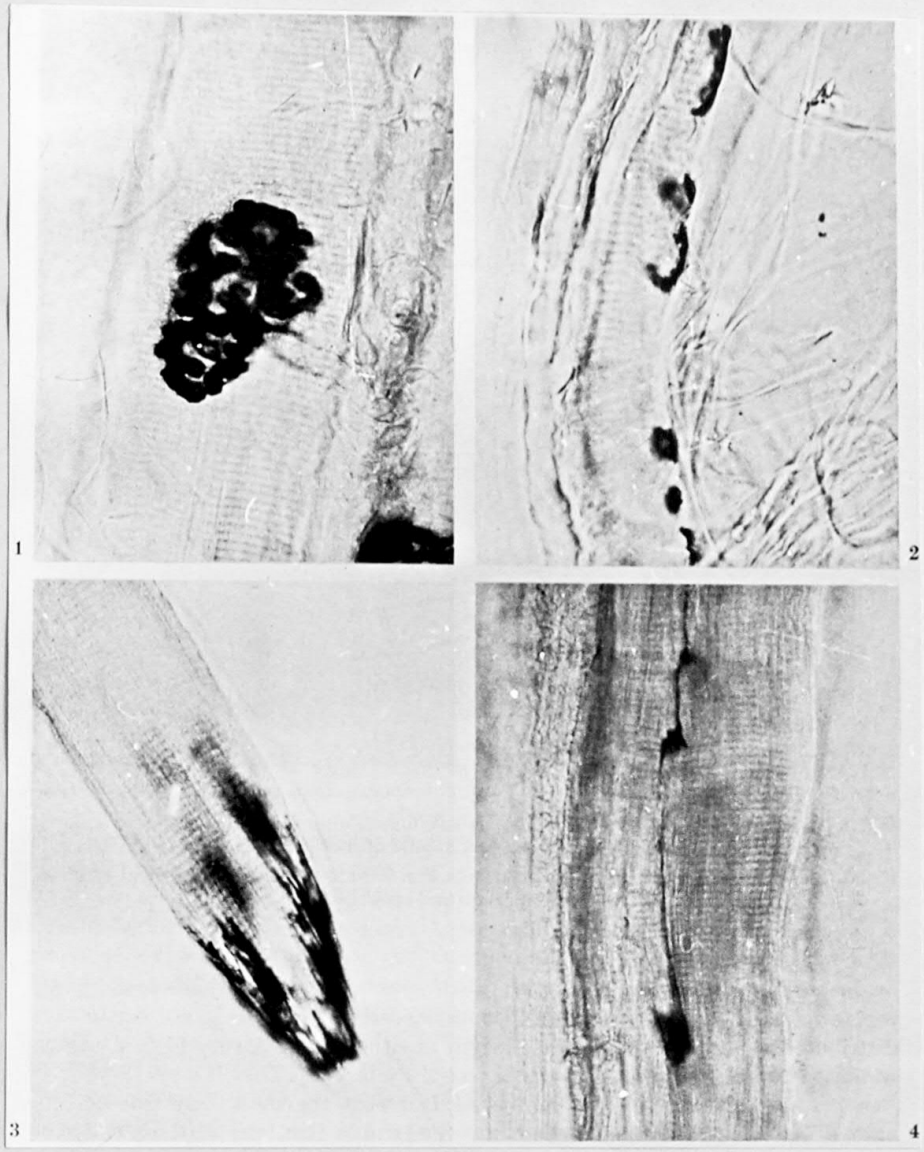


Abb. 18: AChE-esterasepositive Strukturen im
M. rectus lateralis der Katze, 300 x

1. große motorische Endplatte einer fokal innervierten Muskelfaser
2. Endtrauben auf einer multipel innervierten Muskelfaser
3. Muskelsehnenübergang einer fokal innervierten Muskelfaser
4. Myo-myonale Verbindungen zwischen zwei Muskelfasern aus der Globalregion

(aus MAYR et al., 1975)

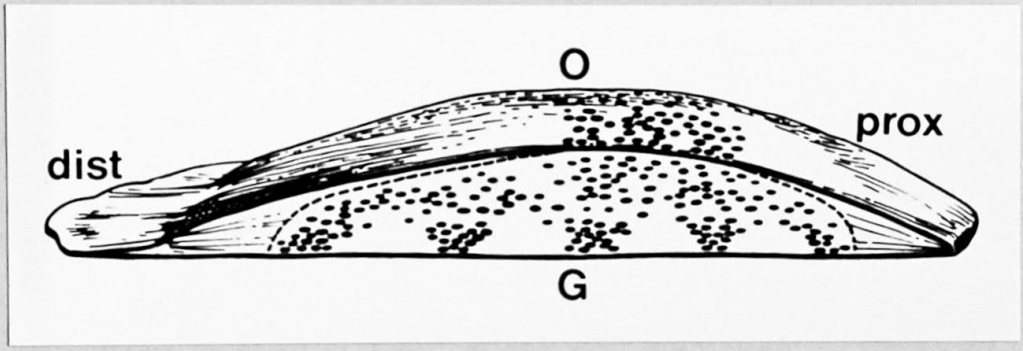


Abb. 19: Schematische Darstellung der Verteilung der motorischen Endplatten in der Orbital- (O) und der Globalregion (G) der Augenmuskeln der Katze; prox. = proximales , dist. = distales Muskelende
(aus MAYR et al., 1975)

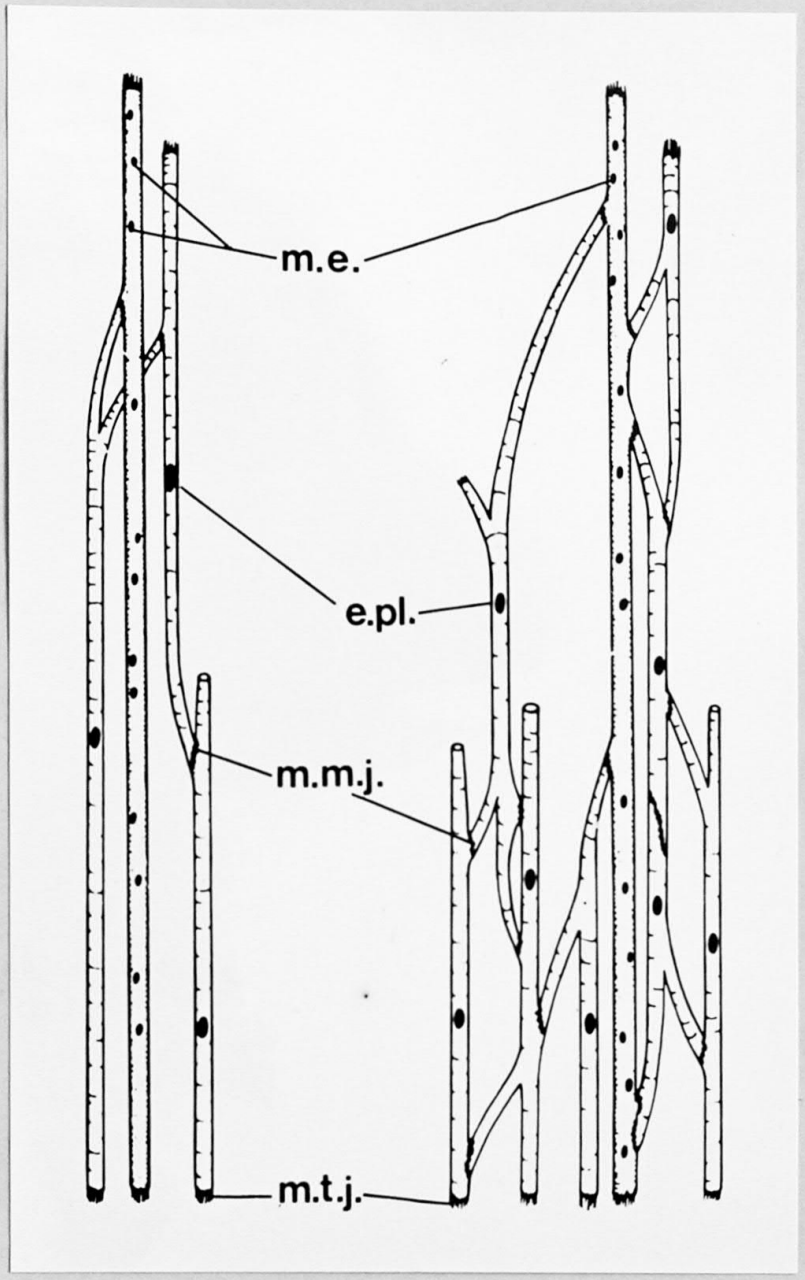


Abb. 20: Zwei Faserbündelpräparate aus der Globalregion vom Augenmuskel der Katze
m.e. = multiple Endigungen, e.pl. = Endplatten fokal innervierter Fasern, m.m.j. = Myo-myonale Verbindungen, m.t.j. = Muskelsehnenübergang.
(aus MAYR et al., 1975)

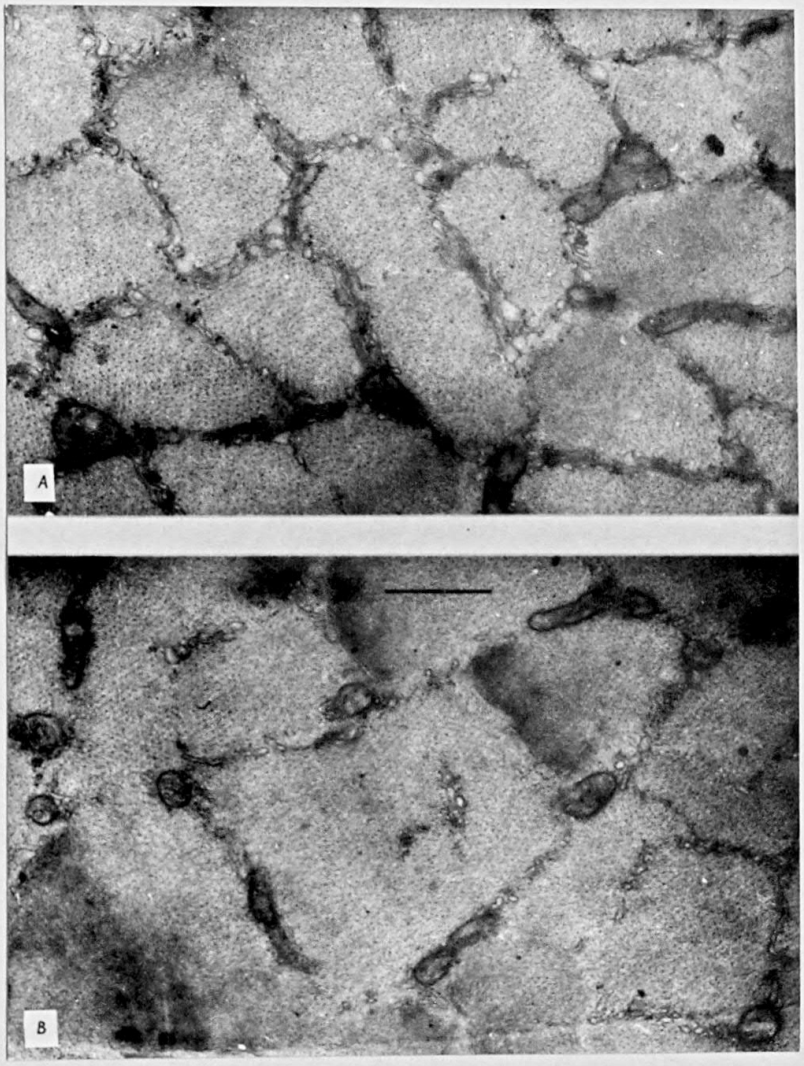


Abb. 21: Katze, M. obliquus superior, Querschnitte durch Muskelfasern, Kalibrierung = 1 µm (aus HESS und PILAR, 1963)

A: Fibrillenstruktur: alle Myofibrillen voneinander durch sarkoplasmatisches Retikulum getrennt

B: Felderstruktur: Myofibrillen größer und konfluierend, nicht vollständig voneinander durch sarkoplasmatisches Retikulum getrennt.

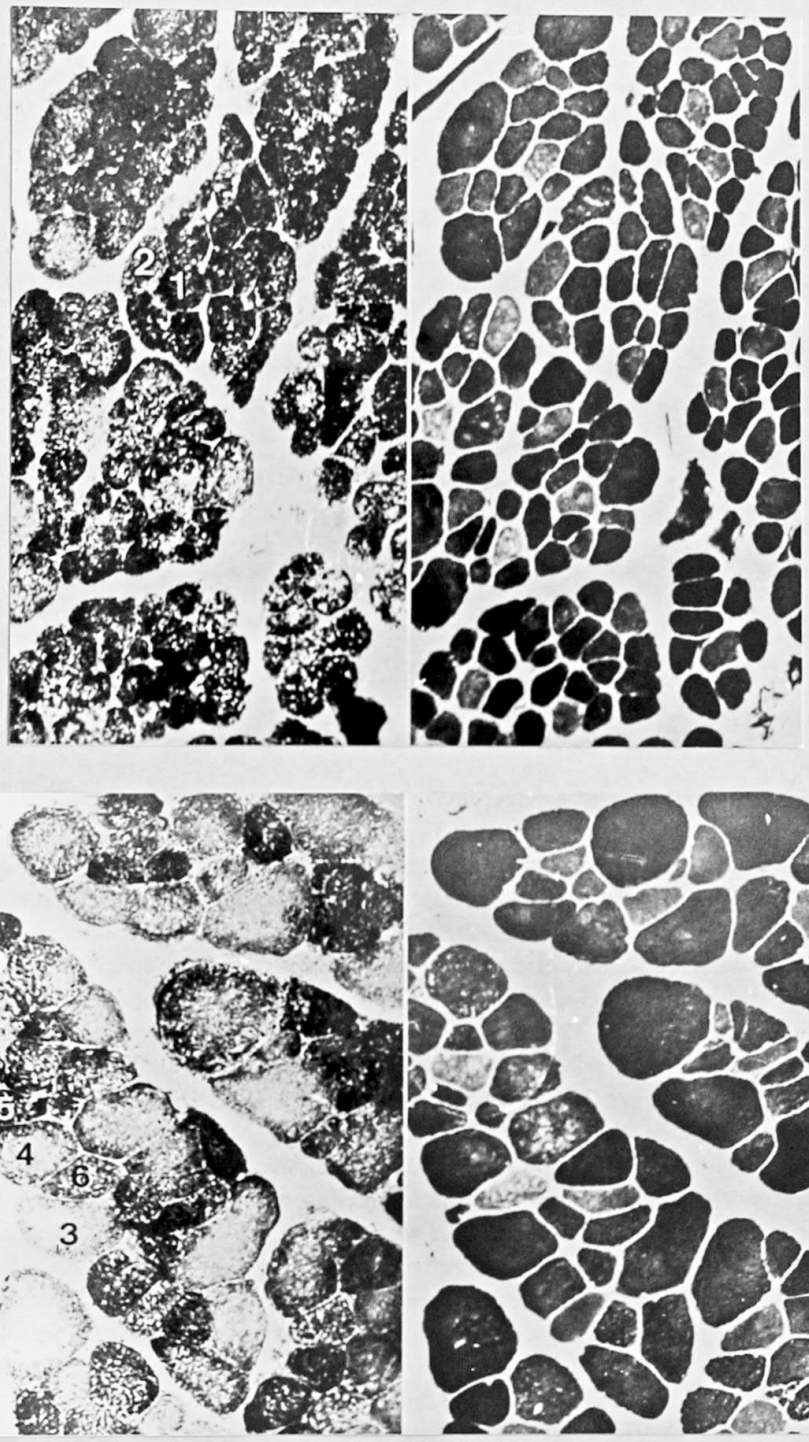


Abb. 22: Kaninchen ♂, 2,8 kg; M. obliquus inferior (links); konsekutive Serienschnitte, a, b = Orbitalregion; c, d = Globalregion; 230 x
a, c = Topik der SDH; b, d = Topik der ATPase, pH 9,4. In der Orbitalregion sind zwei, in der Globalregion vier verschiedene Muskelfasertypen zu differenzieren (aus ASMUSSEN und KIESSLING, 1976)

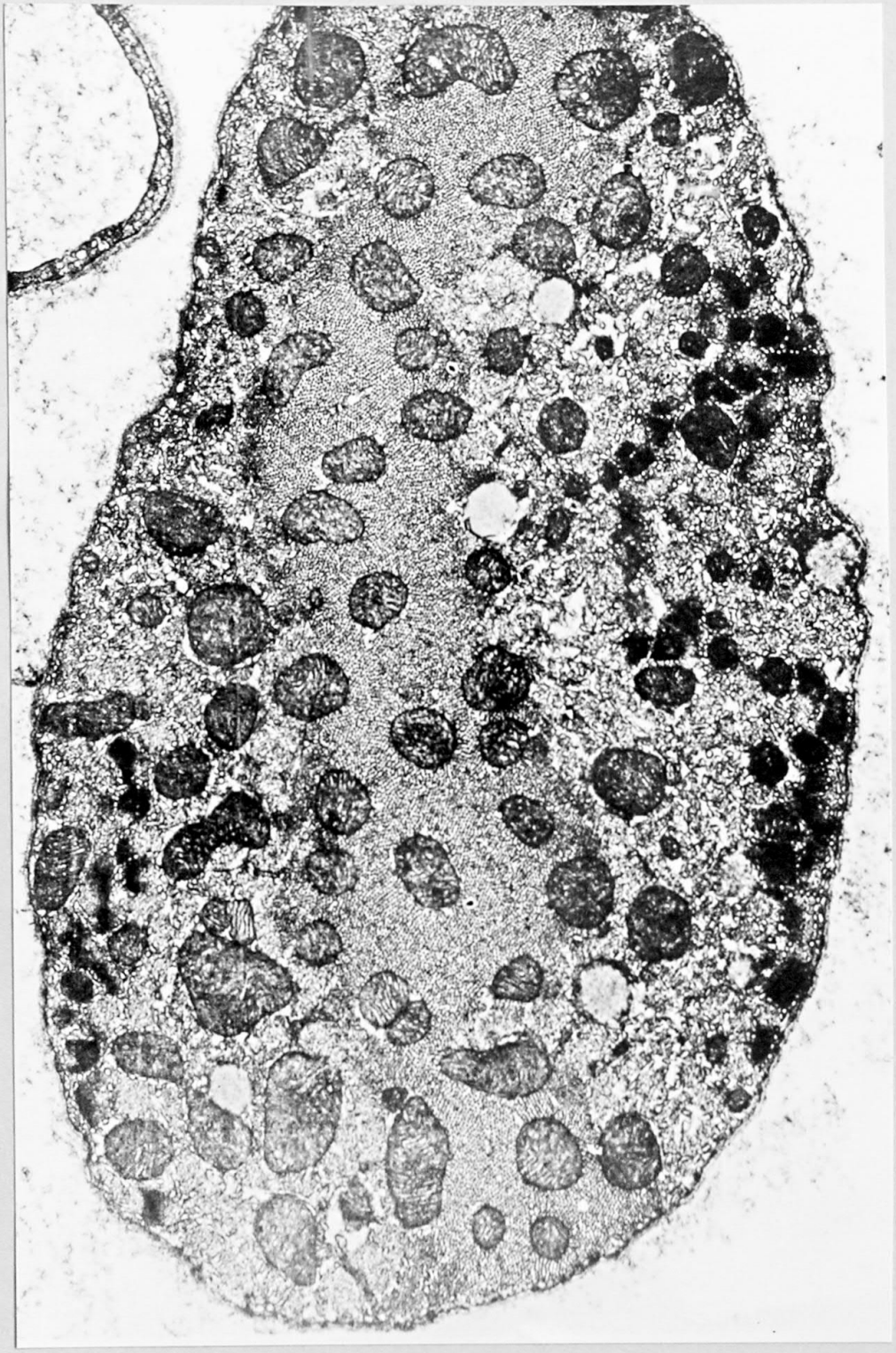


Abb. 23: Querschnitt durch eine phasische Muskelfaser aus der Orbitalregion (Katze, M. obliquus inferior), 15700 x, gut getrennte Myofibrillen, viel Mitochondrien und Fettvakuolen.
(aus ALVARADO und HORN, 1975)

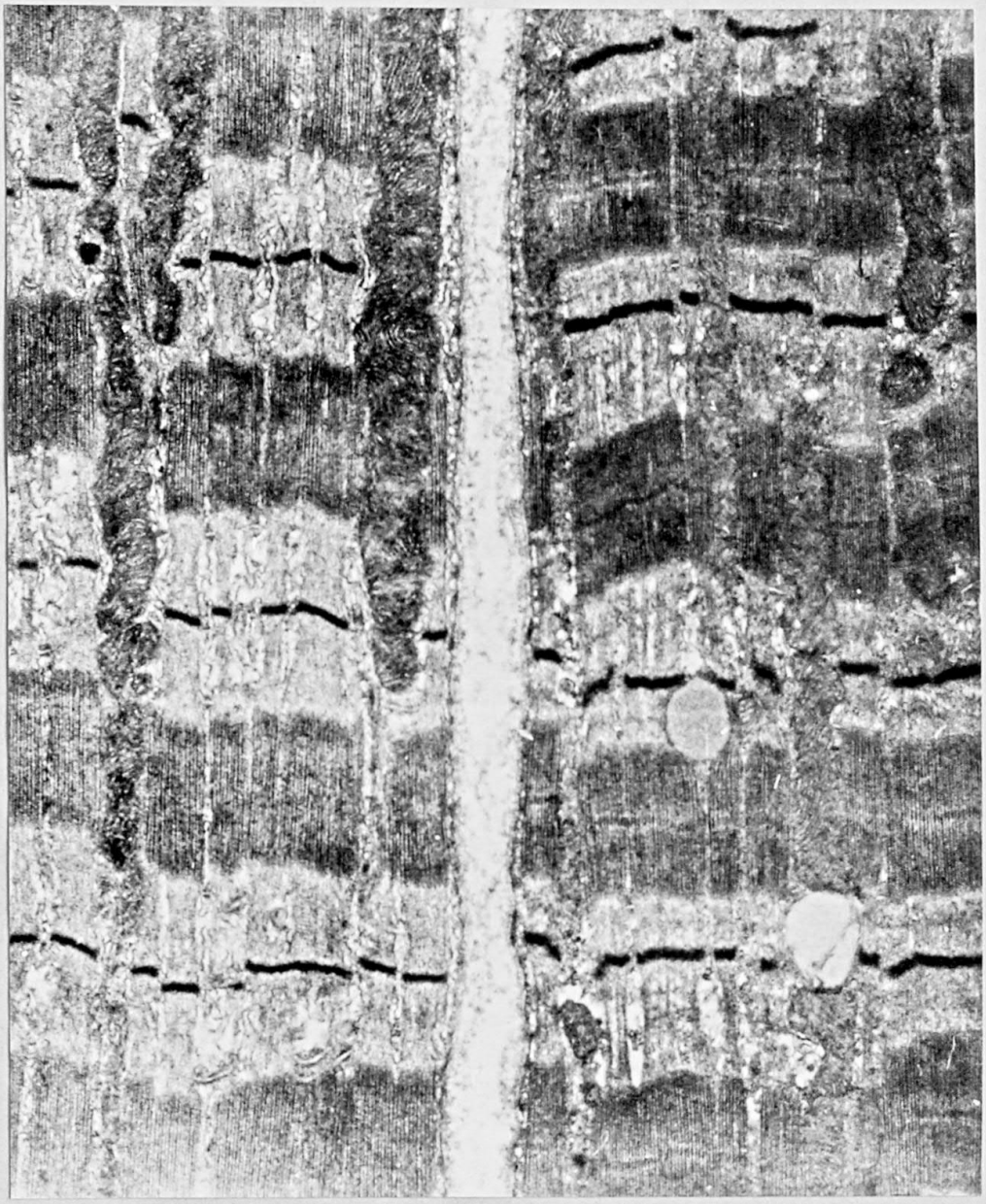


Abb. 24: Längsschnitt durch zwei Fasern aus der Orbitalregion (Katze, M. obliquus inferior), 12500 x

links: phasische Muskelfaser; gut entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum mit Triaden, schmale Z-Linie

rechts: tonische Muskelfaser; besonders im Bereich des A-Bandes schlecht getrennte Myofibrillen, wenig entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum, breite Z-Linie.

Beide Fasern unterscheiden sich kaum im Gehalt an Mitochondrien und Fettröpfchen (vgl. Abb. 23 und 25)

(aus ALVARADO und HORN, 1975)

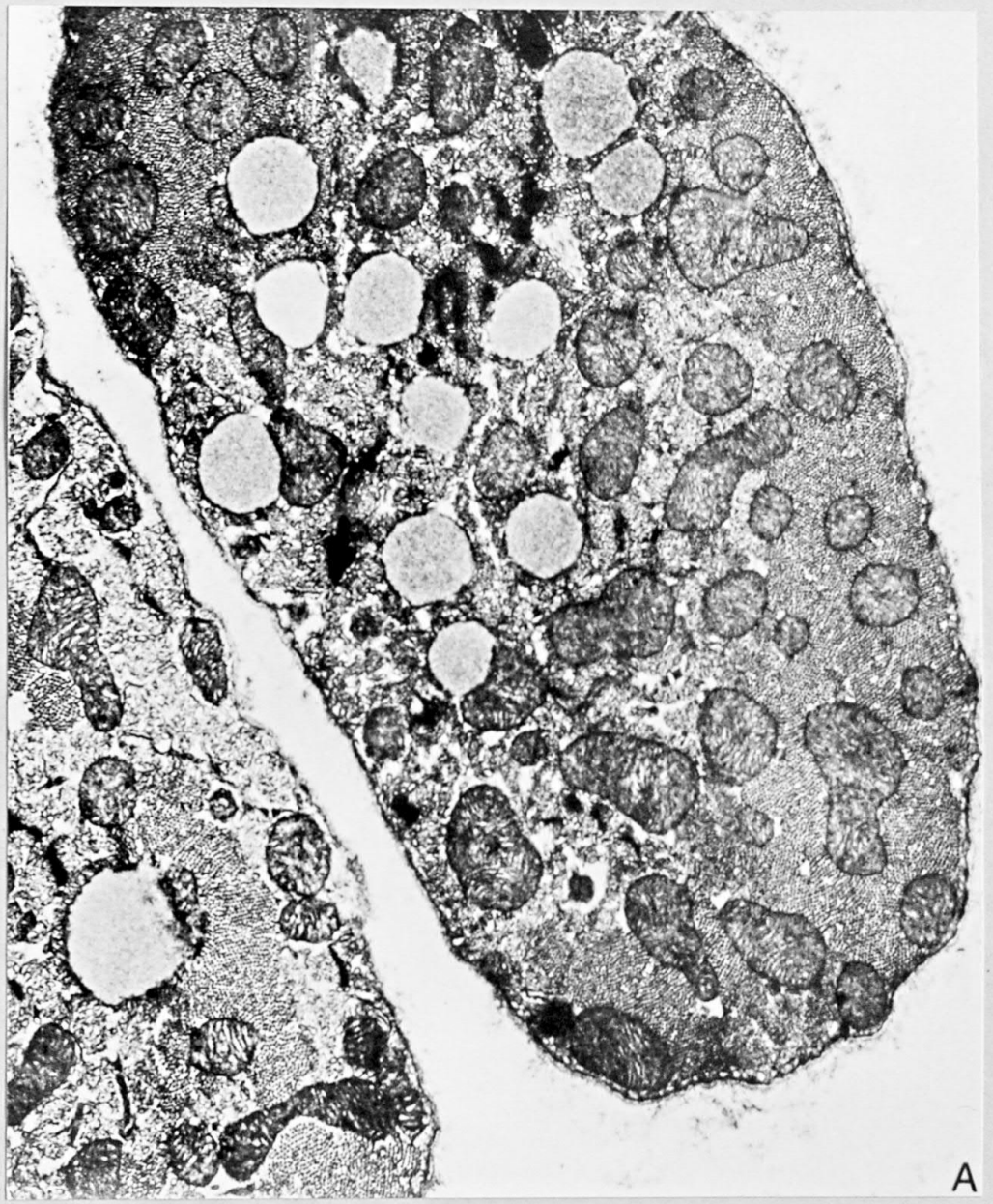


Abb. 25: Querschnitt durch eine tonische Muskelfaser aus der Orbitalregion (Katze, M. obliquus inferior), 15000 x. Im Querschnitt unterscheidet sich diese Faser kaum von einer phasischen (vgl. Abb. 23), nur die Trennung der Myofibrillen durch das sarkoplasmatische Retikulum ist schlechter.
(aus ALVARADO und HORN, 1975)

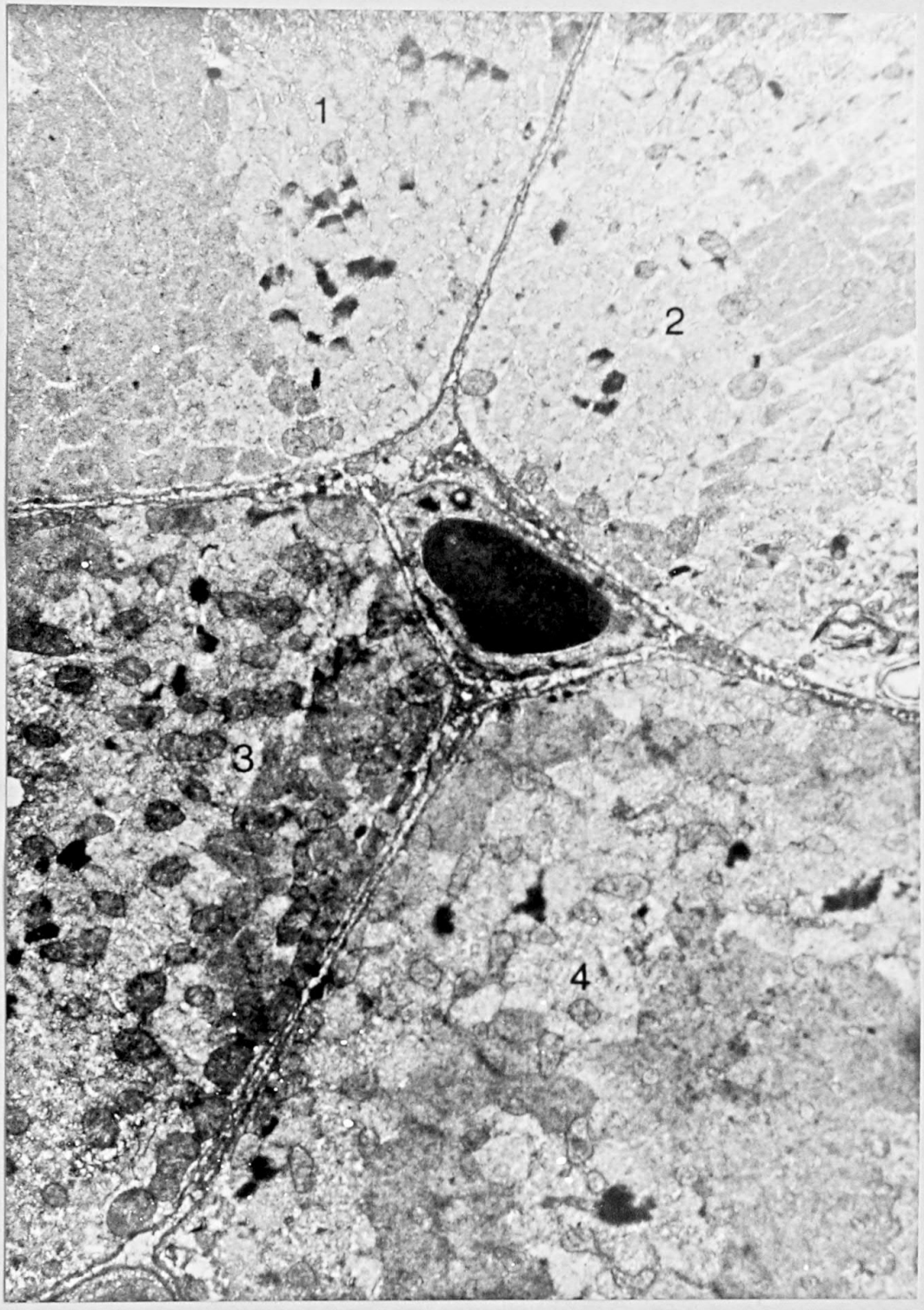


Abb. 26: Querschnitt durch Muskelfasern der Globalregion (Katze, M. obliquus inferior), angeschnitten sind vier Fasern, in der Mitte eine Kapillare, 12400 x

1 = phasische Faser (Typ 3): sehr gut getrennte Myofibrillen, einige kleine Mitochondrien

2 = phasische Faser (Typ 4): sehr gut getrennte Myofibrillen, mehr Mitochondrien

3 = phasische Faser (Typ 5): gut getrennte Myofibrillen, viele und große Mitochondrien

4 = tonische Faser (Typ 6): schlecht getrennte Myofibrillen, kleine Mitochondrien.

(aus ALVARADO und HORN, 1975)

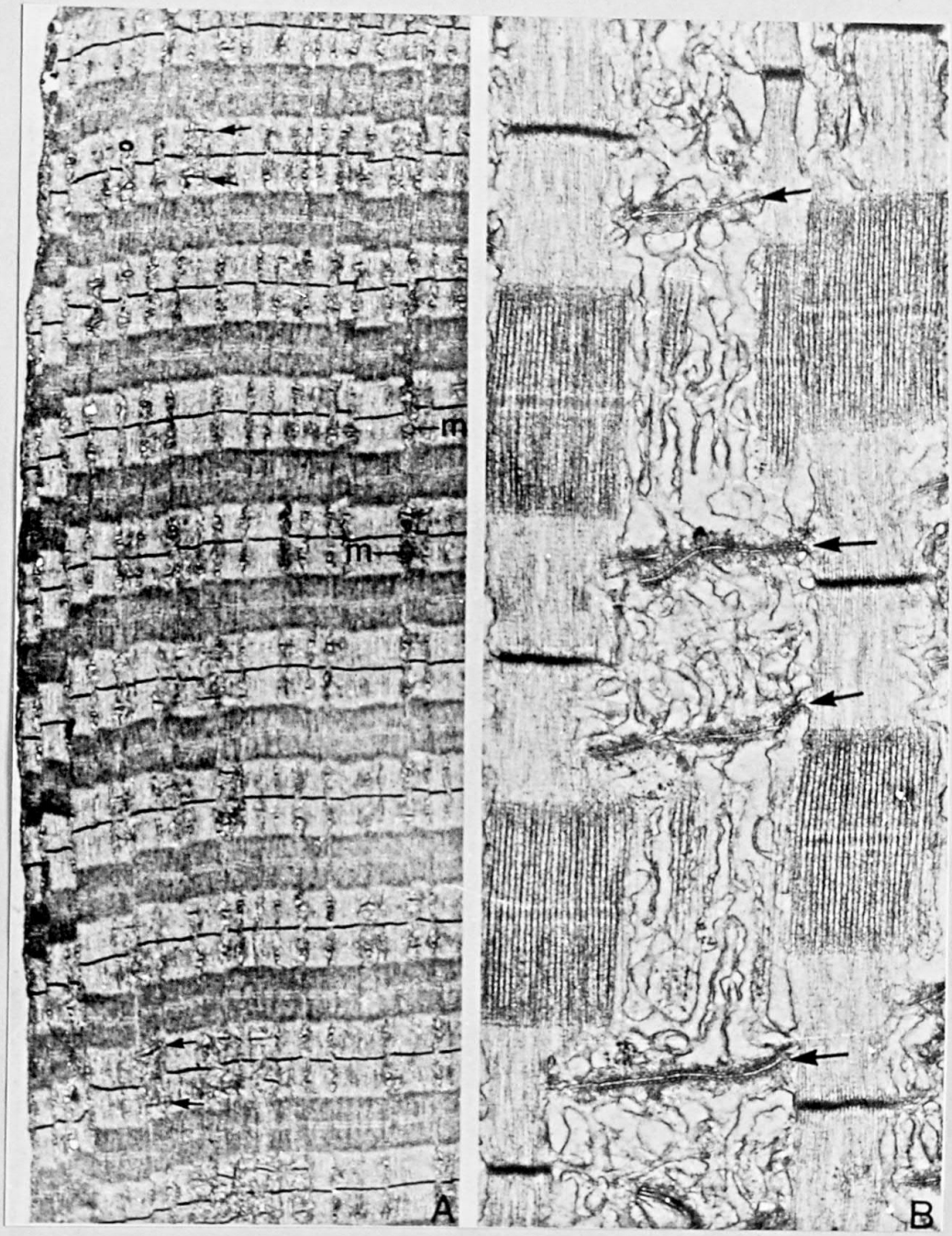


Abb. 27: Längsschnitte durch eine phasische Muskelfaser (Typ 3) aus der Globalregion (Katze, M. obliquus inferior).

links: Übersicht 11800 x, Myofibrillen durch sehr gut entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum getrennt, dünne Z-Linie, wenig Mitochondrien (m), regelmäßig Triaden (Pfeile)

rechts: Detail 24000 x, übermäßige Ausbildung des sarkoplasmatischen Retikulums, Triaden (Pfeile)

(aus ALVARADO und HORN, 1975)

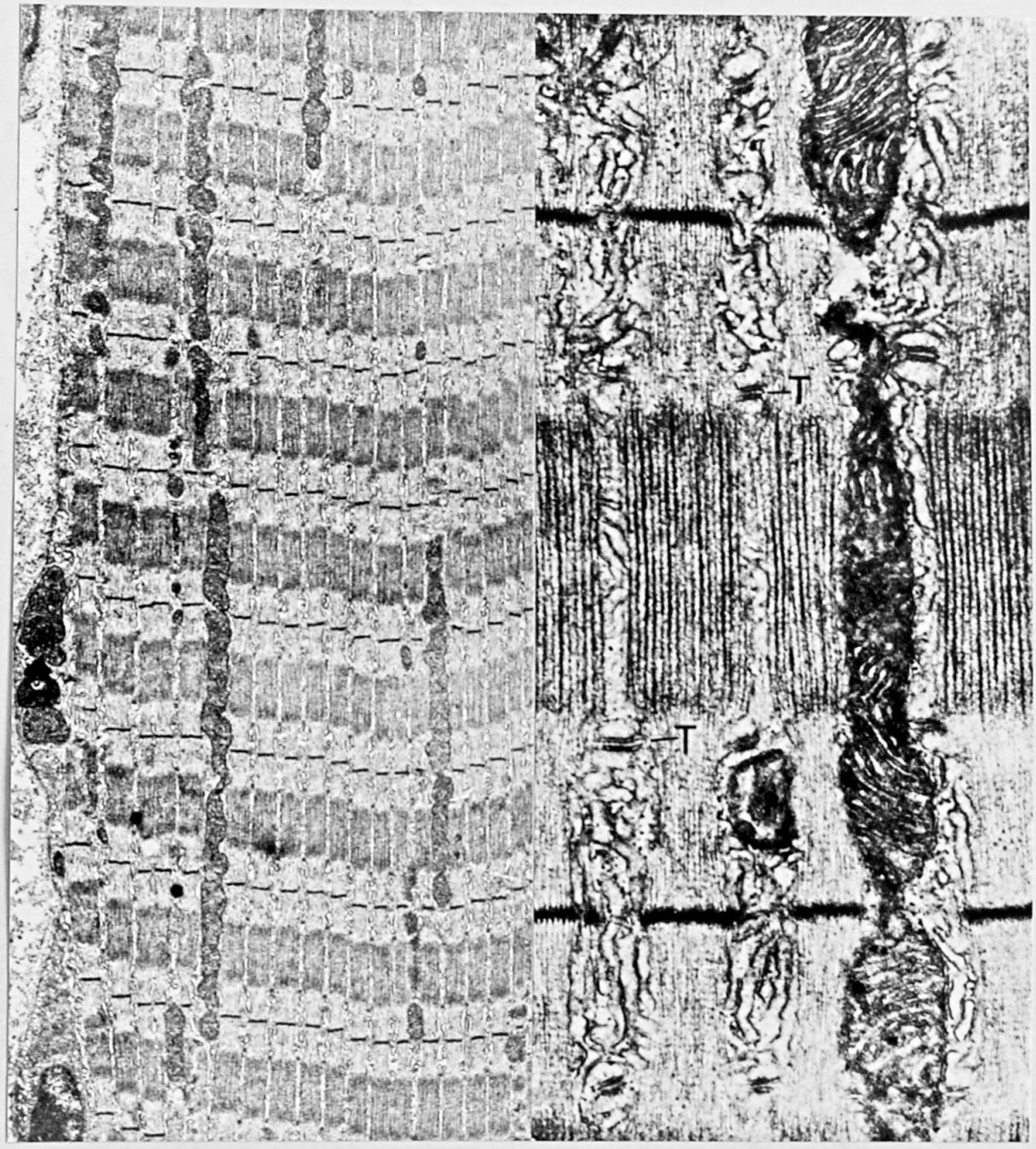


Abb. 28: Längsschnitte durch eine phasische Muskelfaser (Typ 4) aus der Globalregion (Katze, M. obliquus inferior), vgl. Abb. 27 und 29.

links: Übersicht 8000 x, Myofibrillen durch sehr gut entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum getrennt, dünne Z-Linie, Mitochondrien mäßig zahlreich, regelmäßig Triaden.

rechts: Detail, 26000 x, sehr gute Ausbildung des sarkoplasmatischen Retikulums, Triaden (T).

(aus ALVARADO und HORN, 1975)

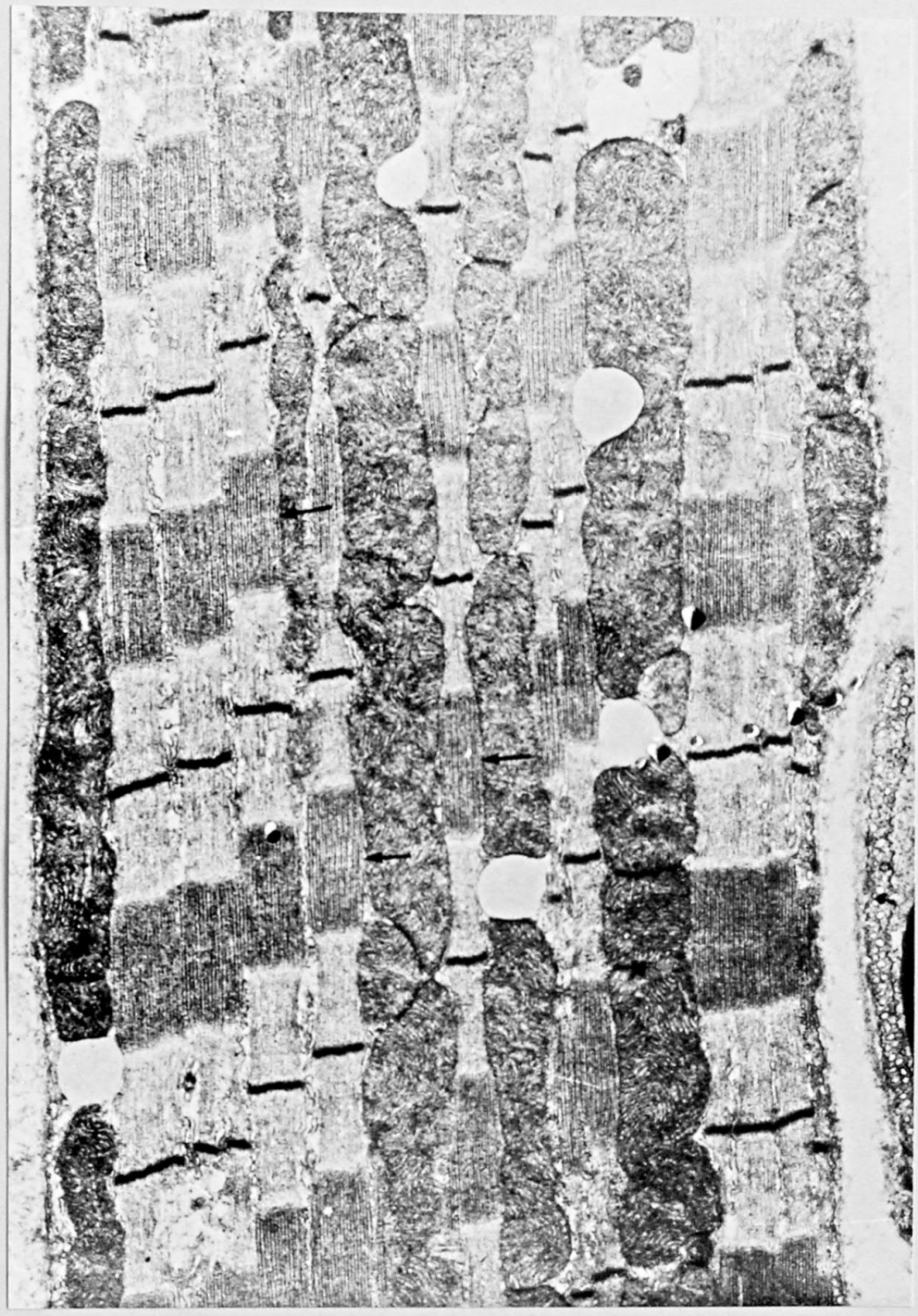


Abb. 29: Längsschnitt durch eine phasische Muskelfaser (Typ 5) aus der Globalregion (Katze, M. obliquus inferior), 13900 x
Myofibrillen durch gut entwickeltes sarkoplasmatisches Retikulum und große Mitochondriensäulen getrennt, mittelstarke Z-Linie, Lipidvakuolen, M-Linie (Pfeile).
(aus ALVARADO und HORN, 1975)

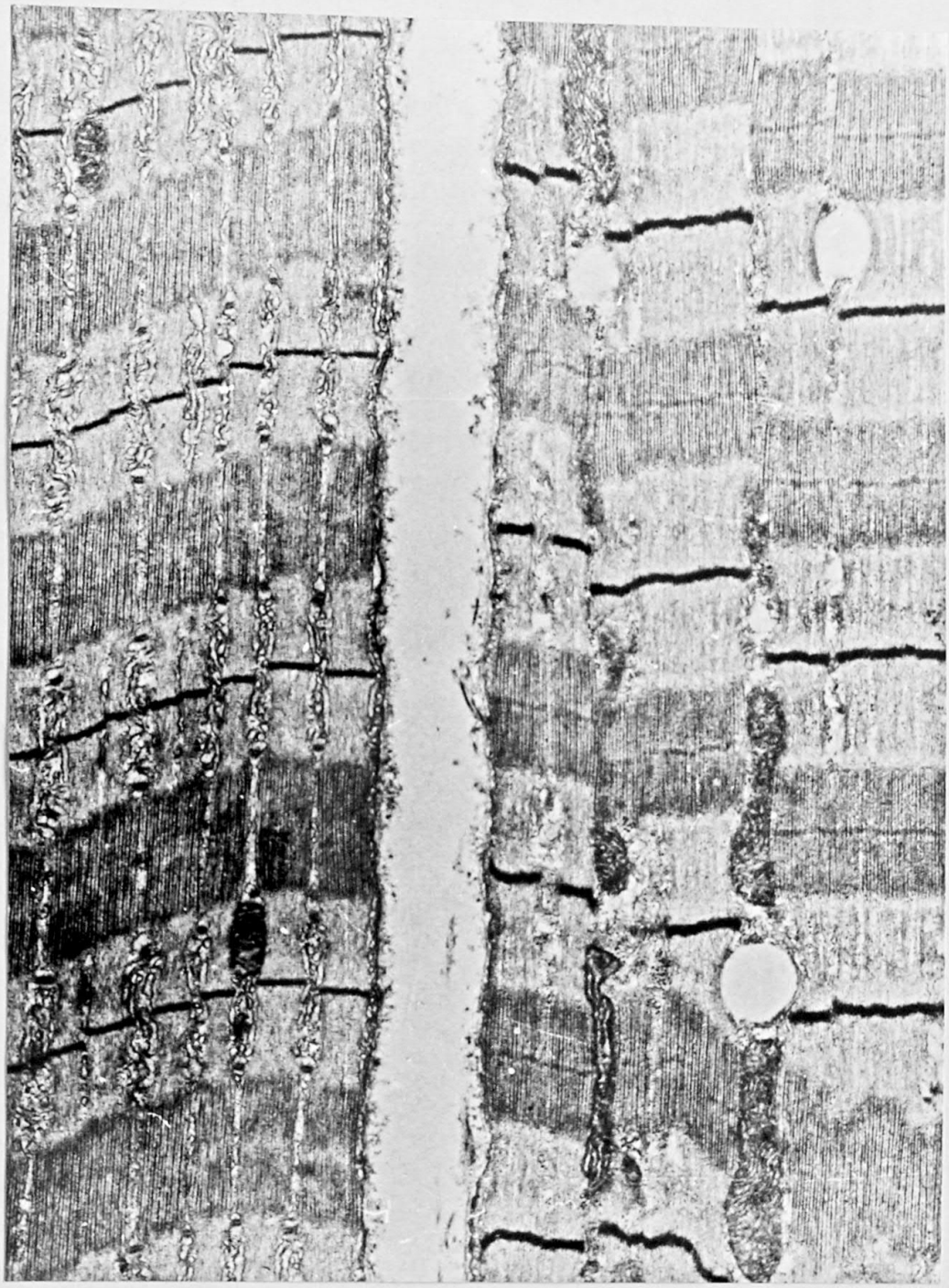


Abb. 30: Längsschnitt durch zwei Muskelfasern aus der Globalregion (Katze, M. obliquus inferior), 15600 x

links: phasische Muskelfaser vom Typ 4 (vgl. Legende zu Abb. 28)

rechts: tonische Muskelfaser (Typ 6), schlecht getrennte Myofibrillen, wenig sarkoplasmatisches Retikulum, sehr dicke Z-Linie, einige Mitochondrien und Lipidvakuolen.

(aus ALVARADO und HORN, 1975)

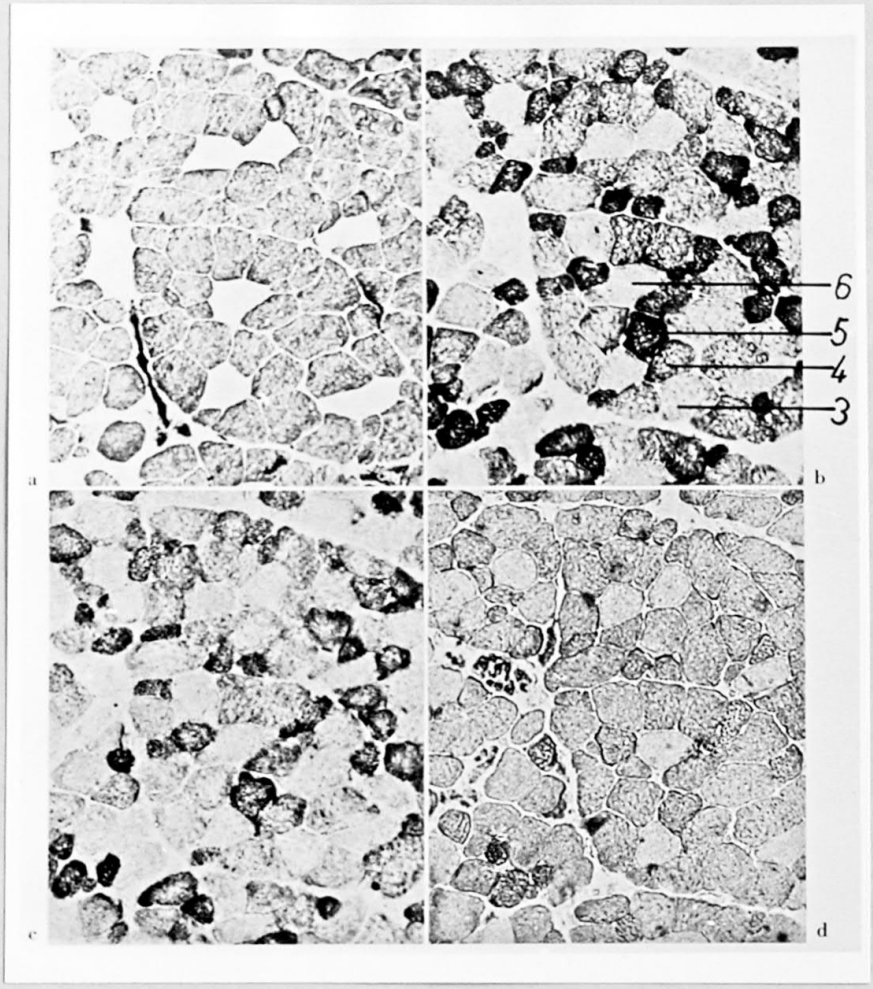


Abb. 31: Katze, M. rectus superior, Globalregion, konsekutive Serienschnitte 200 x; a = ATPase, pH 9,4, b = SDH, c = ICDH, d = Sudan-Schwarz B. Die Zahlen entsprechen den Fasertypen im Text. (aus ASMUSSEN et al., 1971)

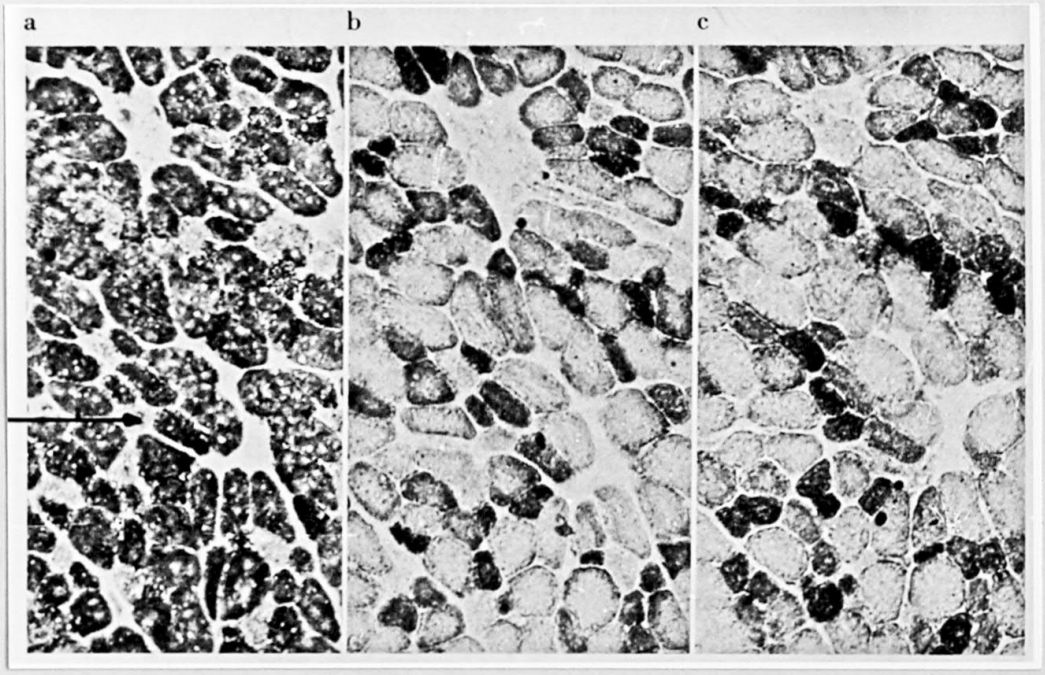


Abb. 32: Kaninchen, M. rectus lateralis, Globalregion, konsekutive Serienschnitte 135 x;
a = ATPase, pH 9,4, b = SDH, c = ß-BDH.
Vergleiche die differenten Reaktionsausfälle der Fasern vom Typ 6 (Pfeil) bei Nachweis der SDH und ß-BDH (b, c).
(aus ASMUSSEN et al., 1971)

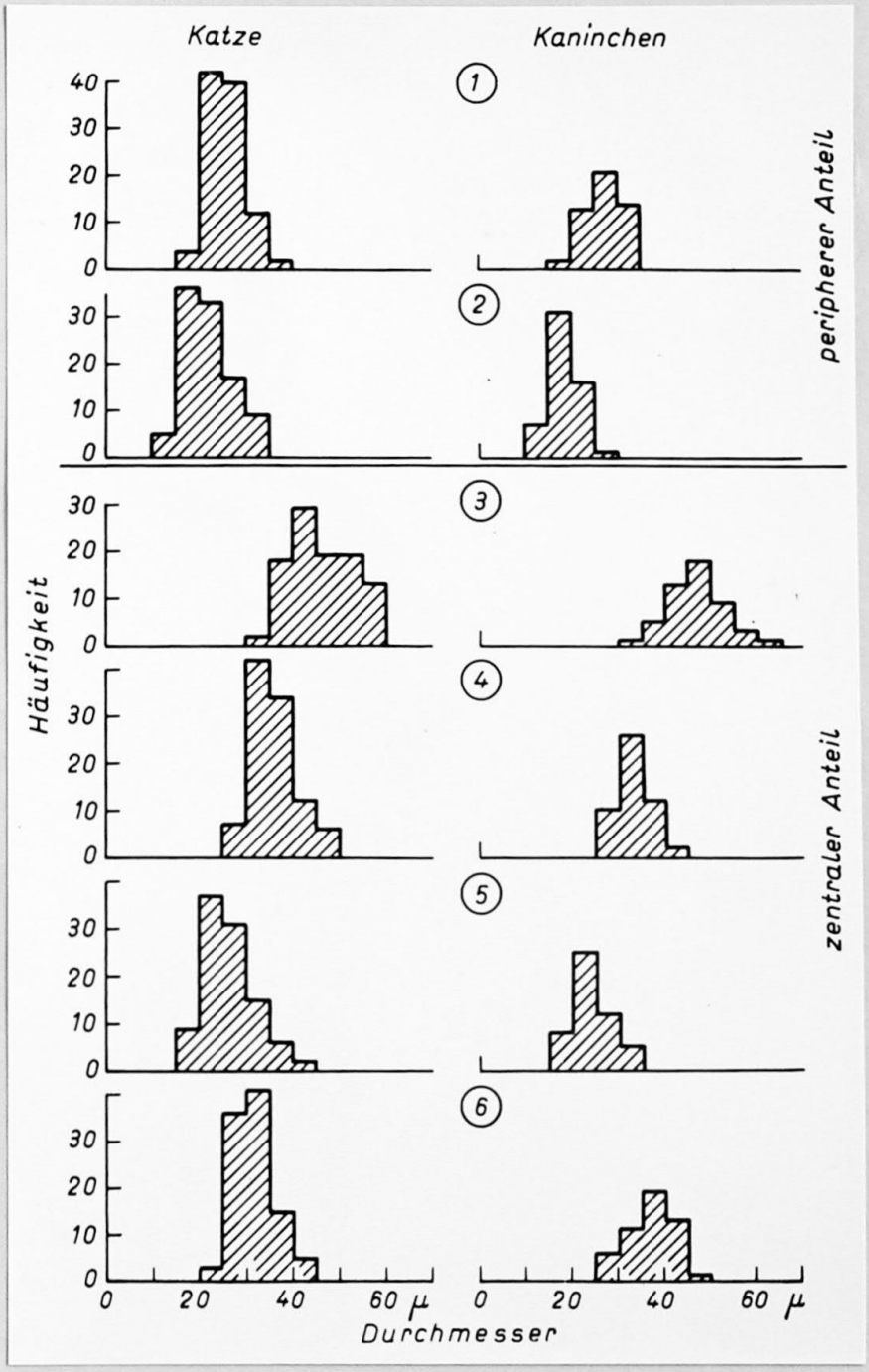


Abb. 33: Häufigkeitsverteilungen der Faserdurchmesser in den okulorotatorischen Muskeln geordnet nach dem histochemischen Fasertyp. Ausgemessen wurden 600 Muskelfasern der Katze (100 je Fasertyp) - links - und 300 Muskelfasern des Kaninchens (50 je Fasertyp) - rechts.

Abszisse: Durchmesser in um;
Ordinate: Häufigkeit
1 und 2 = Muskelfasern der Orbitalregion,
3 - 6 = Muskelfasern der Globalregion
(aus ASMUSSEN et al., 1971)

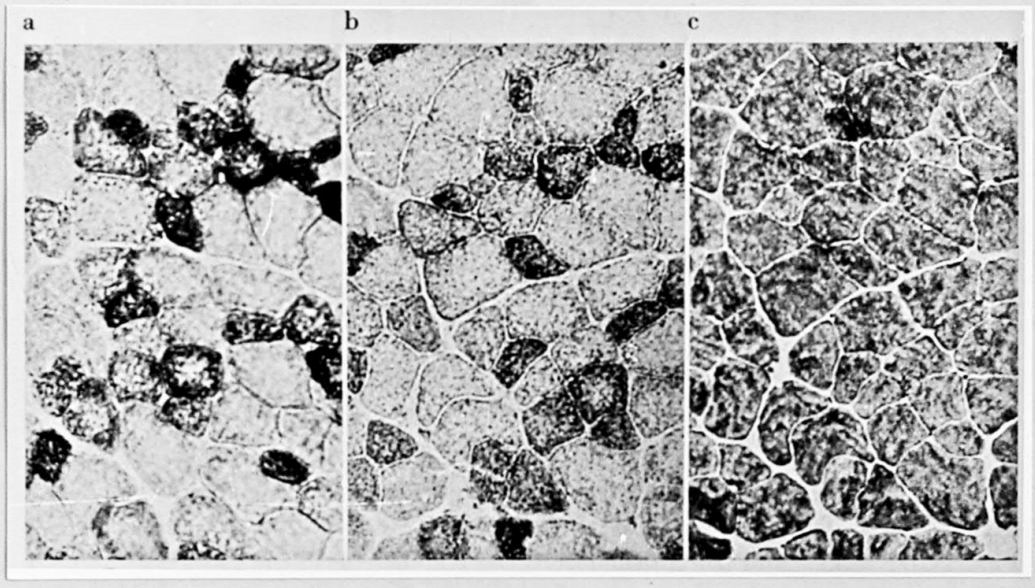


Abb. 34: Katze, M. retractor superior, konsekutive Serienschnitte 125 x
a = SDH, b = ICDH, c = ATPase, pH 9,4
(aus ASMUSSEN et al., 1971

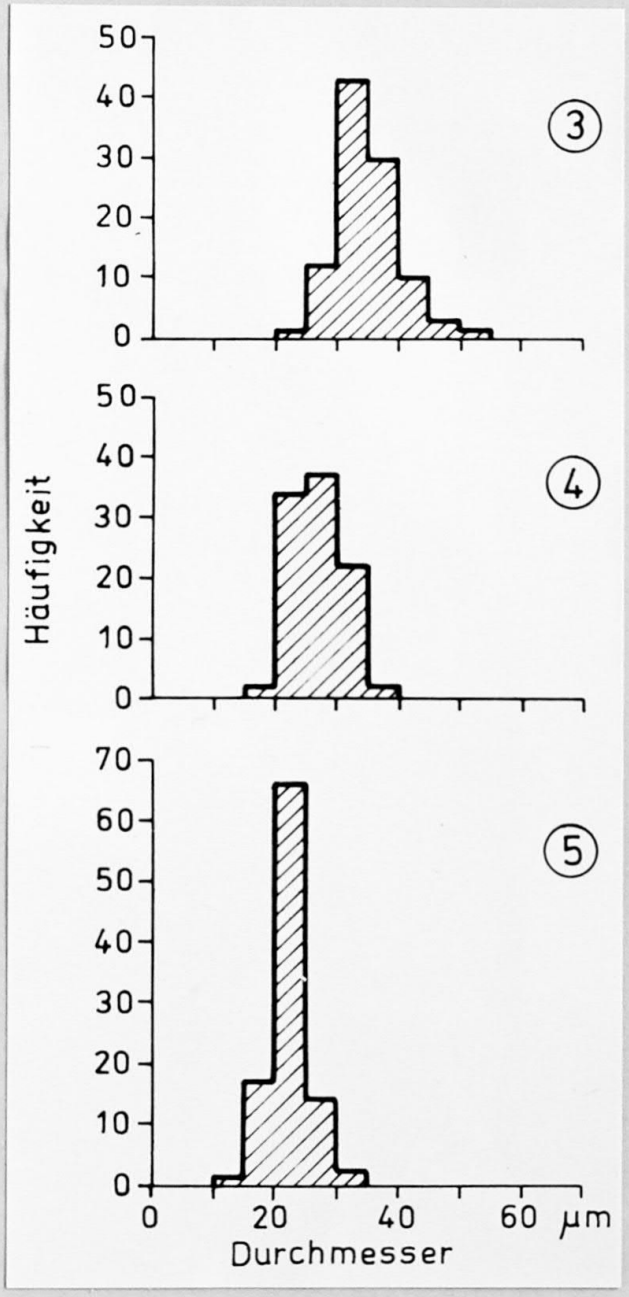
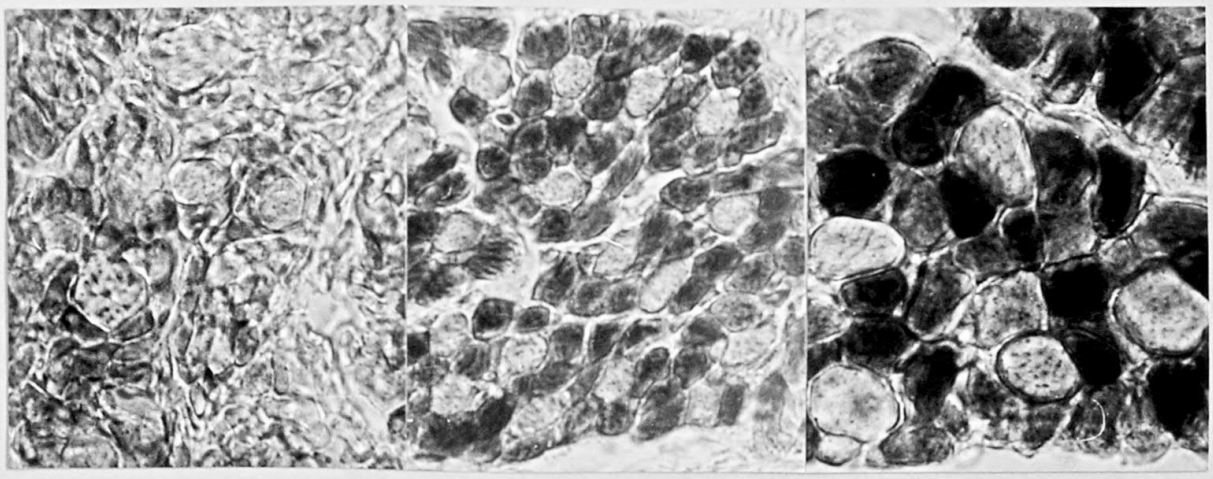


Abb. 35: Häufigkeitsverteilungen der Faserdurchmesser in den Mm. retractores bulbi der Katze geordnet nach dem histochemischen Fasertyp. Ausgemessen wurden 300 Muskelfasern (100 je Fasertyp). Die Bezeichnung der Fasertypen (3 - 5) korrespondiert mit denen der okulorotatorischen Muskeln.
Abszisse: Durchmesser in um
Ordinate: Häufigkeit



a b c

Abb. 36: Kaninchen, M. obliquus inferior, Querschnitt durch die Orbitalregion, SDH, 500 x.

a = 4. Lebenstag: undifferenzierter Muskel - beginnende Differenzierung des Fasertyps 6

b = 13. Lebenstag: gut erkennbar Fasertyp 6 - beginnende Differenzierung der Fasertypen 3 - 5

c = 16. Lebenstag: Bild weitgehend identisch mit dem der Orbitalregion adulter Tiere

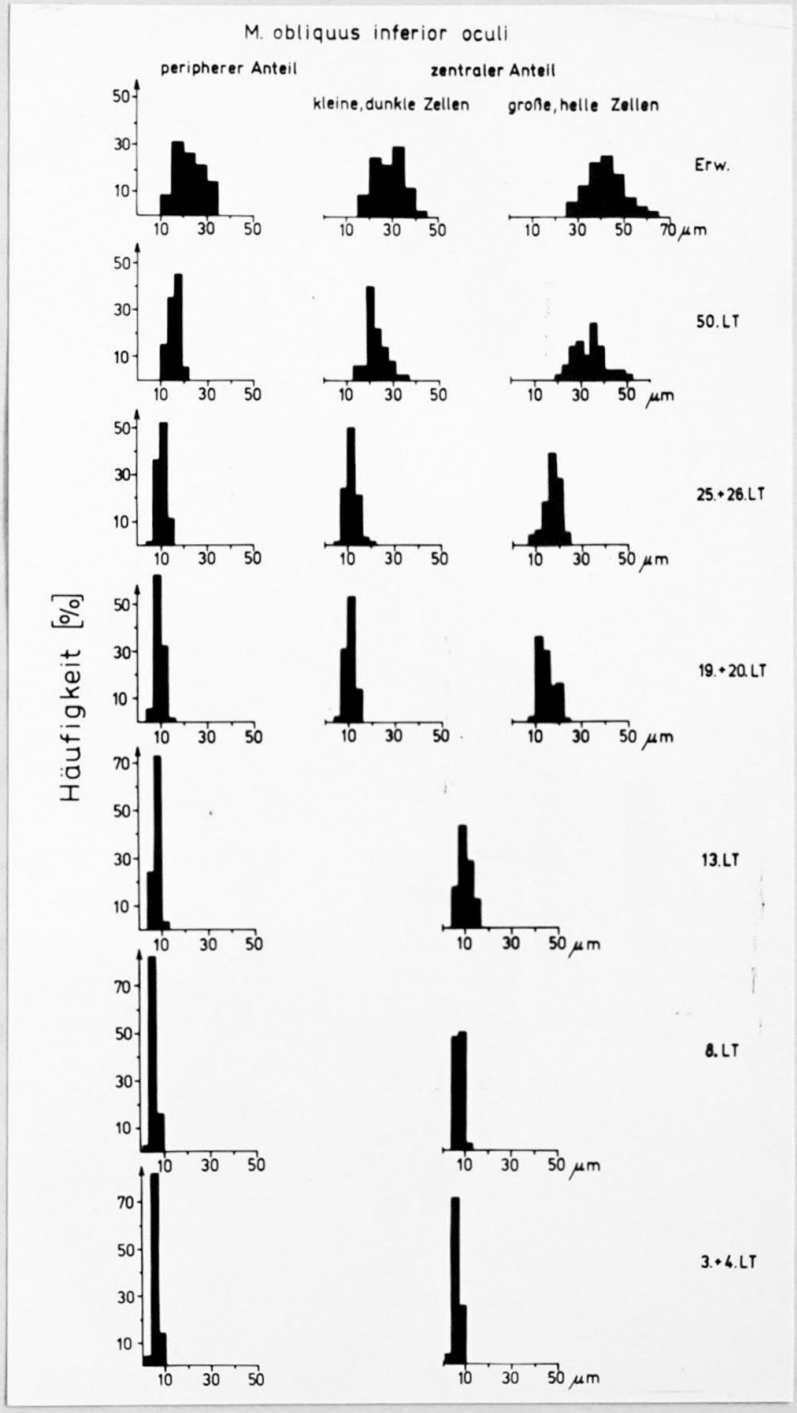


Abb. 37: Häufigkeitsverteilungen der Muskelfaserdurchmesser des M. obliquus inferior des Kaninchens getrennt nach dem Lebensalter und verschiedenen Fasertypengruppen (Erklärung im Text). Jeder Häufigkeitsverteilung liegen 200 Meßwerte zugrunde, die Daten für die erwachsenen Tiere sind aus Abb. 33.

Abszisse: Durchmesser in um
Ordinate: Häufigkeit
LT = Lebenstag

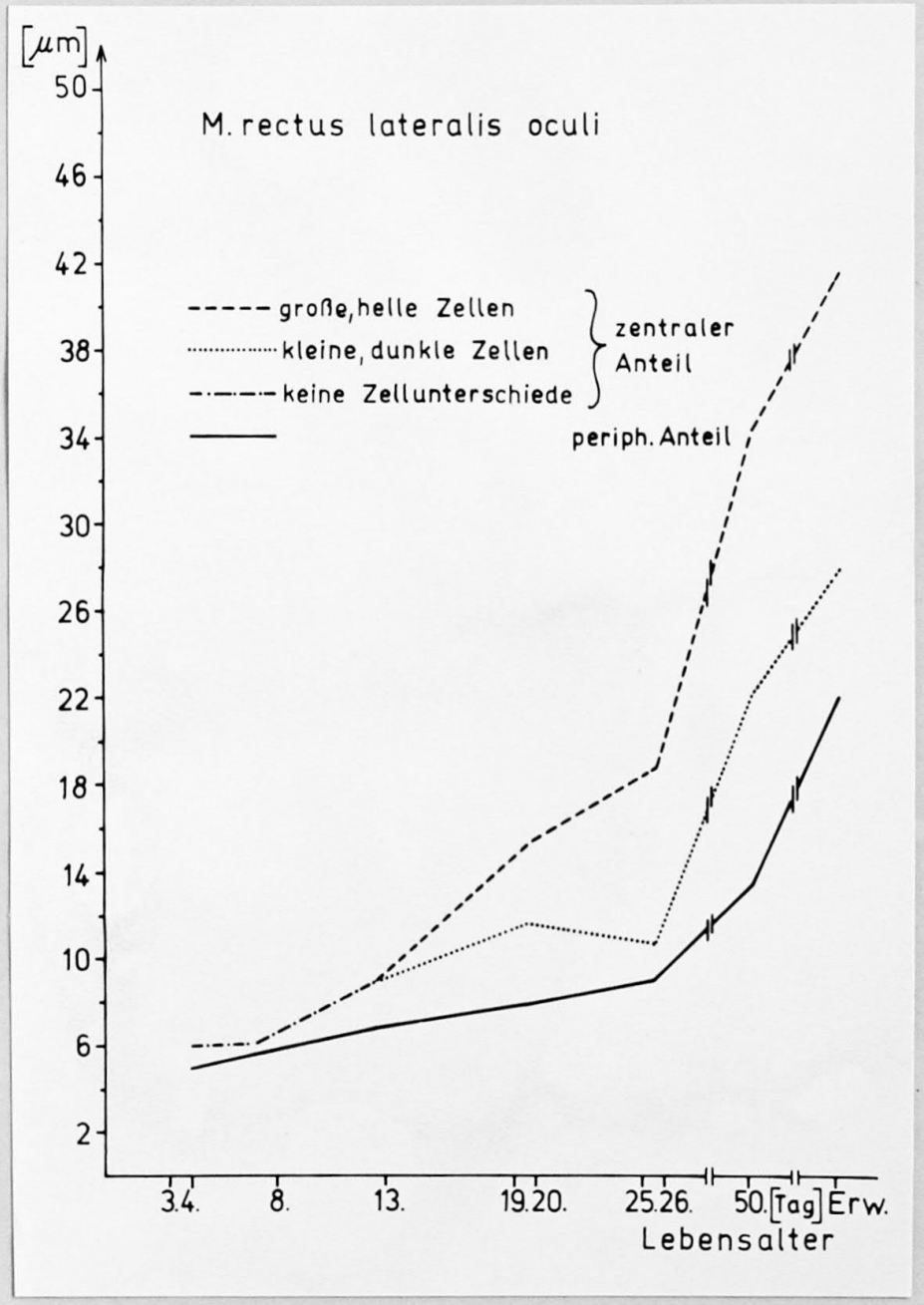


Abb. 38: Altersabhängige Zunahme des mittleren Durchmessers der verschiedenen Fasertypengruppen des M. obliquus inferior des Kaninchens.
Abszisse: Lebensalter in Tagen
Ordinate: Faserkaliber in um

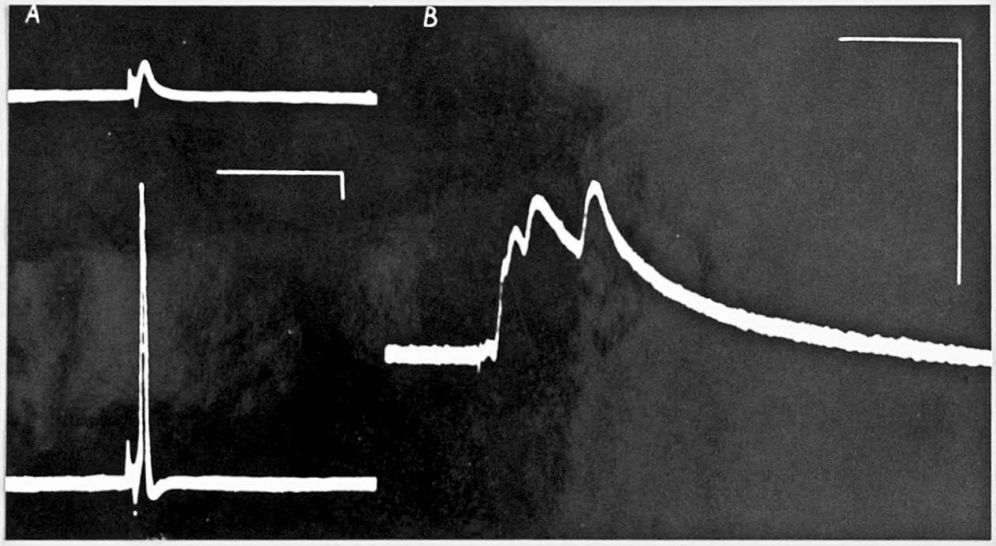


Abb. 39: M. obliquus superior, Katze. Intrazelluläre Registrierung charakteristischer Reizantworten auf indirekte Reizung (aus HESS und PILAR, 1963).

A: typisches Aktionspotential (unten) und Endplattenpotential (oben) einer phasischen Muskelfaser (Ruhepotential 70 mV)

B: typische zusammengesetzte Reizantwort einer tonischen Muskelfaser auf maximale Nervenreizung - kein Aktionspotential, jeder Gipfel entspricht einer lokalen Depolarisation, die an den verschiedenen neuromuskulären Kontaktstellen in der Nähe der registrierenden Mikroelektrode entstehen = multiple Innervation (Ruhepotential 45 mV)

Kalibrierung: 10 mV, 40 ms

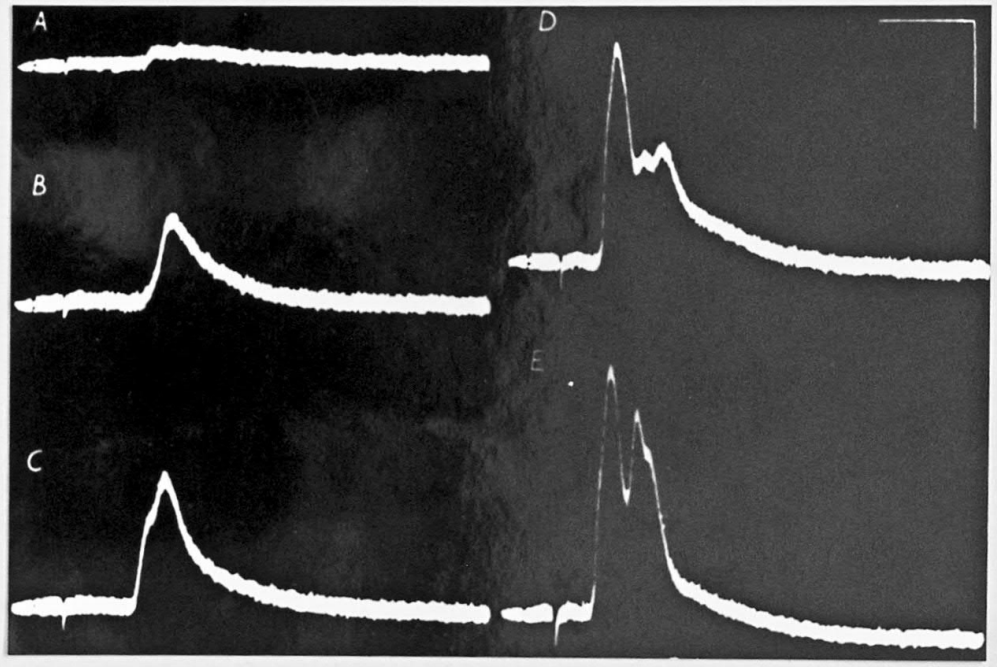


Abb. 40: M. obliquus superior, Katze. Intrazelluläre Registrierung der Reizantworten einer tonischen Faser auf indirekte Reizung. Die Reizintensität nimmt von A nach E schrittweise zu. Beachte die Abnahme der Latenzzeit und die Zunahme der Depolarisation mit steigender Reizintensität sowie die unterschiedliche Schwelle der einzelnen Potentialkomponenten (aus HESS und PILAR, 1963).
Kalibrierung: 1 mV, 20 ms

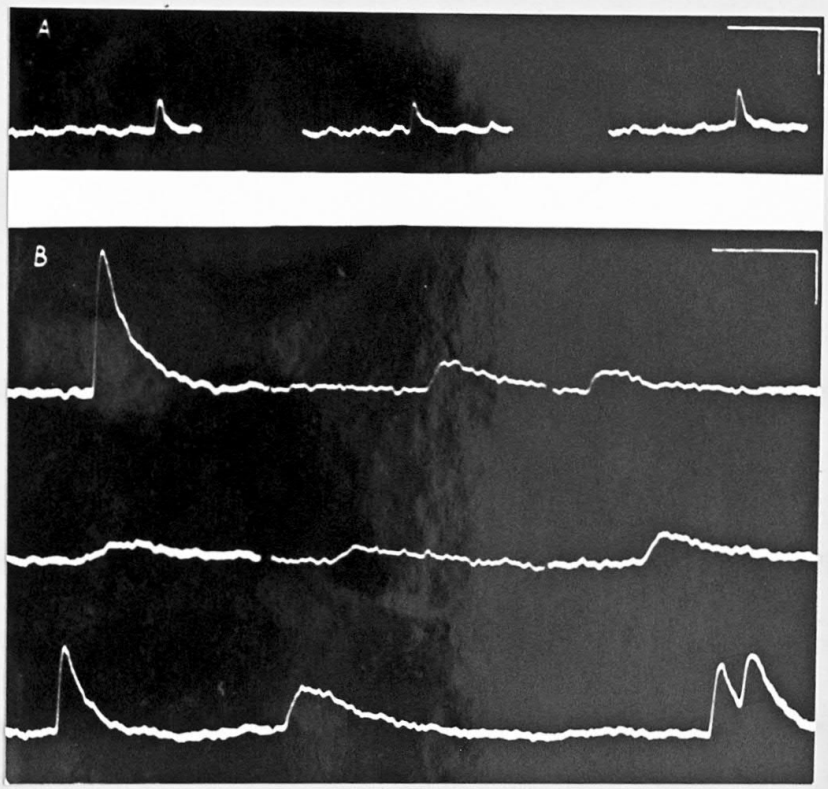


Abb. 41: M. obliquus superior, Katze. Intrazelluläre Registrierung spontaner Miniaturpotentiale (aus HESS und PILAR, 1963)
A: phasische Muskelfaser
B: tonische Muskelfaser
Beachte die größere Amplitude, die größere Dauer und den variablen Abfall der Potentiale der tonischen Muskelfasern gegenüber dem nahezu konstanten Abfall bei denen der phasischen Muskelfasern.
Kalibrierung: 1 mV, 10 ms

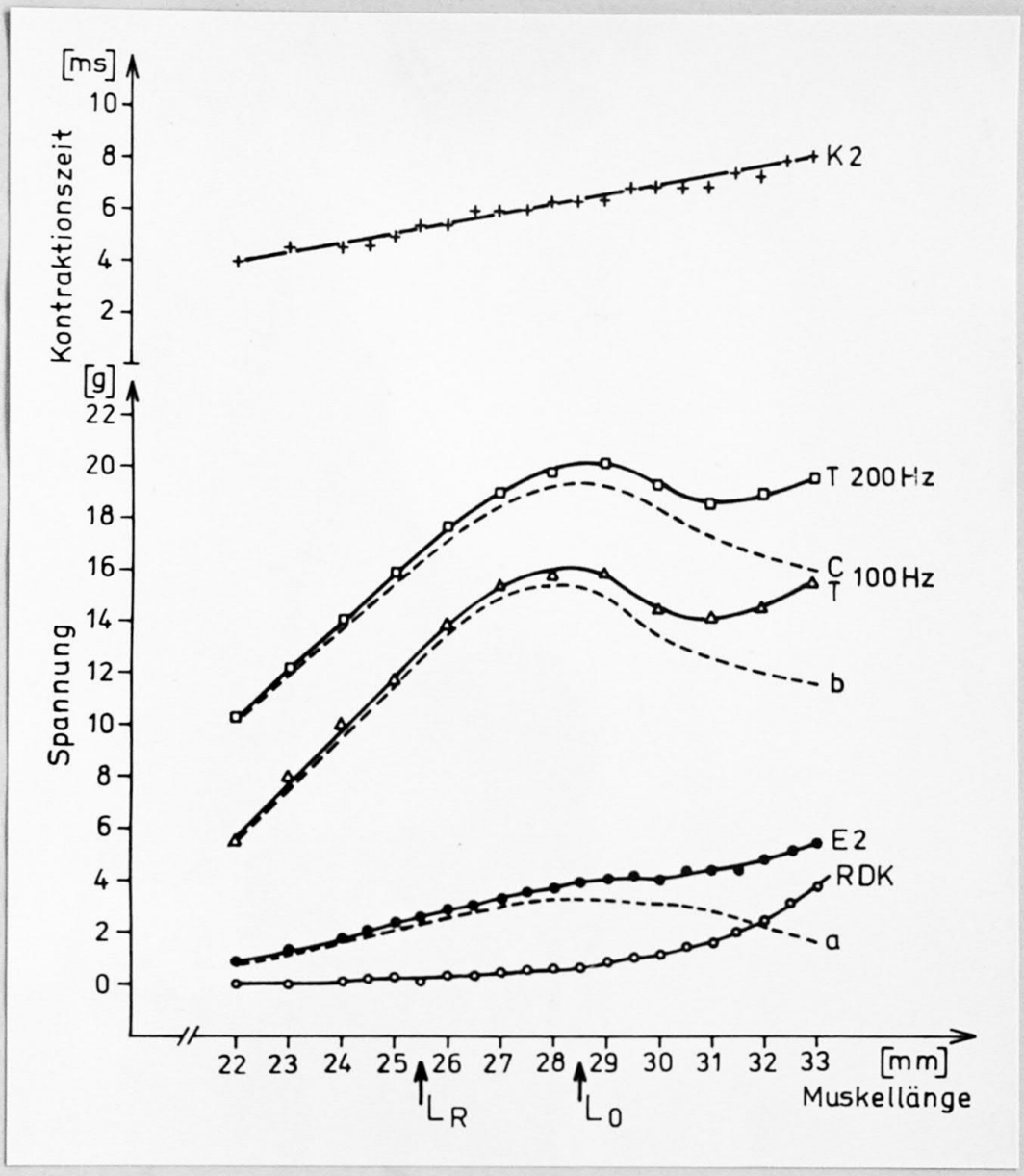


Abb. 42: Längen-Spannungs-Diagramm eines isolierten M. obliquus inferior (Kaninchen ♀, 4,2 kg)

Kreuze: Kontraktionszeit (KZ)
leere Kreise: Ruhedehnungskurve (RDK)
gefüllte Kreise: Gesamtmuskelspannung in der Einzelzuckung (EZ)
Dreiecke: Gesamtspannung bei einem Tetanus von 100 Hz (T 100 Hz)
Vierecke: Gesamtspannung bei einem Tetanus von 200 Hz (T 200 Hz)

Die mit a, b und c bezeichneten gestrichelten Kurven stellen jeweils die vom Muskel aktiv entwickelte Spannung dar; a = EZ, b = T 100 Hz, c = T 200 Hz. L_R markiert die Muskellänge in situ (Ruhelänge), L_O die Muskellänge bei der die Spannungsentwicklung in der EZ maximal ist (Optimallänge).

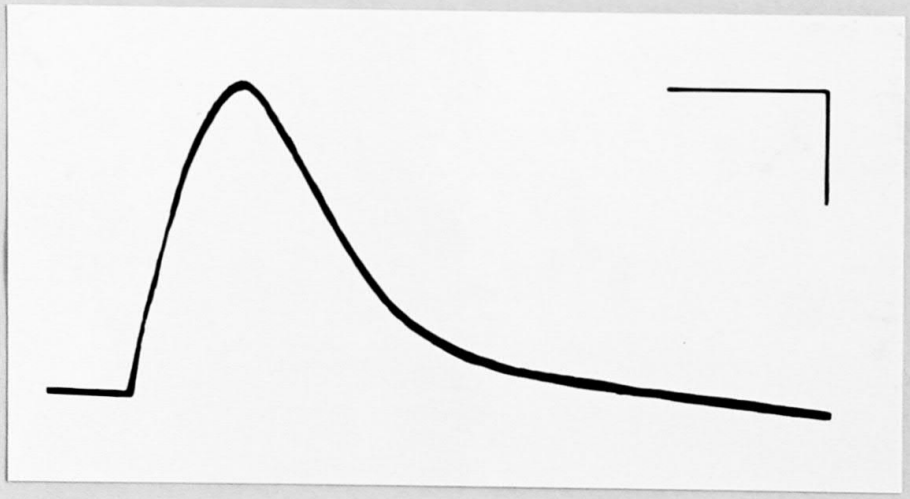


Abb. 43: Kaninchen ♀ , 3,8 kg, M. obliquus inferior
Isometrische Einzelzuckung
direkte All-over-Reizung, 35°C
Kalibrierung: 10 ms, 1 g

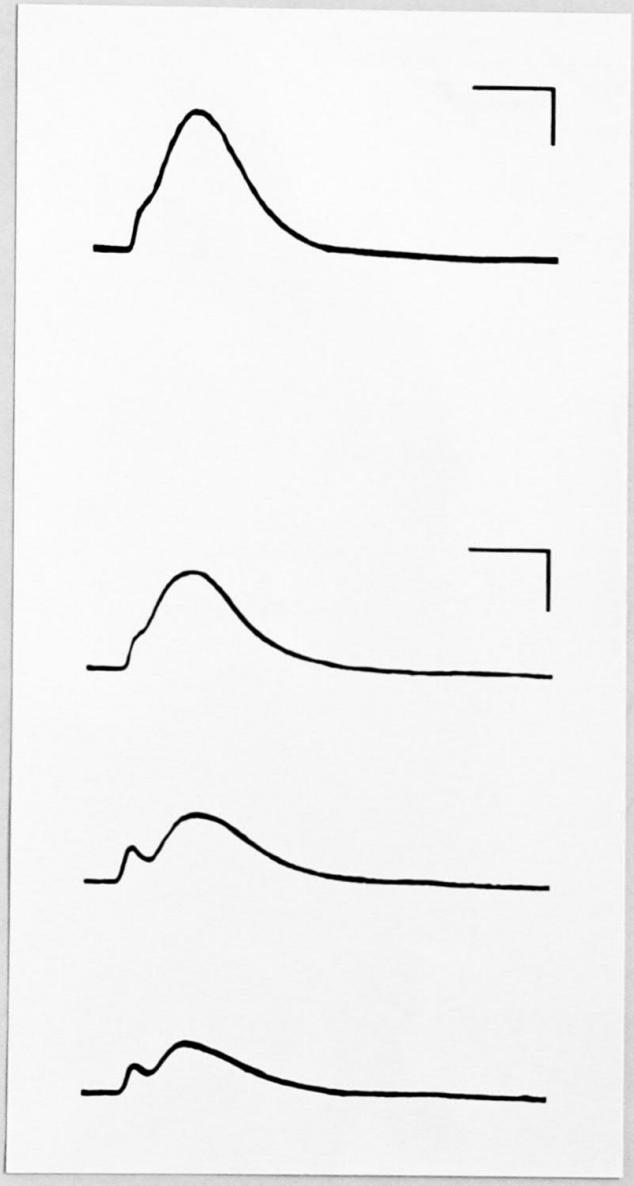


Abb. 44: Isometrische Kontraktionskurven geschädigter Mm. obliqui inferiores (s. Text).

a = Kaninchen ♂, 2,2 kg; Einzelzuckung

b - d = Kaninchen ♀, 2,8 kg; Einzelzuckungen unmittelbar nach Versuchsbeginn (b) sowie 1 Minute (c) und 5 Minuten (d) nach einer ermüdenden tetanischen Reizung.

direkte All-over-Reizung, 35°C

Kalibrierung: 10 ms, 1 g

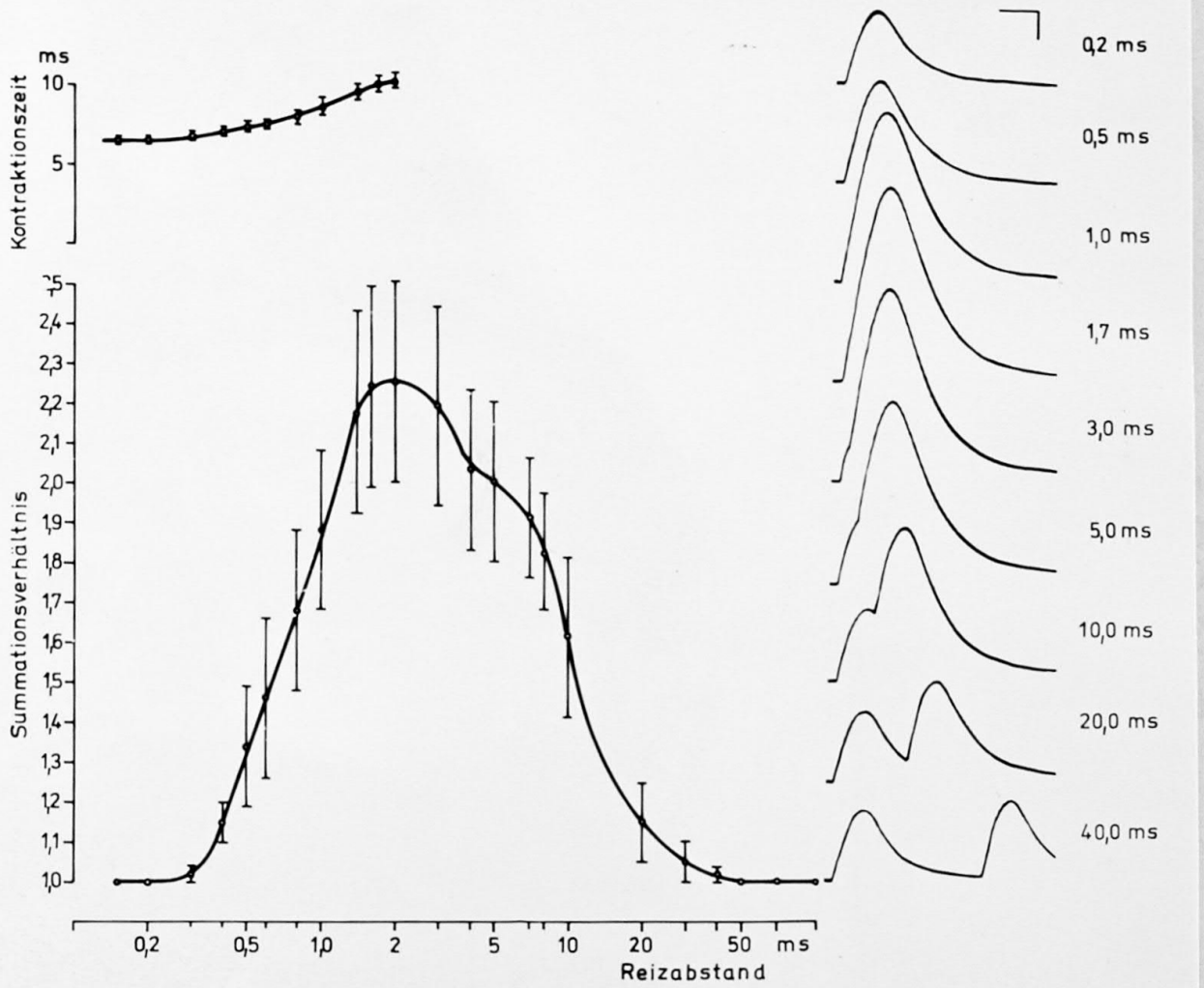


Abb. 45: Summationscharakteristik des M. obliquus inferior des Kaninchens. Direkte All-over-Reizung mit Doppelimpulsen (supramaximale Intensität, 0,1 ms Dauer) von variablem Reizabstand, 35°C.

Rechts: Charakteristische Originalregistrierung (Kalibrierung: 10 ms, 1 g) Reizabstand in ms, vgl. Text.

Links: Abhängigkeit des Summationsverhältnisses (Amplitude der summierten Zuckung im Verhältnis zur Einzelzuckung) und der Kontraktionszeit vom Reizabstand.
Mittelwerte von 30 Versuchen und einfache Streuung.

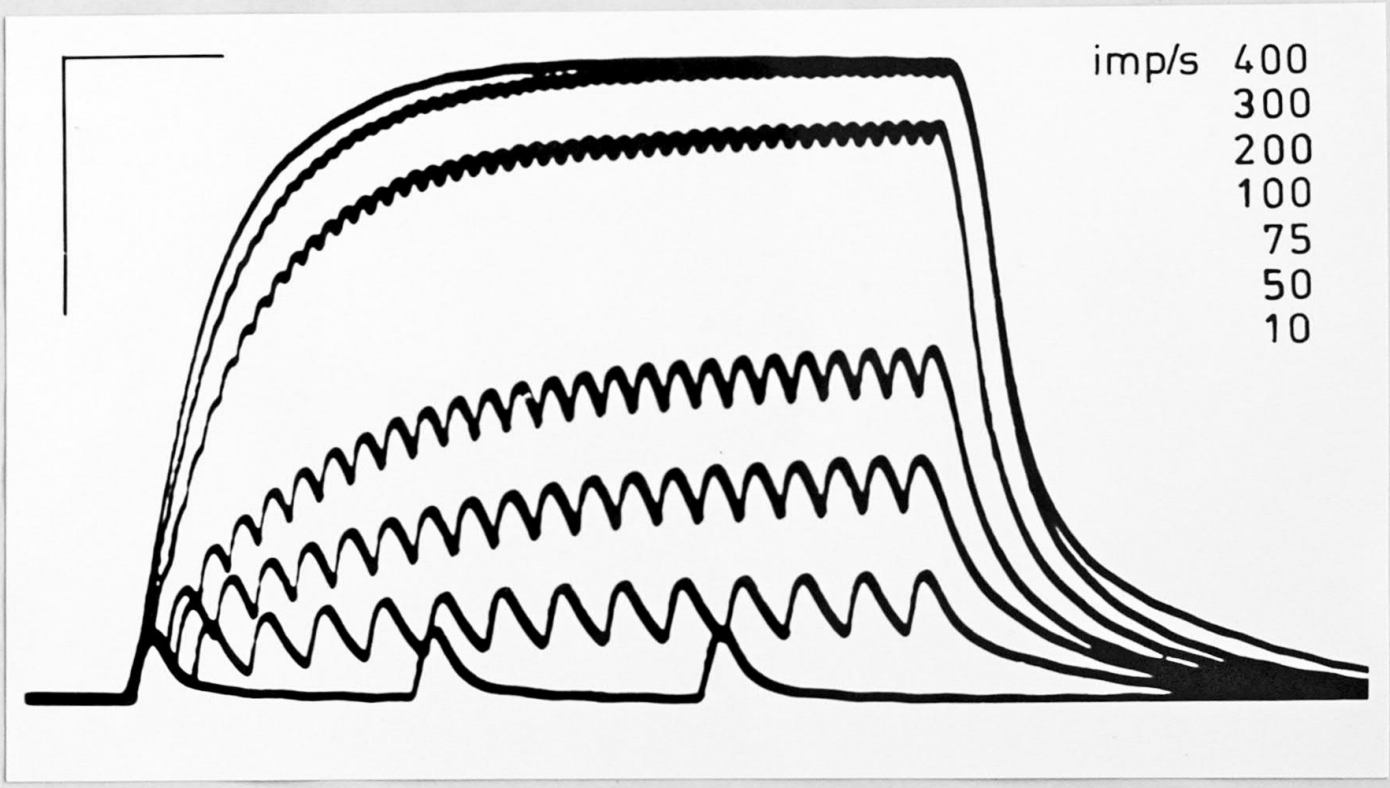


Abb. 46: Kaninchen ♀ , 3,8 kg, M. obliquus inferior, photographisch übereinander registrierte isometrische Tetani, direkte All-over-Reizung unterschiedlicher Frequenz, 35°C
Kalibrierung: 100 ms, 10 g

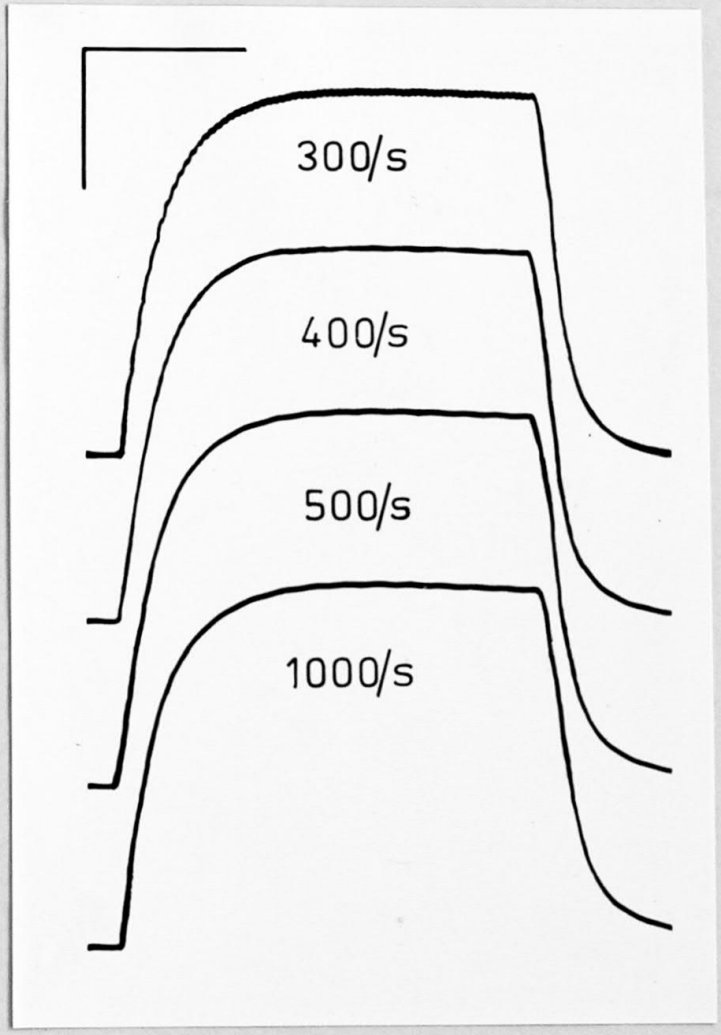


Abb. 47: Kaninchen ♂, 2,9 kg, M. obliquus inferior, 35°C, isometrische Tetani, direkte All-over-Reizung mit hoher Reizfrequenz. Bei 300 Hz gerade noch unvollständiger Tetanus (Fusionsfrequenz dieses Muskels ~320 Hz). Die höheren Reizfrequenzen haben glatte Tetani und eine identische Spannungsentwicklung zur Folge.
Kalibrierung: 200 ms, 10 g

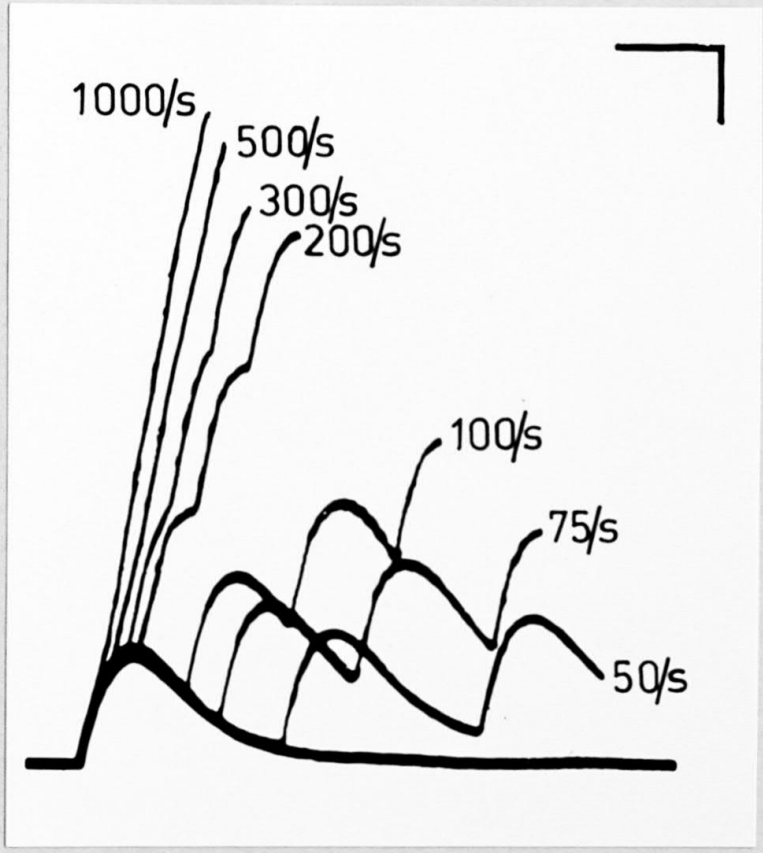


Abb. 48: Kaninchen ♂, 2,5 kg, M. obliquus inferior, 35°C. Anfangsteil isometrischer Tetani bei hoher zeitlicher und mechanischer Auflösung. Mit zunehmender Reizfrequenz erhöht sich die Anstiegssteilheit der tetanischen Spannungsentwicklung. Sie nimmt auch oberhalb der Fusionsfrequenz (~330 Hz in diesem Präparat) weiter zu.
Kalibrierung: 10 ms, 2 g

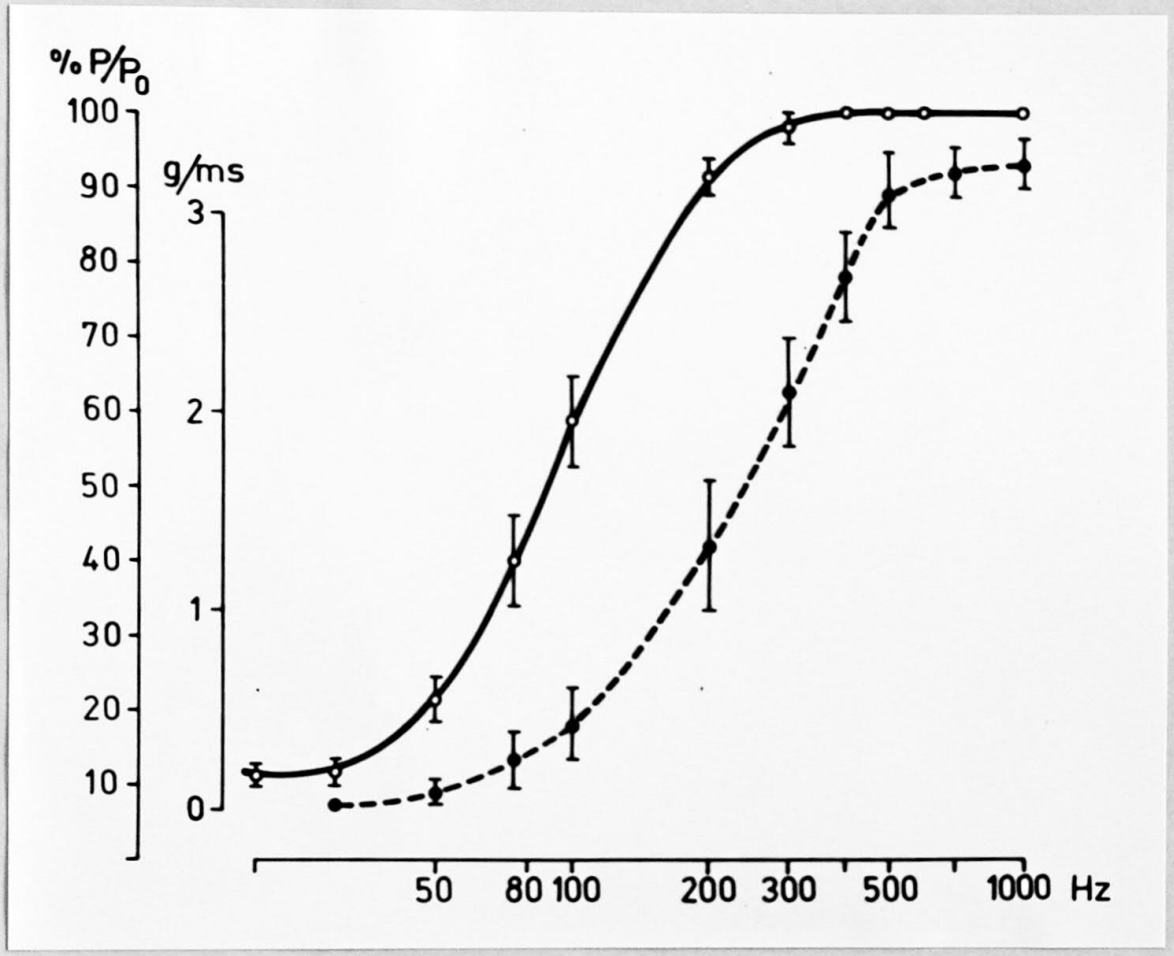


Abb. 49: Kaninchen, M. obliquus inferior.
Abhängigkeit der Muskelspannung (in Prozent der Maximalspannung - leere Symbole, durchgezogene Linie) und der Steilheit der Spannungsentwicklung (gefüllte Symbole, gestrichelte Linie) von der Reizfrequenz.
(Mittelwerte und einfache Streuung)

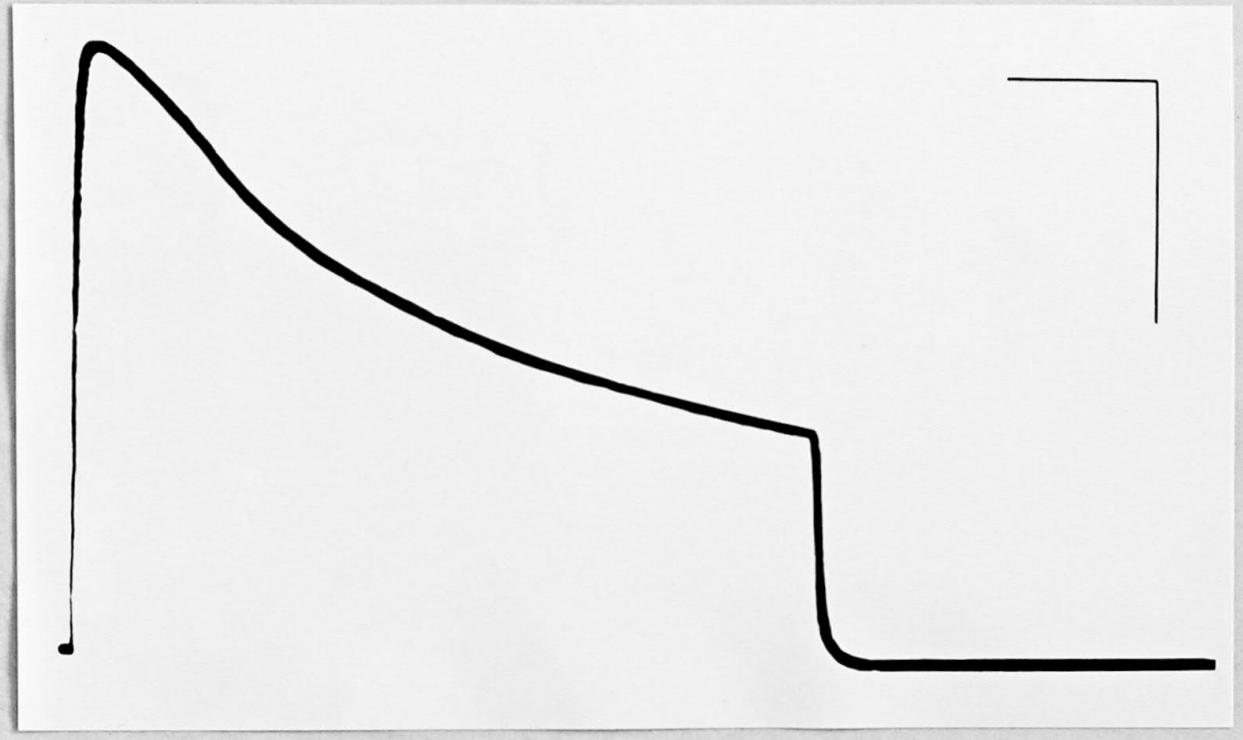


Abb. 50: Kaninchen ♀ , 3,0 kg, M. obliquus inferior, 35°C. Ermüdung durch eine 5 s dauernde tetanische Reizung mit Fusionsfrequenz.
Kalibrierung: 1 s, 10 g

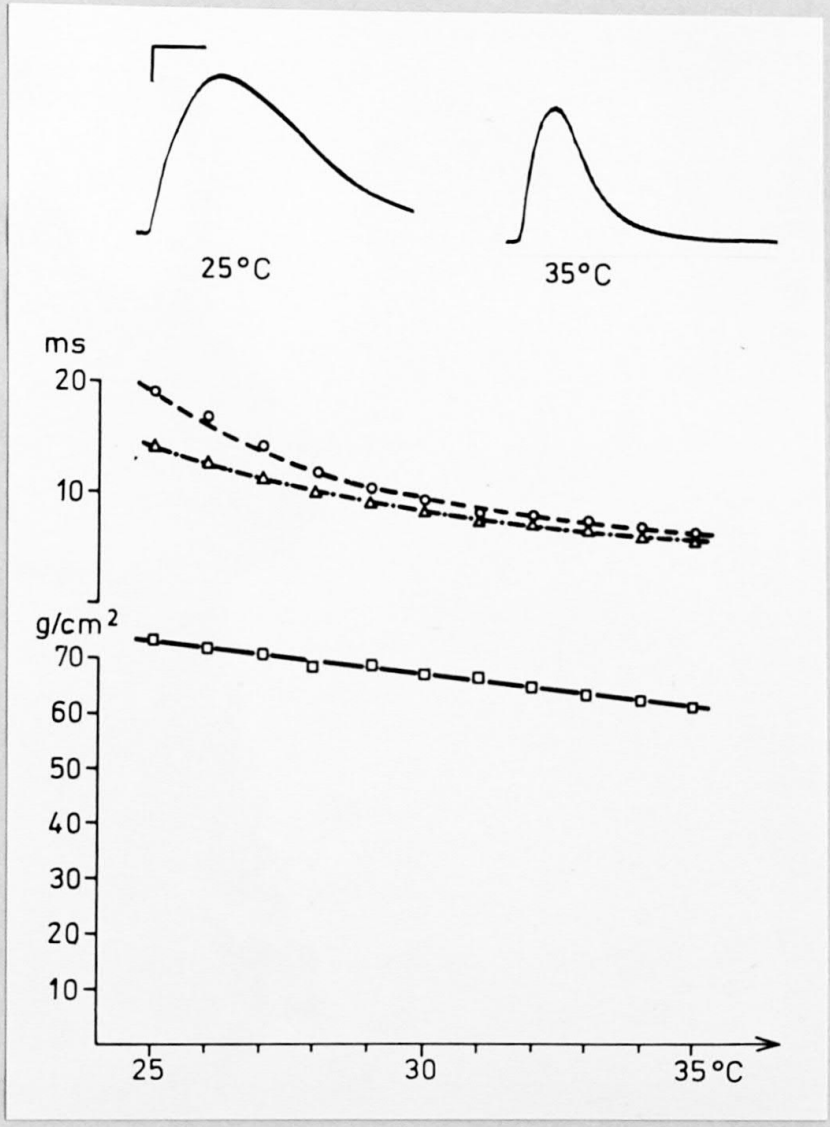


Abb. 51: Kaninchen ♀ , 2,4 kg, M. obliquus inferior.
Einfluß der Temperatur auf die Parameter der Einzelzuckung; direkte All-over-Reizung.

Unten: Einfluß auf die Amplitude der Einzelzuckung
Abszisse: Temperatur der Badlösung
Ordinate: Kraft/Muskelquerschnittsfläche (Vierecke)

Mitte: Einfluß auf die zeitlichen Kontraktionsparameter. Abszisse: wie unten, Ordinate: Zeit, Dreiecke = Kontraktionszeit, Kreise = Halberschlaffungszeit

Oben: Typische Originalregistrierungen bei 25° und 35°C.

Kalibrierung: 10 ms, 1 g

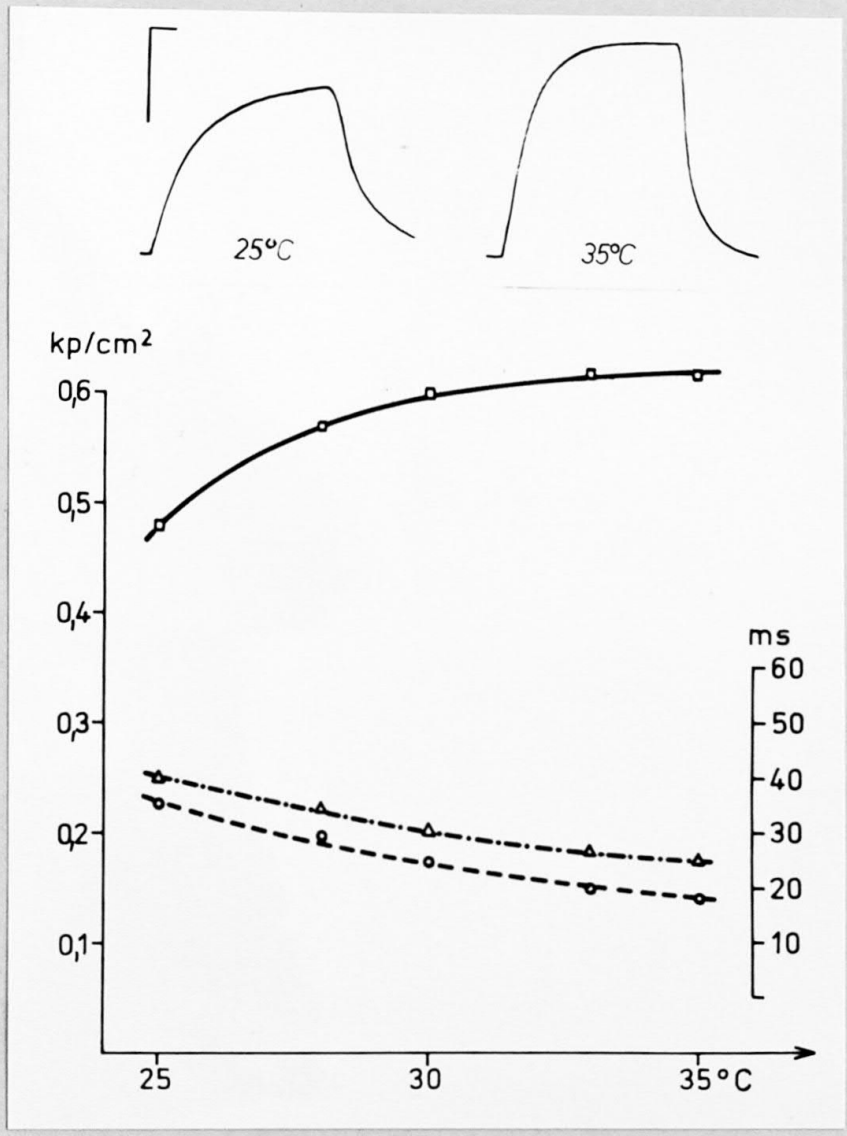


Abb. 52: Kaninchen ♂, 2,6 kg, M. obliquus inferior, Einfluß der Temperatur auf die Parameter des Tetanus, direkte All-over-Reizung.

Unten: Abszisse: Temperatur der Badlösung; rechte Ordinate: Zeit, Dreiecke = Halb-Tetanus-Anstiegszeit, Kreise = Halb-Tetanus-Abfallzeit; linke Ordinate: Kraft/Muskelquerschnittsfläche (Vierecke)

Oben: Charakteristische Originalregistrierungen bei 25° und 35°C

Kalibrierung: 50 ms, 10 g

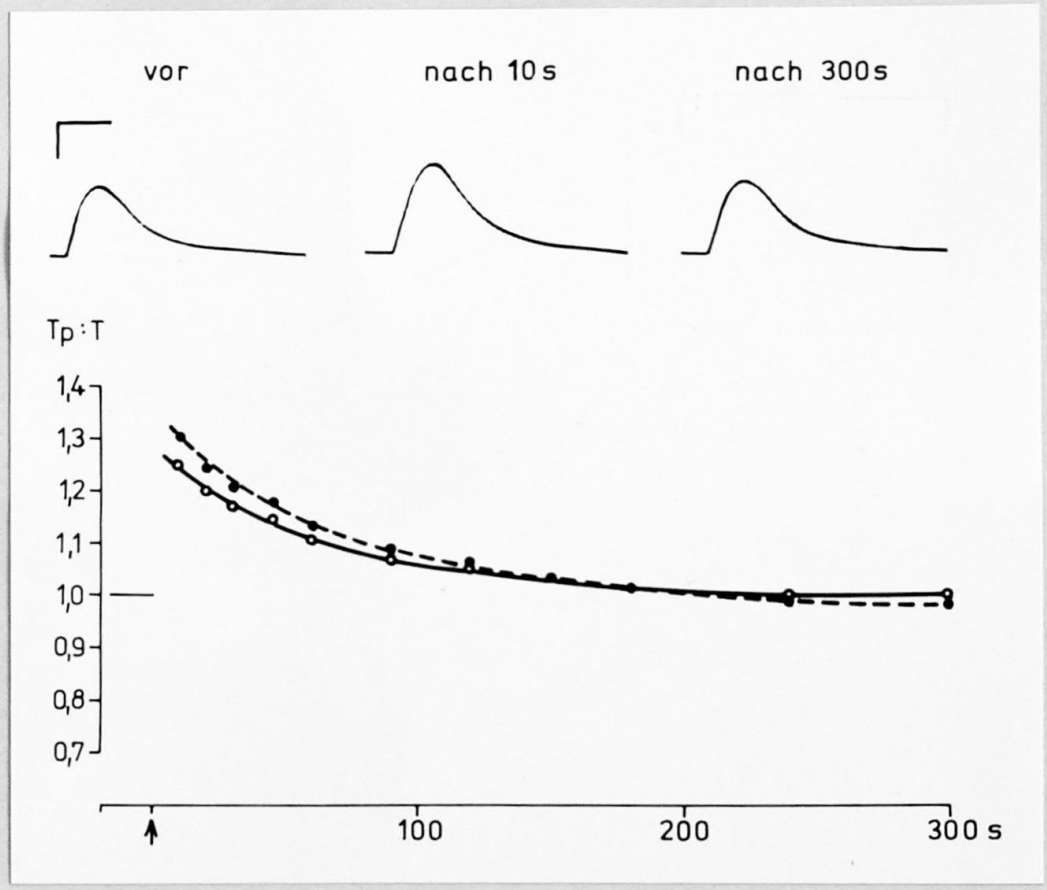


Abb. 53: Kaninchen ♀ , 1,8 kg, M. obliquus inferior, zeitlicher Verlauf der posttetanischen Potenzierung der Einzelzuckung, direkte All-over-Reizung.

Unten: Abszisse: Zeit nach einem Tetanus (↑) von 1 s Dauer bei einer Reizfrequenz von 100 Hz (leere Kreise) oder von 300 Hz (gefüllte Kreise); Ordinate: Verhältnis der Amplituden einer nach dem Tetanus ausgelösten Einzelzuckung (Tp) zu der vor dem Tetanus ausgelösten Kontrollzuckung (T).

Oben: Charakteristische Originalregistrierungen

Kalibrierung: 10 ms, 1 g

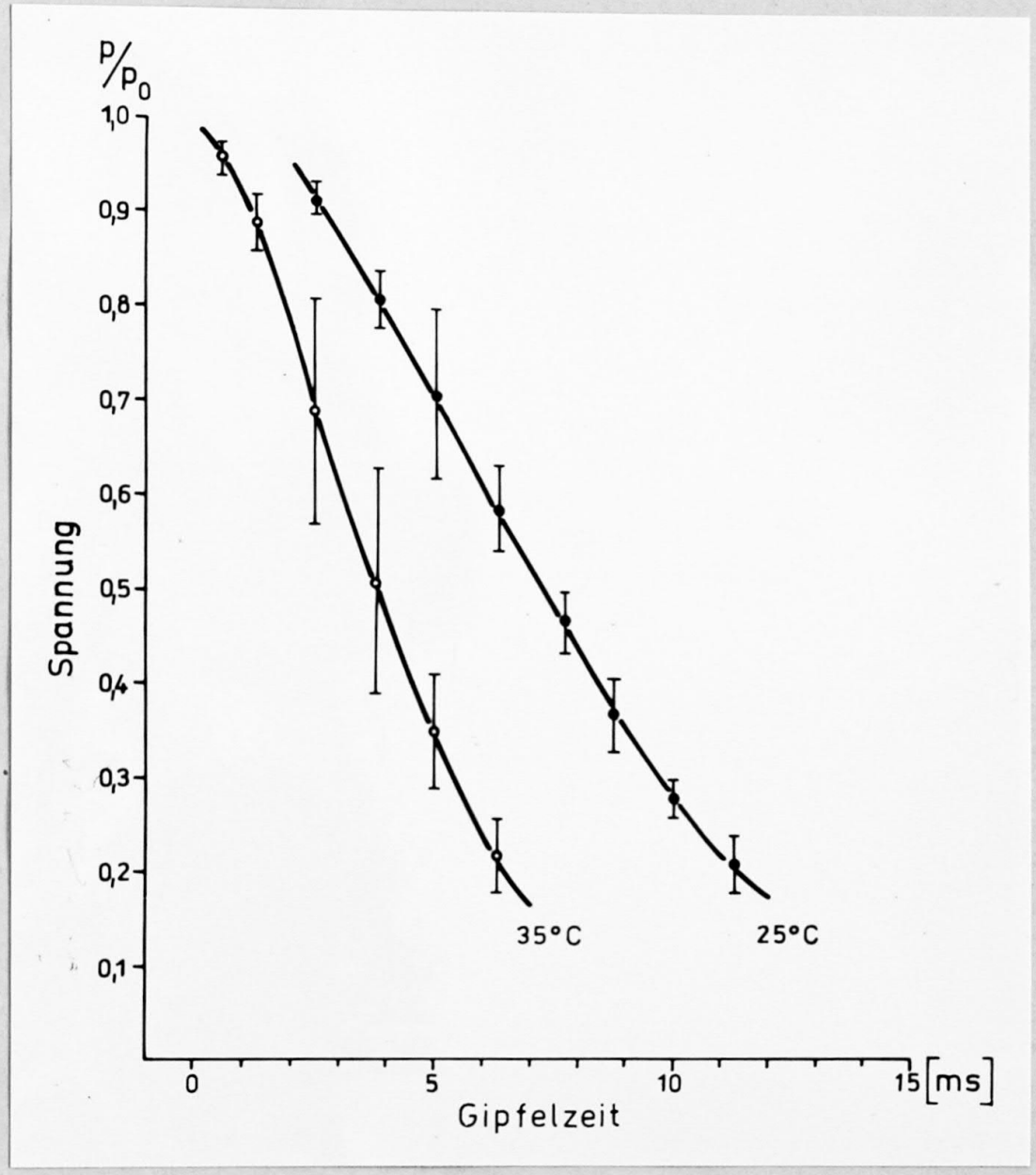


Abb. 54: Rückflanke des "active state", bestimmt aus unvollständigen Tetani des M. obliquus inferior des Kaninchens (angegeben sind Mittelwerte und einfache Streuungen von 13 Muskeln bei 35°C - leere Kreise - und 8 Präparaten bei 25°C - gefüllte Kreise).

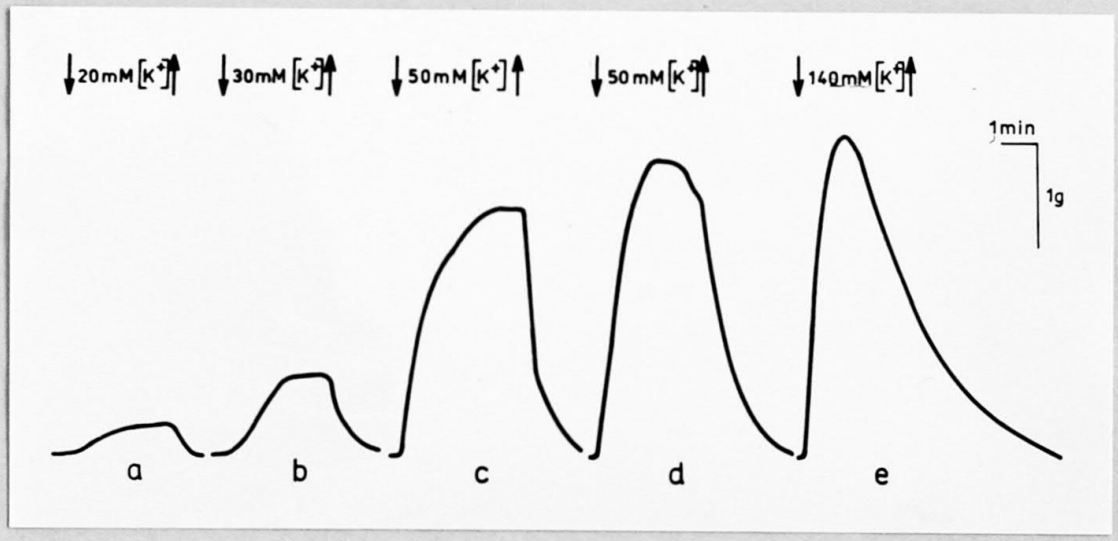


Abb. 55: Kaninchen ♀ , 3,5 kg, M. obliquus inferior, 35°C. Charakteristische K^+-Kontrakturen. Bei (↓) Applikation der Kontrakturlösung mit erhöhter K^+-Konzentration, bei (↑) Umschalten auf normale Tyrodelösung; Dauer der Applikation 3 Min.

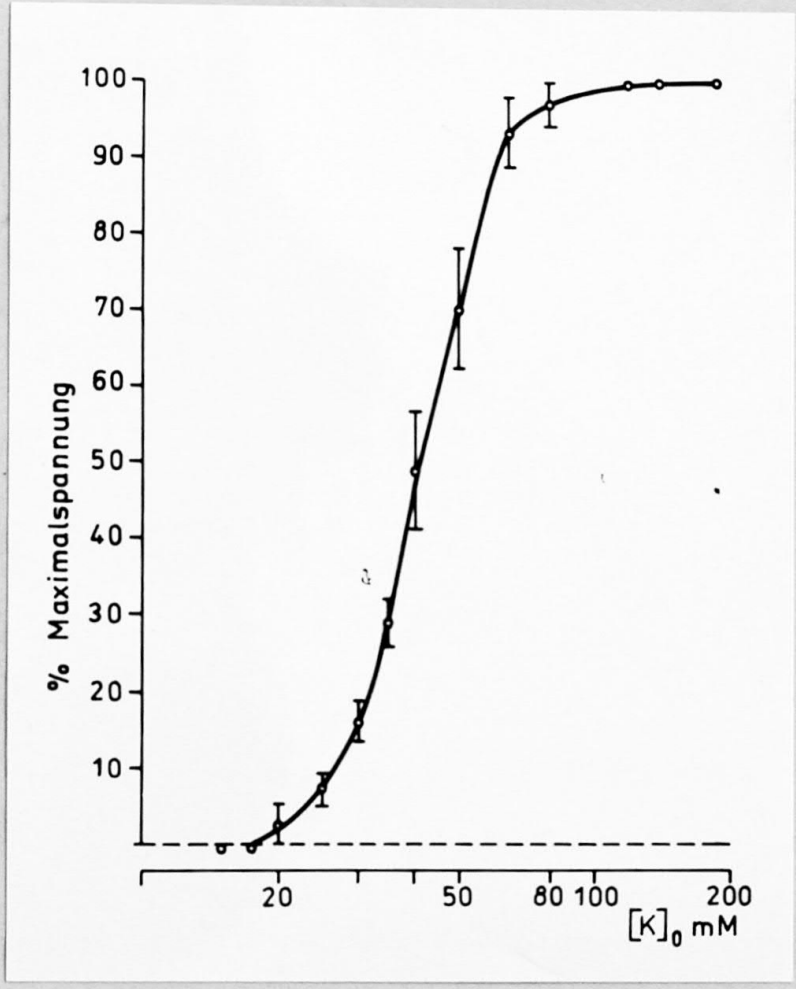


Abb. 56: Abhängigkeit der Kontrakturspannung (in Prozent der Maximalspannung) von der extrazellulären K^+-Konzentration (log. Einteilung), die die Kontraktur auslöste.
Mittelwerte und einfache Streuung von 21 Versuchen (35°C).

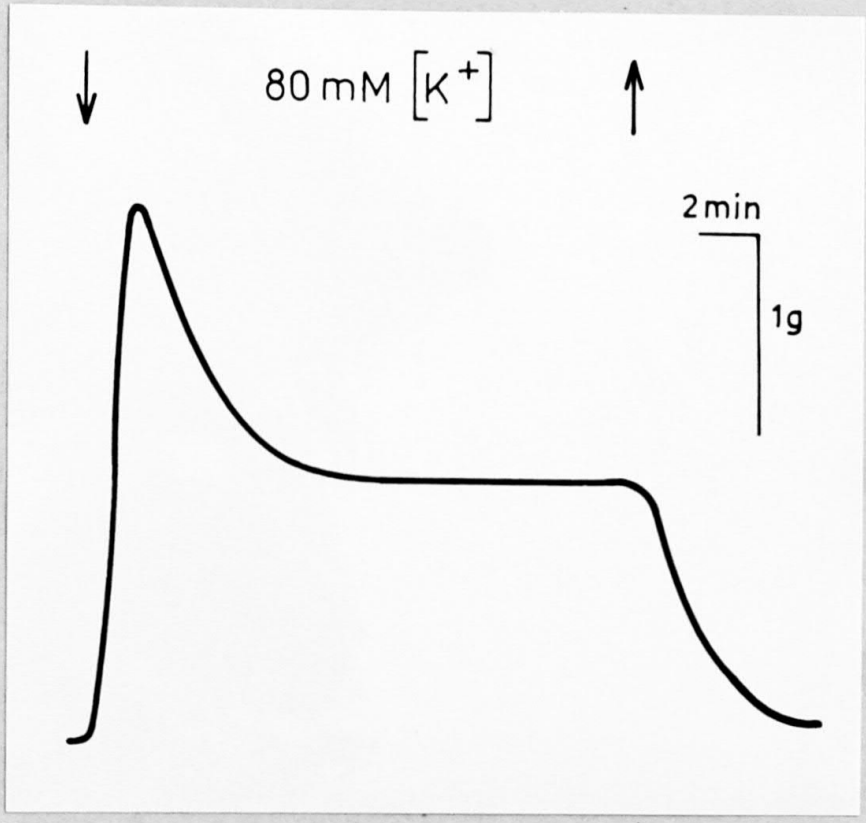


Abb. 57: Kaninchen ♂, 2,1 kg, M. obliquus inferior, 35°C. K^+-Kontraktur bei langdauernder Applikation der Kontrakturlösung. Bei (↓) Zugabe der Kontrakturlösung, bei (↑) Umschalten auf normale Tyrodelösung; Dauer der Applikation 18 Min.

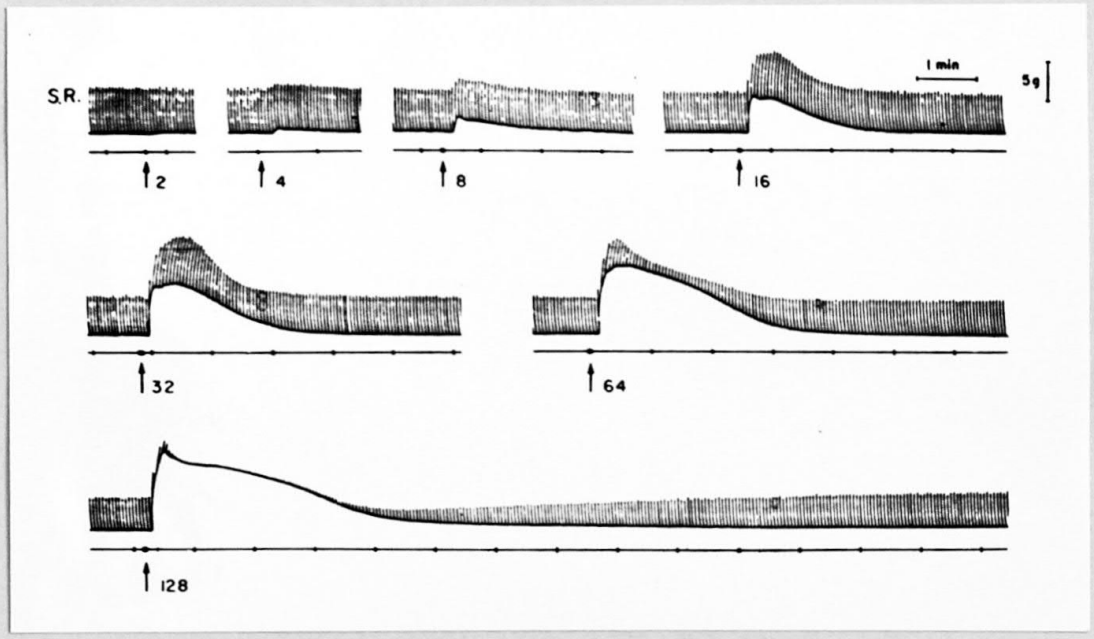


Abb. 58: Einfluß ansteigender Dosen von SCh (i.v.) auf den M. rectus superior der Katze.
Nach einer Applikation des Pharmakons wird eine dosisabhängige Kontraktur des Muskels beobachtet, gleichzeitig erlischt zunehmend die Zuckungsantwort auf indirekte Reizung (aus KATZ und EAKINS, 1966).

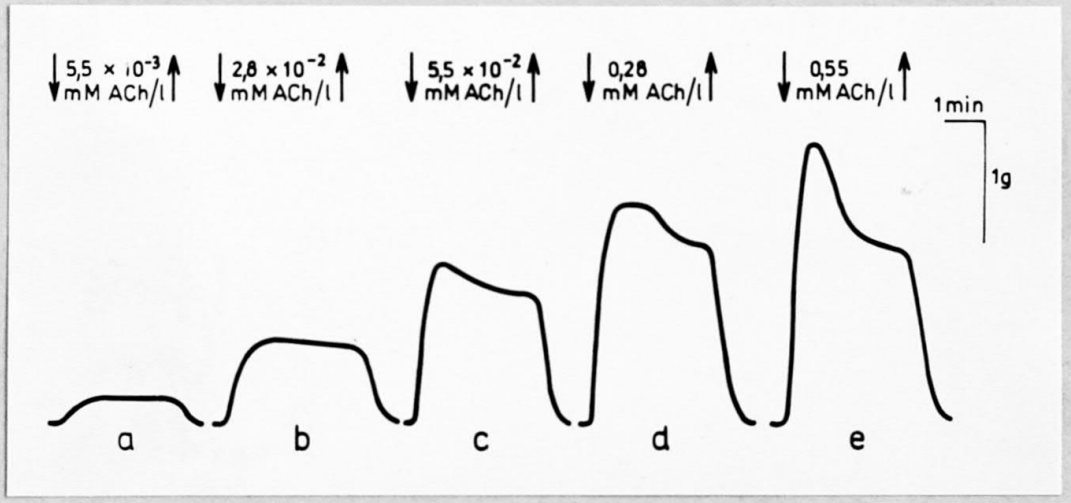


Abb. 59: Kaninchen ♂, 2,8 kg, M. obliquus inferior, 35°C. Charakteristische ACh-Kontrakturen. Bei (↓) Applikation der Kontrakturlösung, bei (↑) Umschalten auf normale Tyrodelösung; Dauer der Applikation 3 Minuten.

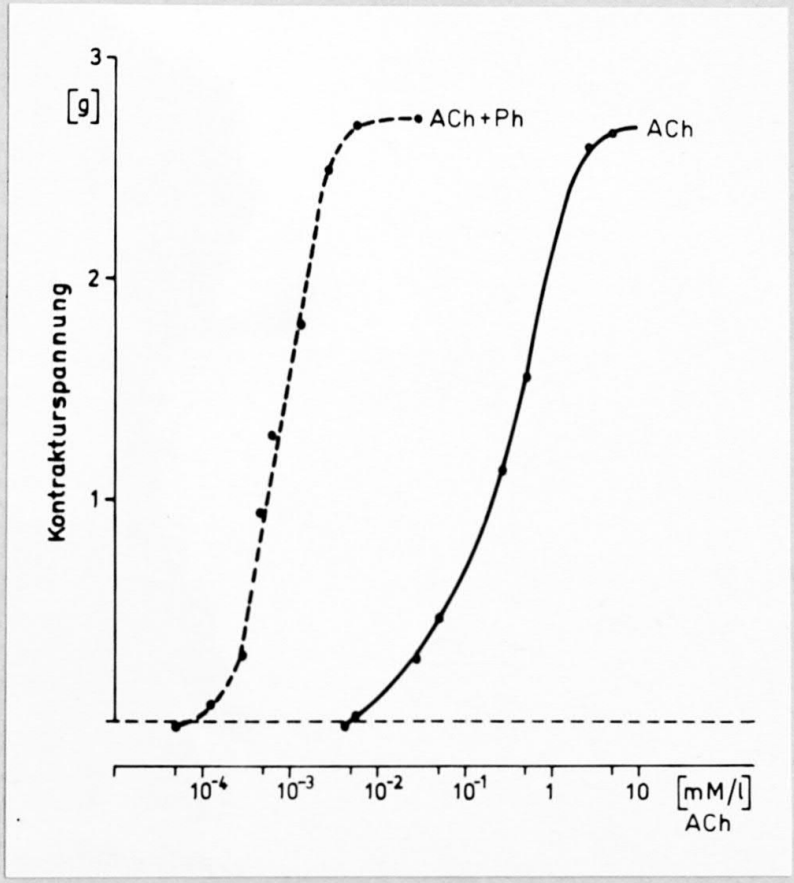


Abb. 60: Kaninchen ♀ , 3,4 kg, M. obliquus inferior, 35°C. Abhängigkeit der Kontrakturspannung von der die Kontraktur auslösenden ACh-Konzentration in der Badlösung (log. Einteilung) und die Beeinflussung dieser Dosis-Wirkungs-Kurve durch Physostigmin ($2{,}5 \times 10^{-3}$ mM/l).

leere Kreise, durchgezogene Linie = ACh in normaler Tyrodelösung

gefüllte Kreise, gestrichelte Linie = ACh in physostigminhaltiger Tyrodelösung.

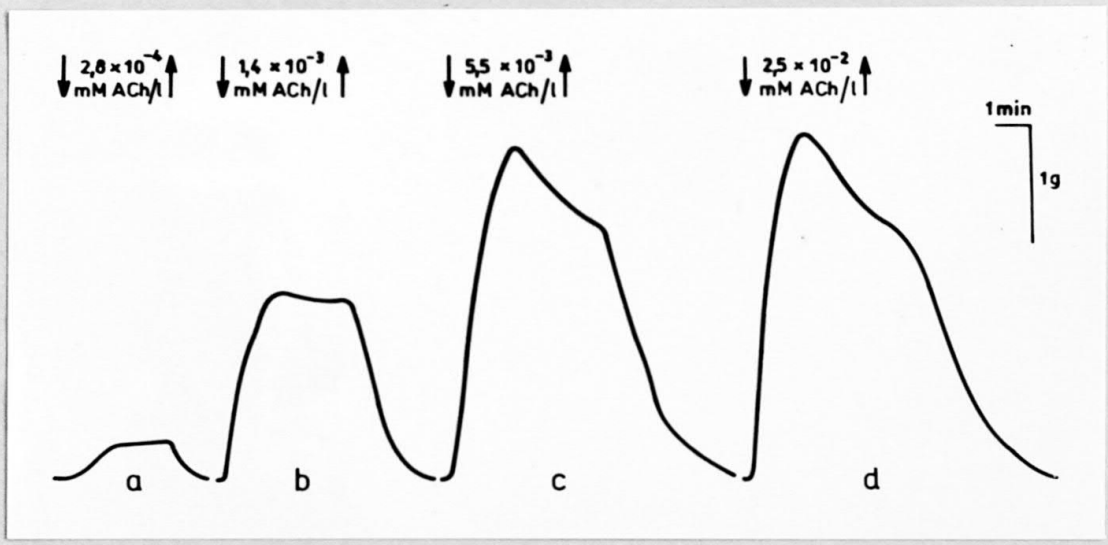


Abb. 61: Kaninchen ♂, 3,3 kg, M. obliquus inferior, 35°C. Charakteristische ACh-Kontrakturen in einer Tyrodelösung mit einem Zusatz von 2,5 x 10^{-3} mM Physostigmin/l.
Bei (↓) Applikation der Kontrakturlösung, bei (↑) Umschalten auf normale Tyrodelösung, Dauer der Applikation 3 min.

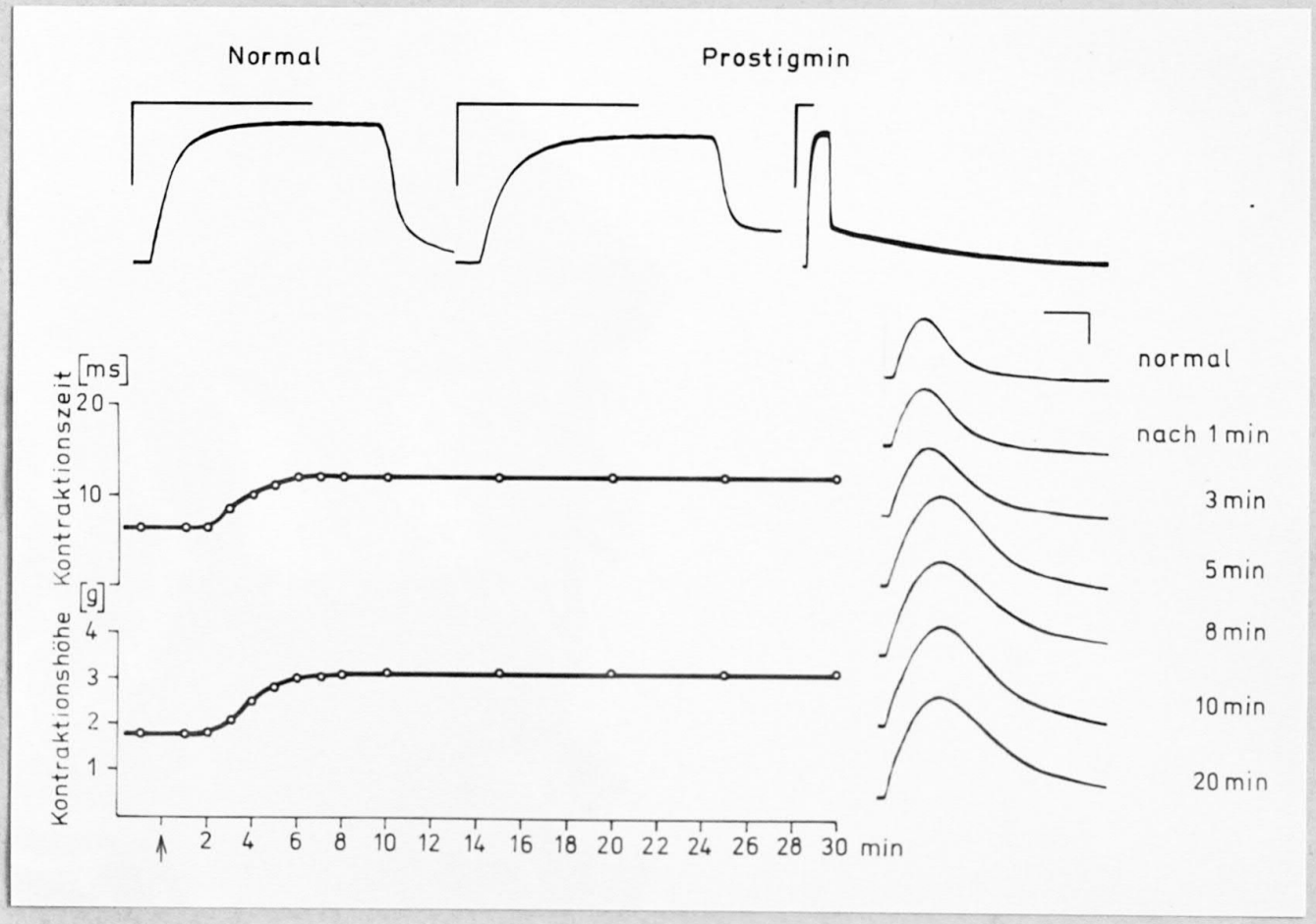


Abb. 62: Kaninchen ♂, 3,3 kg, M. obliquus inferior, 35°C.
Veränderungen der durch direkte All-over-Stimulation ausgelösten Einzelzuckungen und Tetani durch Physostigmin ($2{,}5 \times 10^{-3}$ mM/l).

Unten: (links): Veränderungen der Kontraktionsamplitude und der Kontraktionszeit in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer des Physostigmins. Bei (↑) Applikation des Pharmakons.
(rechts): Typische Einzelzuckungen (Kalibrierung: 10 ms, 1 g).

Oben: Charakteristische Tetani ausgelöst mit einer Reizfrequenz von 300 Hz, beachte die stark verlangsamte späte Erschlaffung unter Physostigmin.
Kalibrierung: 200 ms, 10 g.

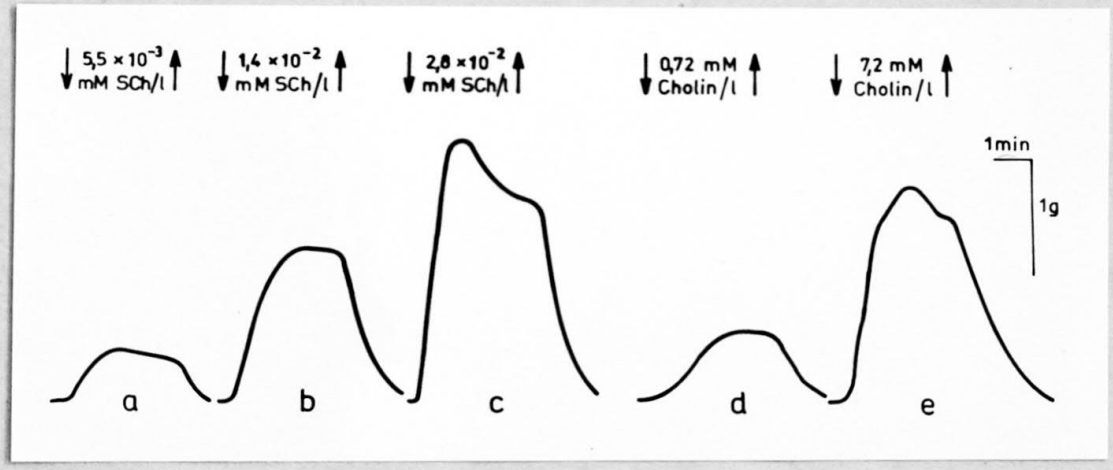


Abb. 63: Kaninchen ♀ , 3,0 kg, M. obliquus inferior, 35°C. Charakteristische Kontrakturen als Antwort auf eine Gabe von SCh (a - c) oder Cholin (d, e). Bei (↓) Applikation der Kontrakturlösung, bei (↑) Umschalten auf normale Tyrodelösung; Dauer der Applikation 3 min.

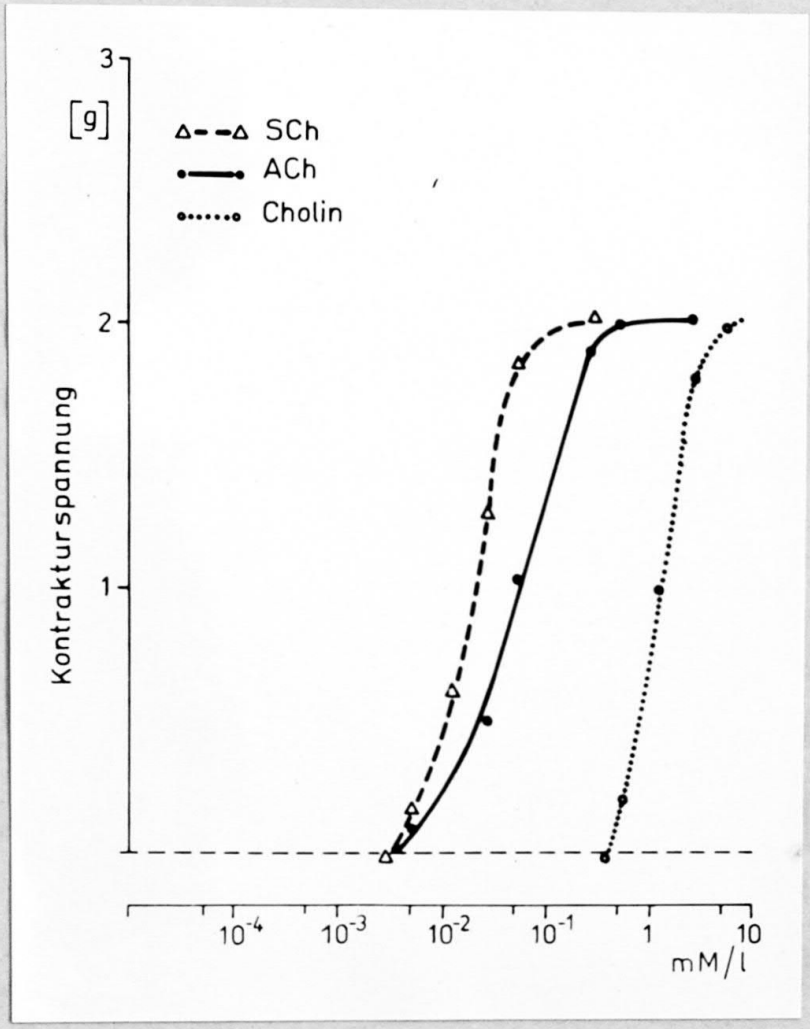
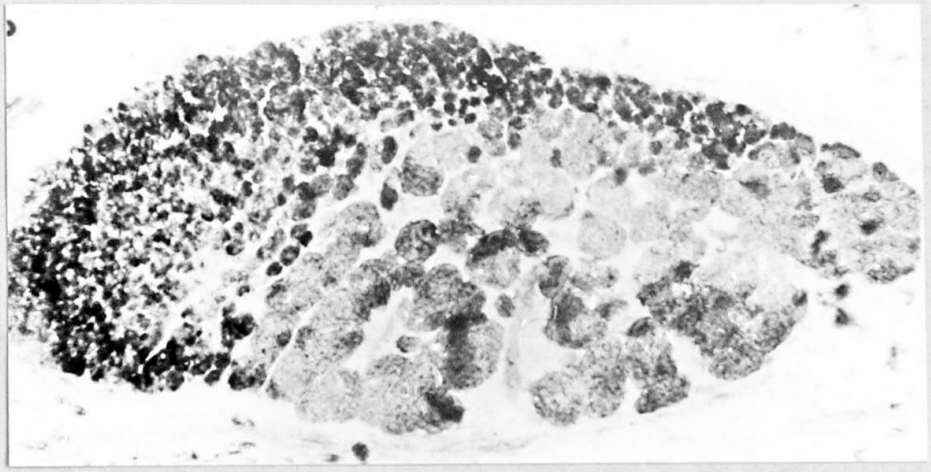
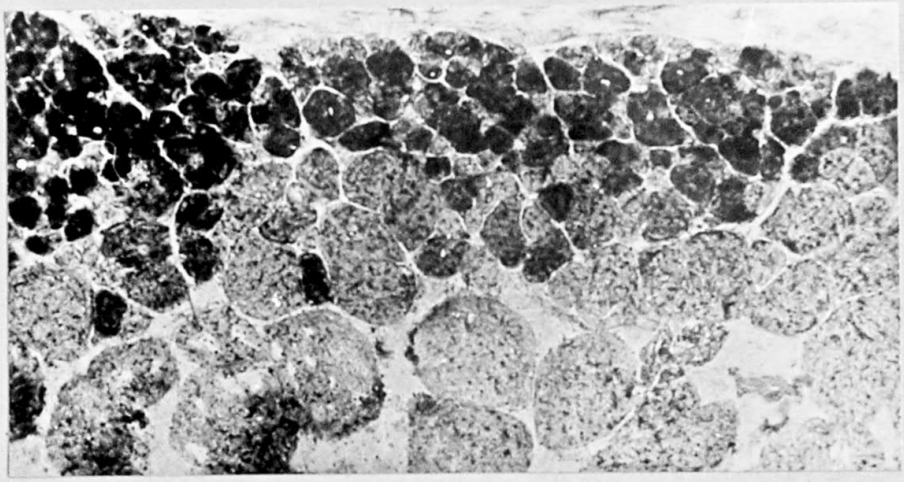


Abb. 64: Kaninchen ♂, 2,8 kg, M. obliquus inferior, 35°C.
Vergleich typischer Dosis-Wirkungskurven von Cholin, ACh und SCh.
Abhängigkeit der Kontrakturspannung (Ordinate) von der Konzentration des Pharmakons in der Badlösung (Abszisse - log. Einteilung).

Abb. 65: Goldfisch, M. rectus lateralis, Übersicht:
Querschnitt durch den ganzen Muskel (Kalibrierung: 50 µm).
Beachte den zweischichtigen Aufbau des Muskels - punktierte Linie, CAPS = Kapillaren.
(aus STERLING, 1977)



a



b

Abb. 66: Frosch (Rana esculenta), M. rectus superior,
Topik der SDH
a) Querschnitt durch den ganzen Muskel, 70fach
b) Ausschnitt, 200fach
(aus ASMUSSEN und WOHLRAB, 1974)

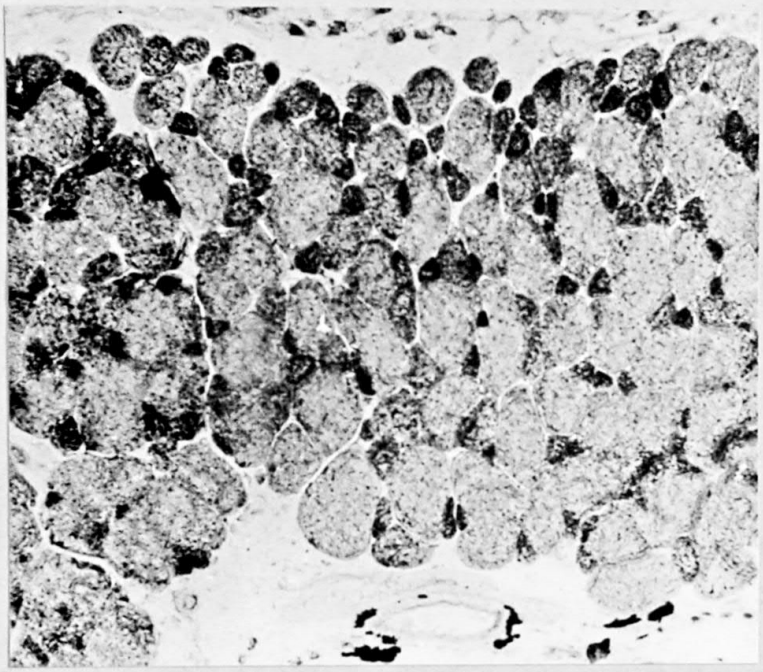
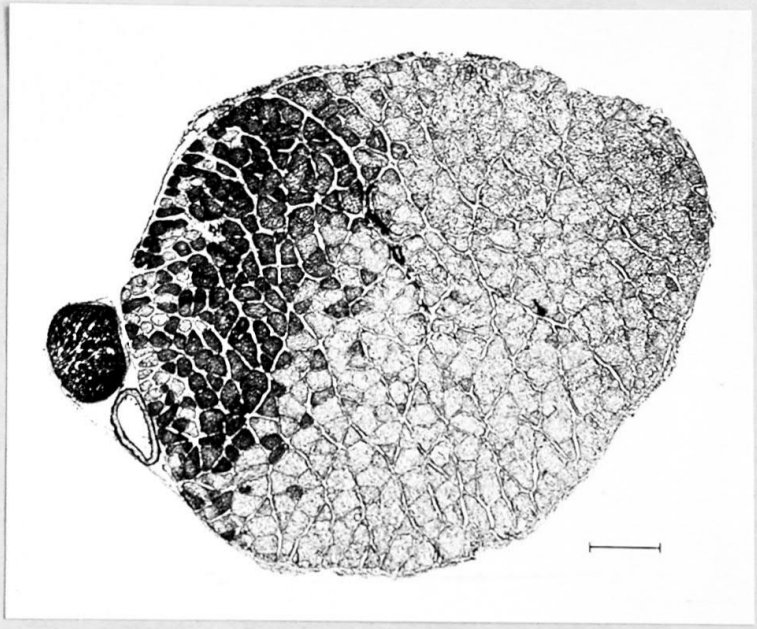
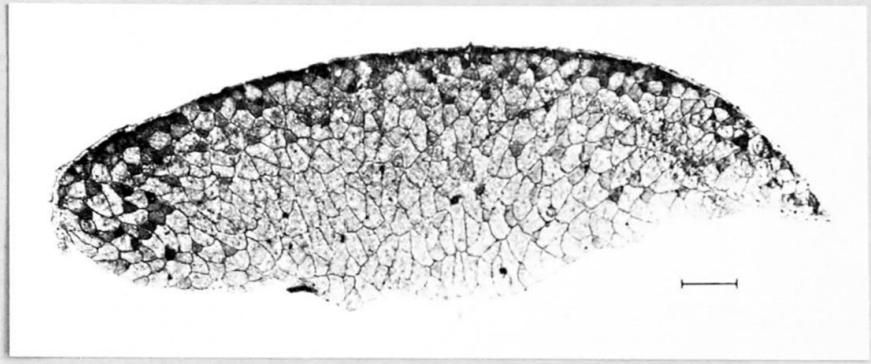


Abb. 67: Frosch (Rana esculenta), Querschnitt durch die Pars posterior des M. retractor bulbi, Topik der SDH, 90fach.

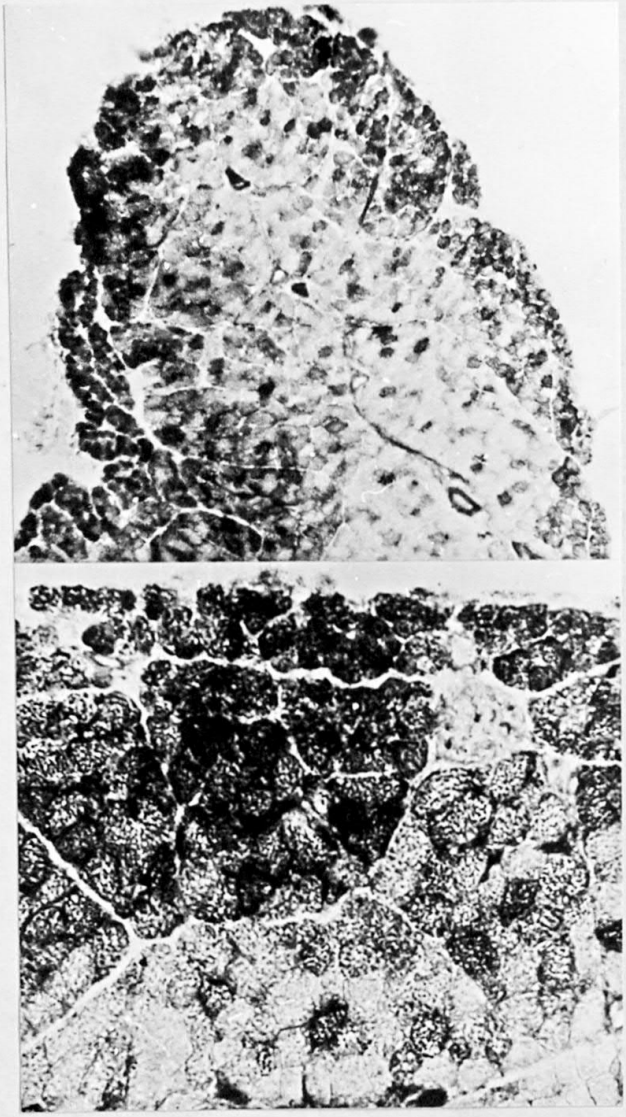


a



b

Abb. 68: Frosch (Rana esculenta), Sudan-Schwarz B
(Kalibrierung: 500 µm)
a) Querschnitt durch den M. iliofibularis etwa in Höhe der Mitte des SOMMERKAMP'schen Tonusbündels, anliegend: N. ischiadicus und A. ischiadica
b) Querschnitt durch den M. sartorius
(aus ASMUSSEN und KIESSLING, 1970)



a

b

Abb. 69: Huhn, M. rectus superior, Topik der SDH
a) Übersicht, 70fach
b) Ausschnitt, 200fach
(aus ASMUSSEN und WOHLRAB, 1974)

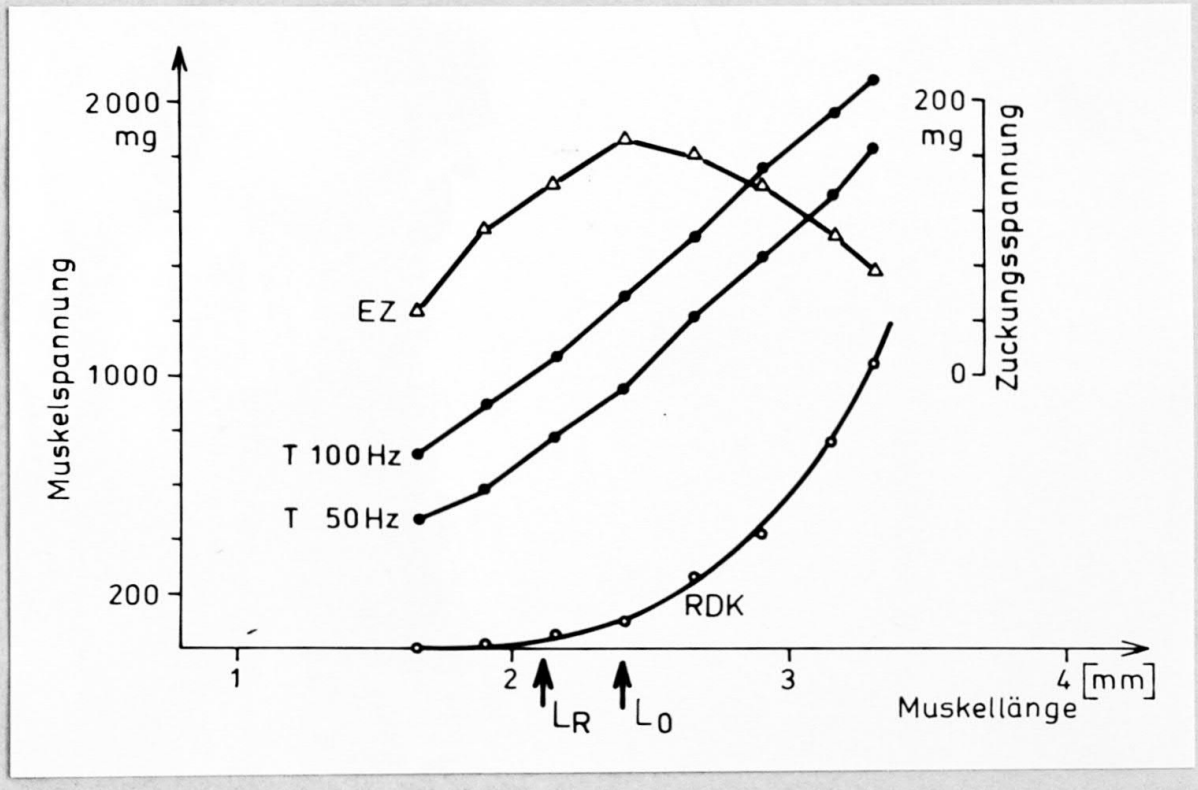


Abb. 70: Längen-Spannungs-Diagramm eines isolierten M. obliquus superior (Frosch ♀ , Raumtemperatur 22,5°C).

Abszisse: Länge des Muskels, L_R markiert die Ruhelänge des Muskels in situ, L_o die Optimallänge

rechte Ordinate: Amplitude der Einzelzuckungsspannung (Dreiecke, EZ)

linke Ordinate: Ruhespannung (leere Kreise, RDK) und Tetanusspannung (gefüllte Kreise, Reizfrequenz 100 Hz - T 100 Hz - bzw. 50 Hz - T 50 Hz)

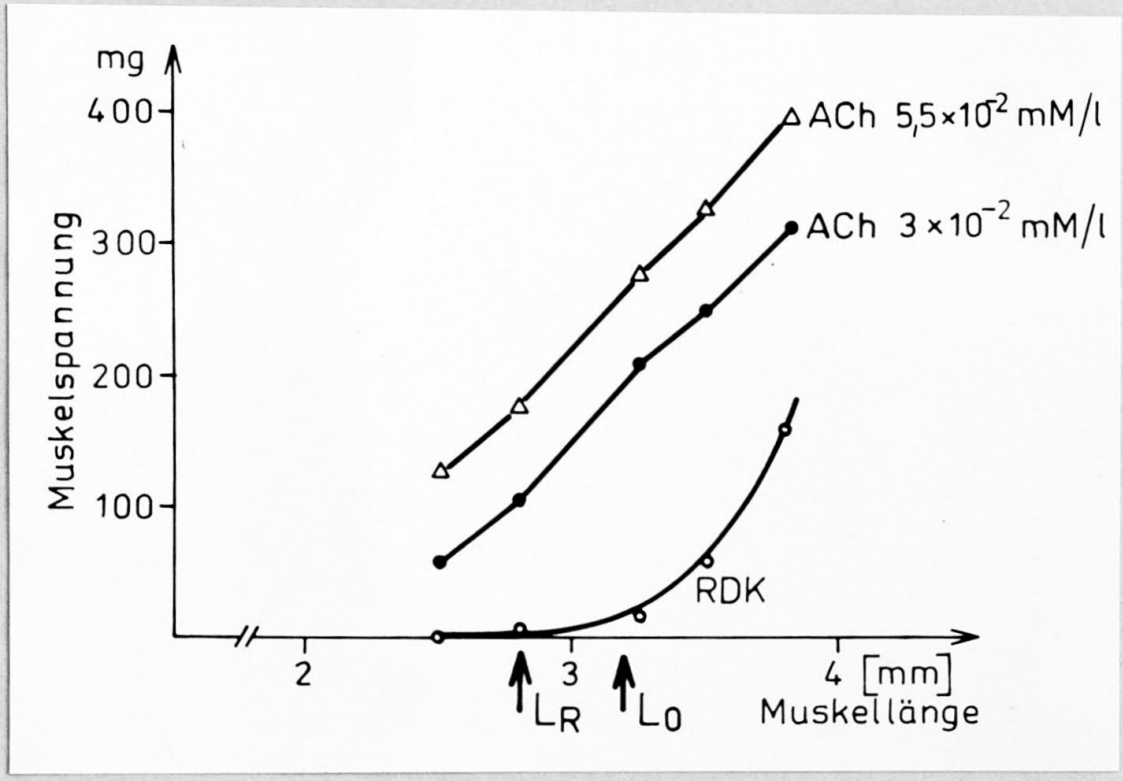


Abb. 71: Abhängigkeit der ACh-Kontrakturspannung von der Muskeldehnung.
Längen-Spannungs-Diagramm eines isolierten M. obliquus superior (Frosch ♀ , Raumtemperatur 22°C)
Ordinaten analog Abb. 70

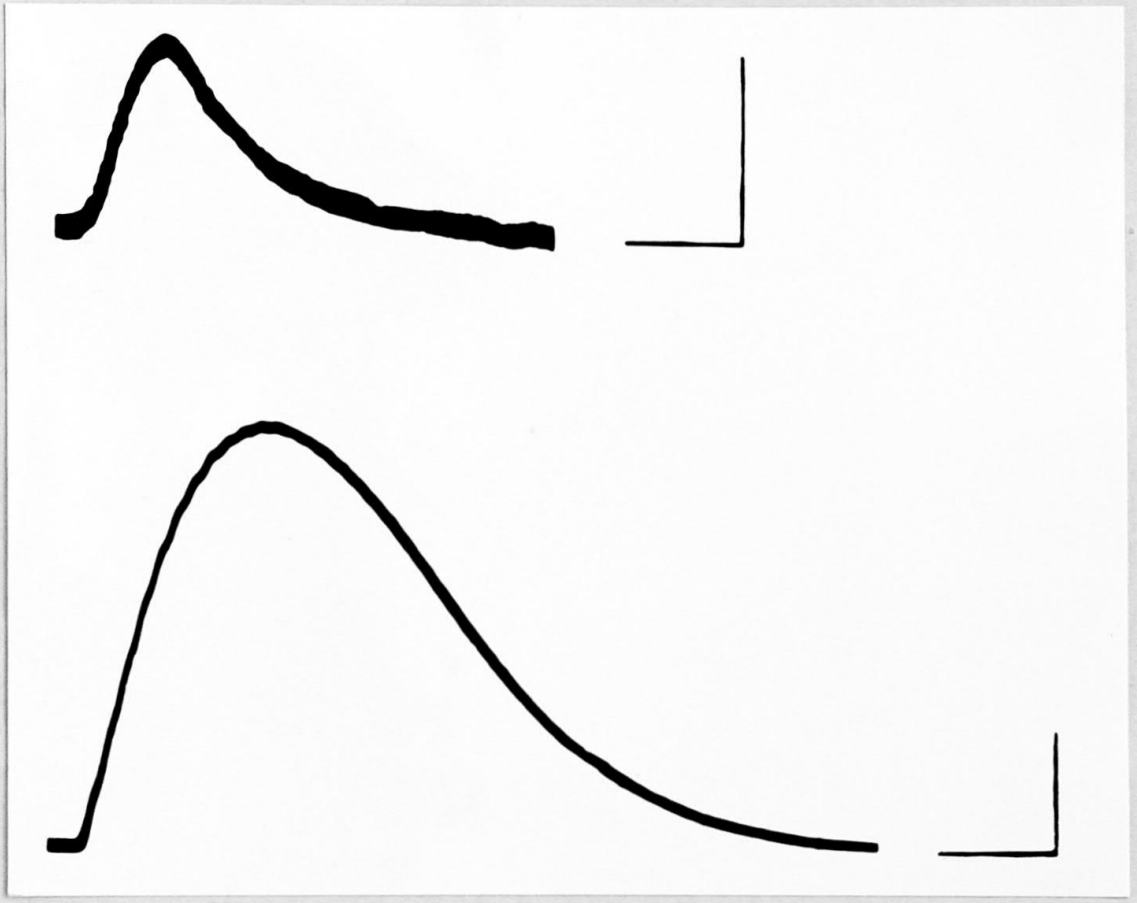


Abb. 72: Frosch ♀ , isometrische Einzelzuckungen, Optimallänge, direkte All-over-Reizung, Raumtemperatur 21°C

oben: M. obliquus superior, Kalibrierung: 200 mg, 20 ms

unten: M. iliofibularis, Kalibrierung: 10 g, 20 ms

Beide Muskeln wurden vom gleichen Tier gewonnen.

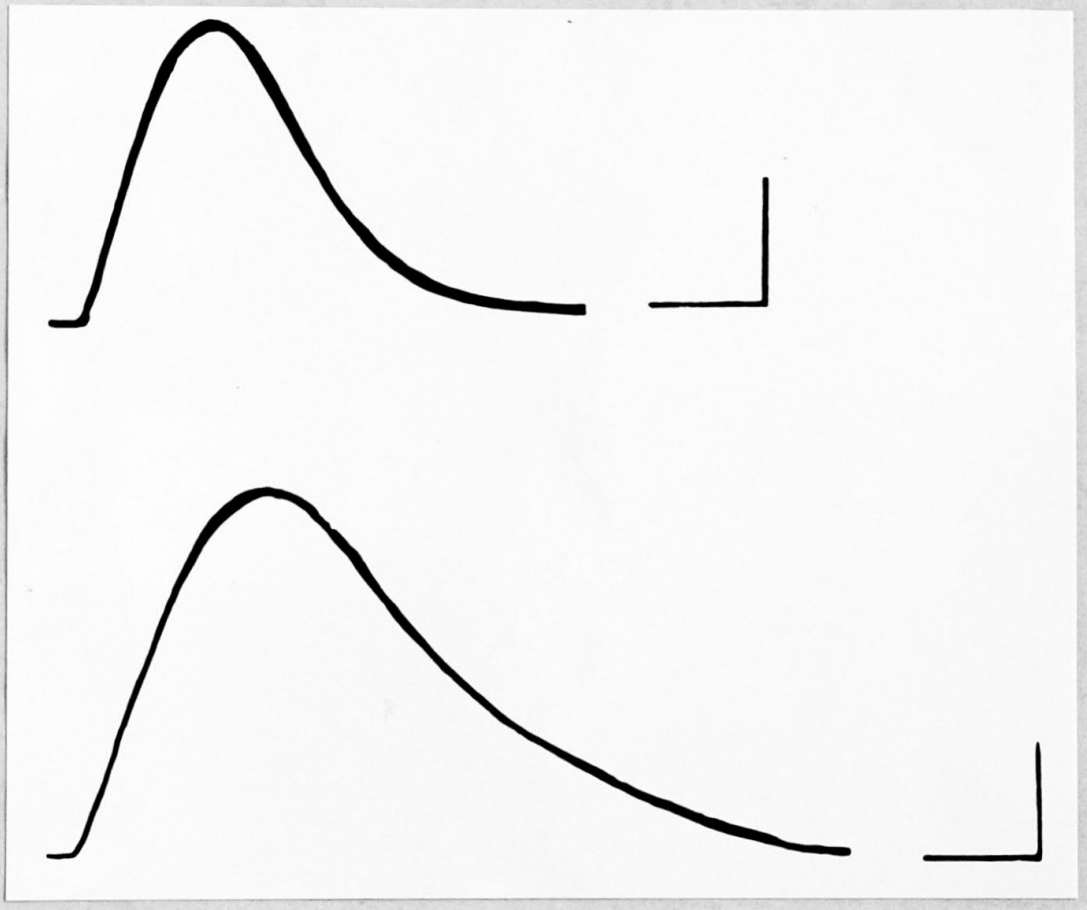


Abb. 73: Frosch ♀ , isometrische Einzelzuckungen, Optimallänge, direkte All-over-Reizung, Raumtemperatur 22°C.

oben: Streifenpräparat des M. retractor bulbi (pars posterior) Kalibrierung: 500 mg, 20 ms

unten: M. sartorius, Kalibrierung: 10 g, 20 ms

Beide Präparate wurden vom gleichen Tier gewonnen.

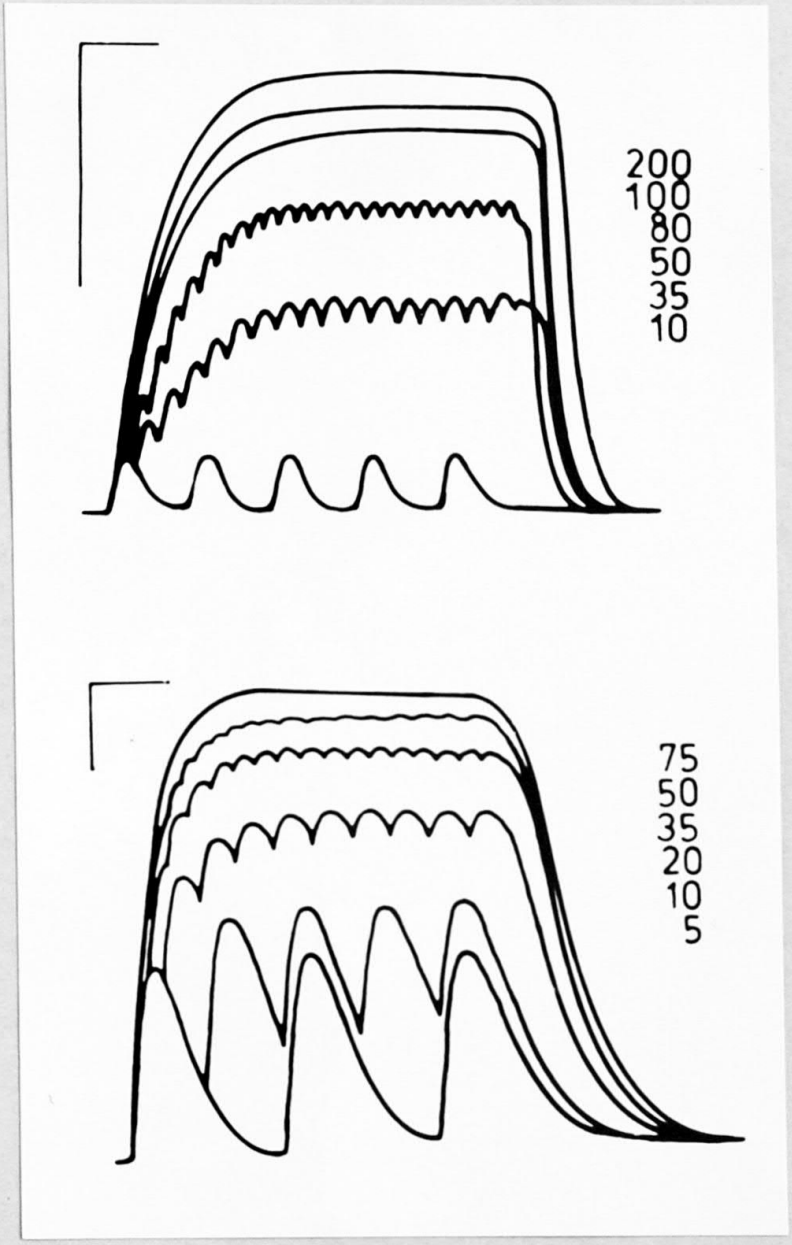


Abb. 74: Frosch ♀ , isometrische Tetani (graphisch übereinanderprojiziert), Optimallänge, direkte All-over-Reizung; Raumtemperatur 20°C; Reizung mit unterschiedlicher Frequenz (Angaben rechts in Hz).
oben: M. obliquus superior, Kalibrierung: 1g, 100 ms
unten: M. iliofibularis, Kalibrierung: 20 g, 100 ms
Beide Muskeln wurden vom gleichen Tier gewonnen.

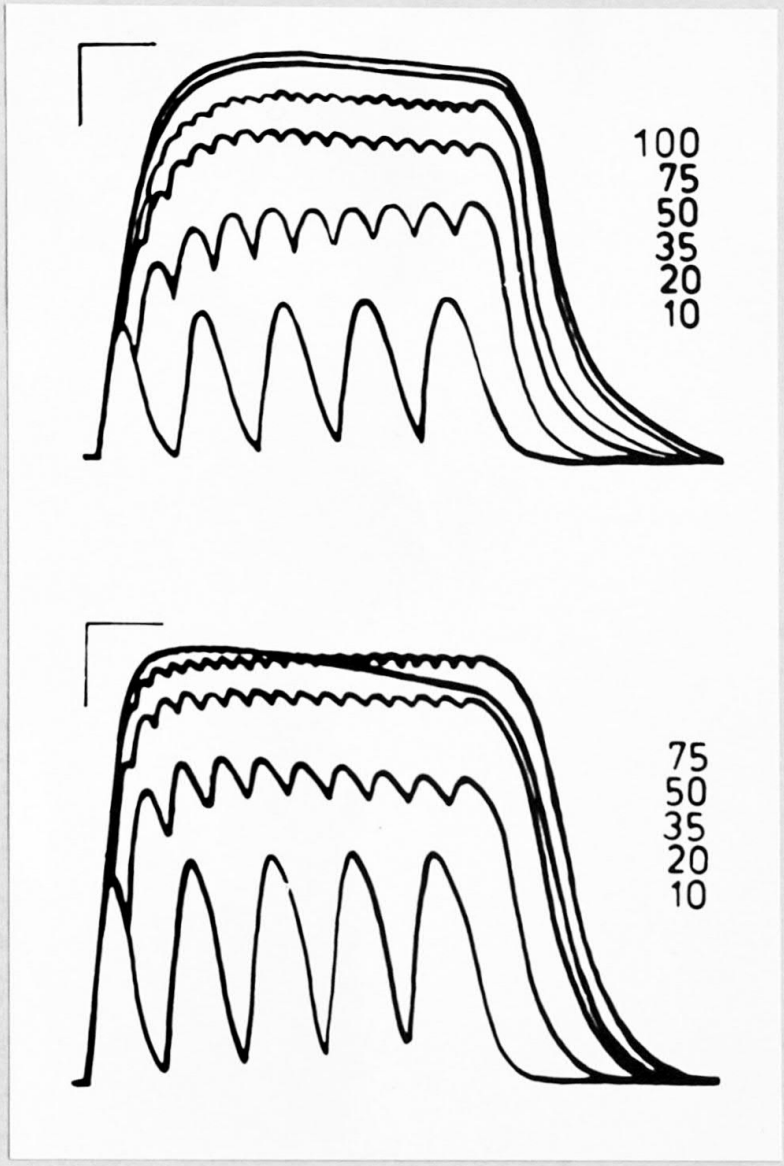


Abb. 75: Frosch ♀ , isometrische Tetani (graphisch übereinanderprojiziert), Optimallänge, direkte All-over-Reizung, Raumtemperatur 21,5°C; Reizung mit unterschiedlichen Frequenzen (Angaben rechts in Hz)
oben: Streifenpräparat des M. retractor bulbi (pars posterior) Kalibrierung: 1 g, 100 ms
unten: M. sartorius, Kalibrierung: 20 g, 100 ms
Beide Präparate wurden vom gleichen Tier gewonnen.

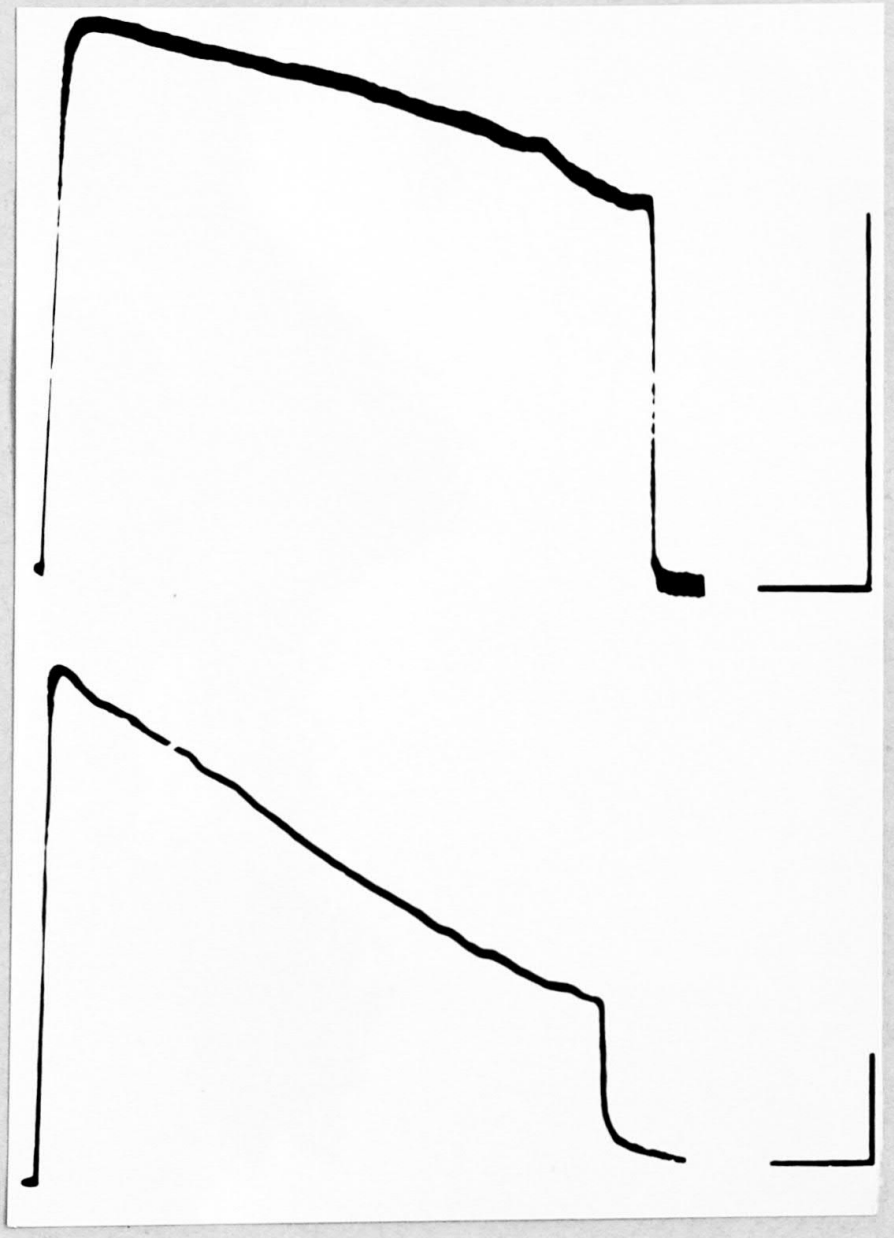


Abb. 76: Frosch ♀ , Ermüdung durch eine 5 s dauernde tetanische Reizung mit Fusionsfrequenz.

oben: M. obliquus superior, Raumtemperatur 21°C, Reizfrequenz 85 Hz, Kalibrierung: 1 g, 1 s

unten: M. iliofibularis, Raumtemperatur 20,5°C, Reizfrequenz 60 Hz, Kalibrierung: 20 g, 1 s

Beide Muskeln wurden vom gleichen Tier gewonnen.

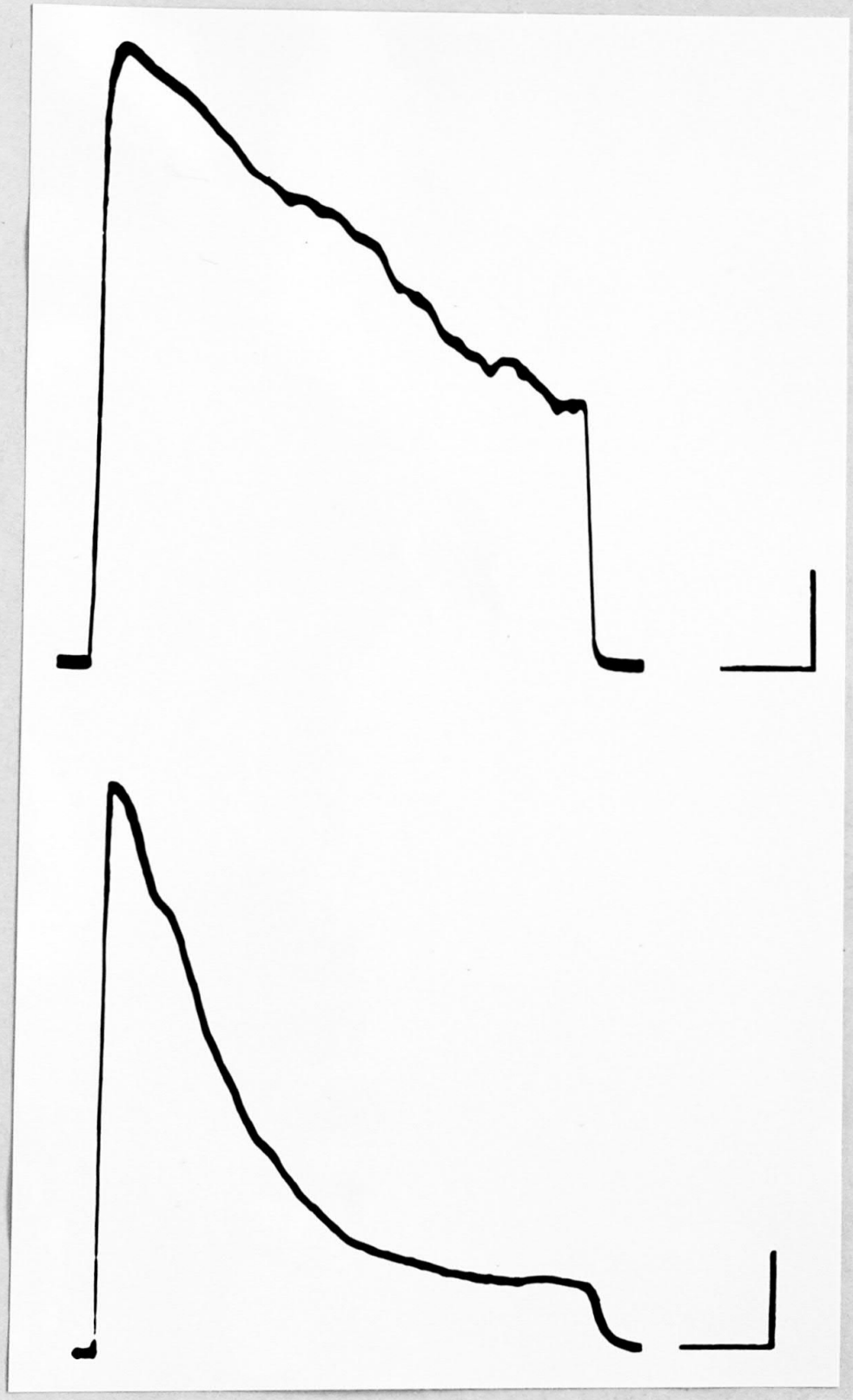


Abb. 77: Frosch ♀ , Ermüdung durch eine 5 s dauernde tetanische Reizung mit Fusionsfrequenz, Raumtemperatur 20,5°C

oben: Streifenpräparat des M. retractor bulbi (pars posterior), Reizfrequenz 75 Hz, Kalibrierung: 500 mg, 1 s

unten: M. sartorius, Reizfrequenz 65 Hz, Kalibrierung: 10 g, 1 s

Beide Präparate stammten vom gleichen Tier.

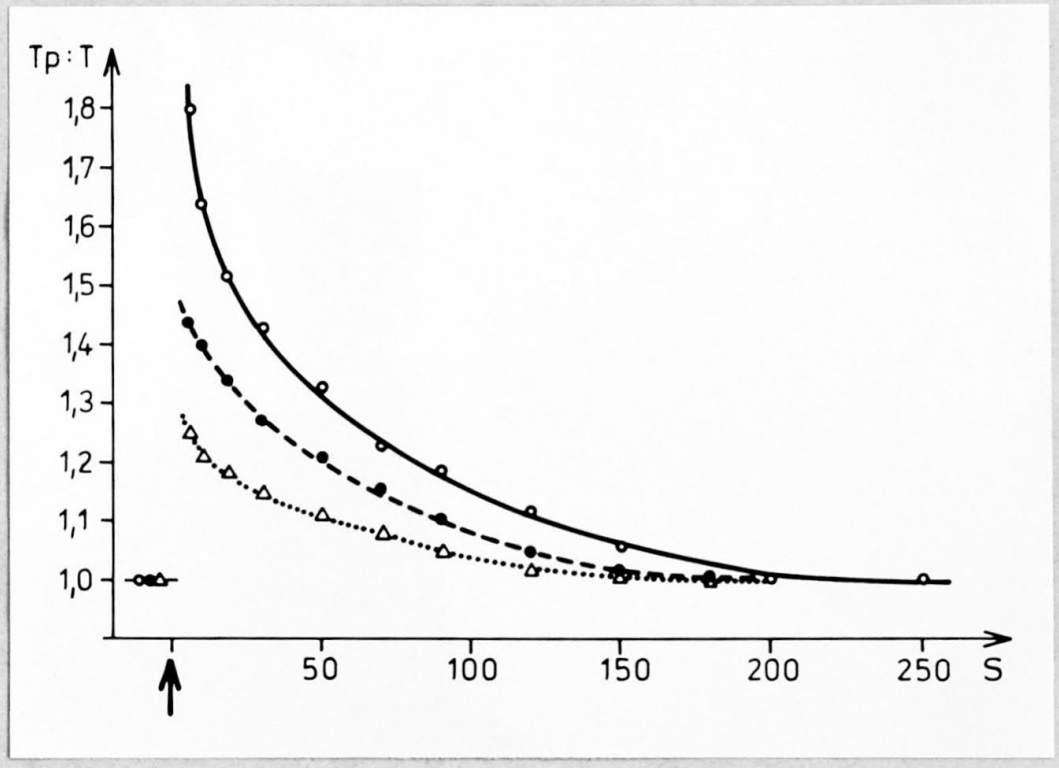


Abb. 78: Frosch ♀ , zeitlicher Verlauf der posttetanischen Potenzierung der Einzelzuckung, direkte All-over-Stimulation.

Abszisse: Zeit nach einem Tetanus (↑) von 1 s Dauer (Fusionsfrequenz)

Ordinate: Verhältnis der Amplitude einer nach dem Tetanus ausgelösten Einzelzuckung zu der vor dem Tetanus ausgelösten Kontrollzuckung

leere Kreise, durchgezogene Kurve: M. obliquus superior

gefüllte Kreise, gestrichelte Kurve: M. retractor bulbi

Dreiecke, punktierte Kurve: M. iliofibularis

Alle Muskeln wurden vom gleichen Tier gewonnen.

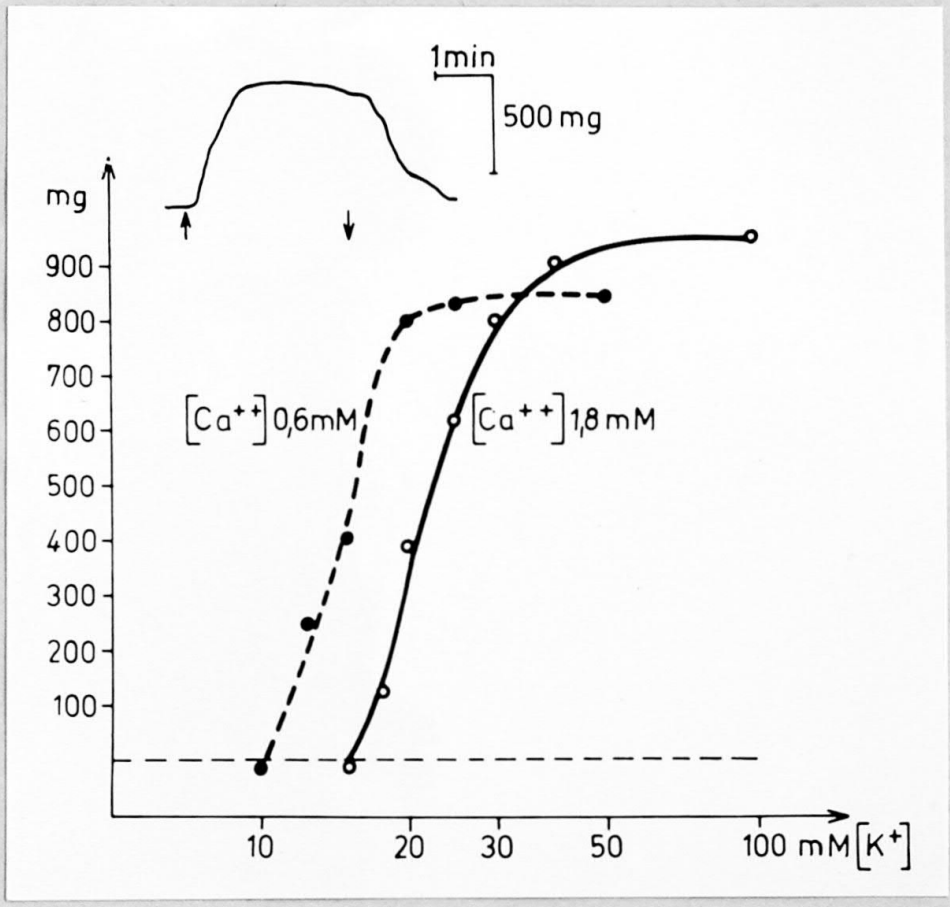


Abb. 79: Frosch ♀, M. obliquus superior, Raumtemperatur 21,5°C, Abhängigkeit der Höhe der K^+-Kontraktur von der K^+-Konzentration in der Badlösung (log. Einteilung).
leere Kreise, durchgezogene Linie: Normale Ringerlösung (Ca^{++} 1,8 mM/l).
gefüllte Kreise, gestrichelte Linie: Ringerlösung mit erniedrigtem Ca-Gehalt (Ca^{++} 0,6 mM/l).
Oben in der Graphik ist eine typische aufrechterhaltene K^+-Kontraktur des Muskels abgebildet (Applikation von Ringerlösung mit 20 mM K^+ und 1,8 mM Ca^{++}. Die Pfeile markieren den Lösungswechsel).

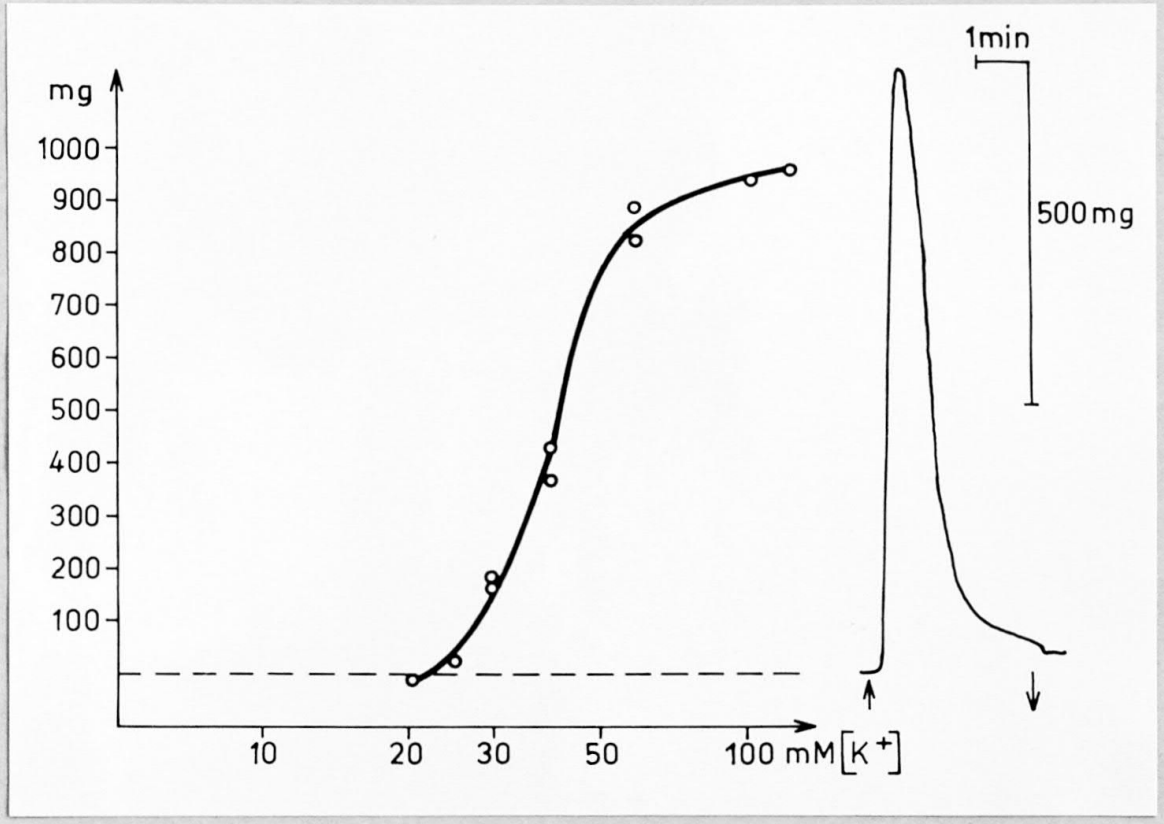


Abb. 80: Frosch ♀, Streifenpräparat des M. retractor bulbi (pars posterior), Raumtemperatur 22°C, Abhängigkeit der Höhe der K^+-Kontraktur von der K^+-Konzentration in der Badlösung (log. Einteilung).
Rechts neben der Graphik ist eine typische vorübergehende K^+-Kontraktur des Muskels abgebildet (Applikation von Ringerlösung mit 60 mM K^+).
Die Pfeile markieren des Lösungswechsel.

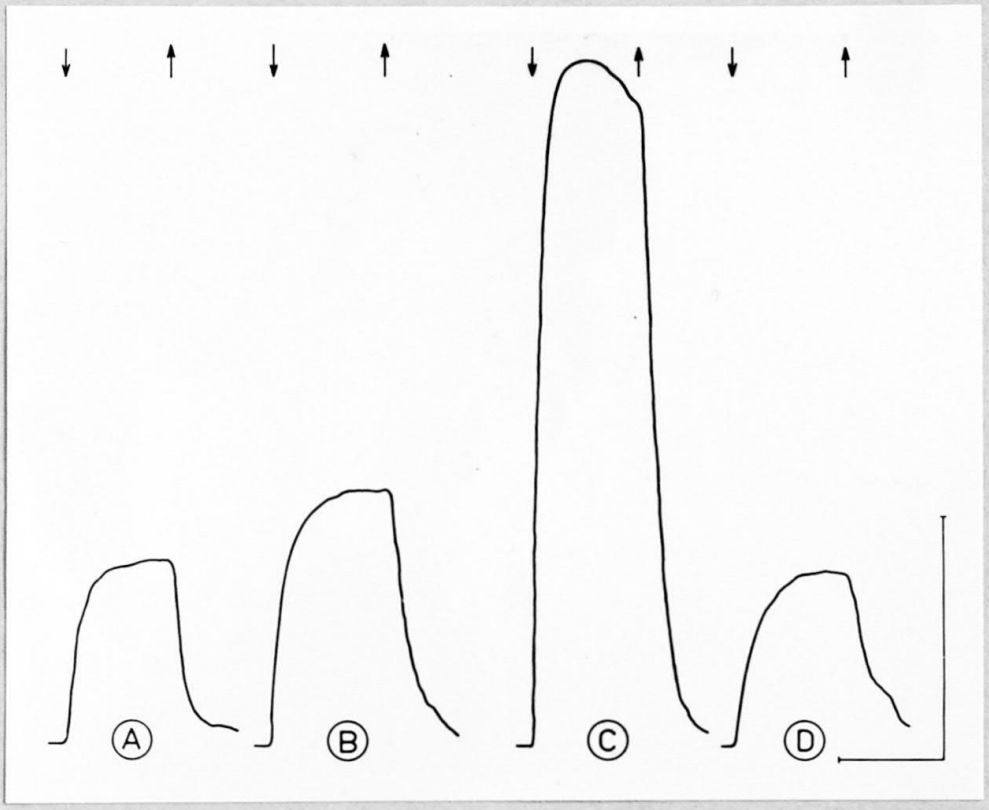


Abb. 81: Frosch ♂, M. obliquus superior, Zeitverlauf der ACh-Kontrakturen und Einfluß von Physostigmin und d-Tubocurarin, Lösungswechsel wird durch Pfeile markiert, Kalibrierung: 3 min, 100 mg, Raumtemperatur 21°C.

A: ACh $5,5 \times 10^{-3}$ mM/l in normaler Ringerlösung

B: ACh $5,5 \times 10^{-3}$ mM/l in Ringerlösung mit $2,5 \times 10^{-3}$ mM Physostigmin/l

C: ACh 0,28 mM/l in normaler Ringerlösung

D: ACh 0,28 mM/l in Ringerlösung mit 9×10^{-3} mM d-Tubocurarin/l

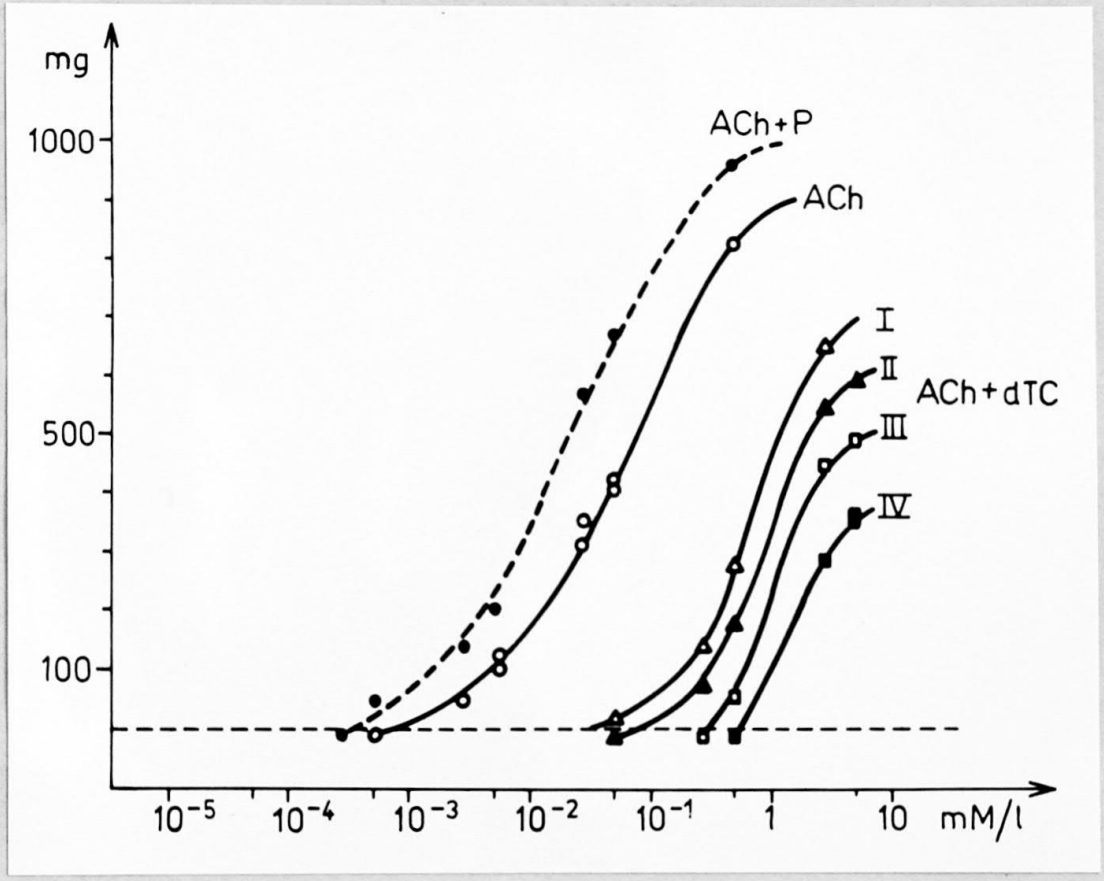


Abb. 82: Frosch ♀ , M. obliquus superior. Charakteristische Dosis-Wirkungskurven (DWK) für ACh und deren Beeinflussung durch Physostigmin (P) oder d-Tubocurarin (d-TC), Raumtemperatur 22,5°C.

leere Kreise, durchgezogene Linie: DWK für ACh in normaler Ringerlösung

gefüllte Kreise, gestrichelte Linie: DWK für ACh in Ringerlösung mit $2,5 \times 10^{-3}$ mM Physostigmin/l

I - IV: DWK für ACh in Ringerlösung mit Zusatz von d-TC

leere Dreiecke: $4,5 \times 10^{-3}$ mM d-TC/l
gefüllte Dreiecke: 9×10^{-3} mM d-TC/l
leere Vierecke: $2,3 \times 10^{-2}$ mM d-TC/l
gefüllte Vierecke: 9×10^{-2} mM d-TC/l

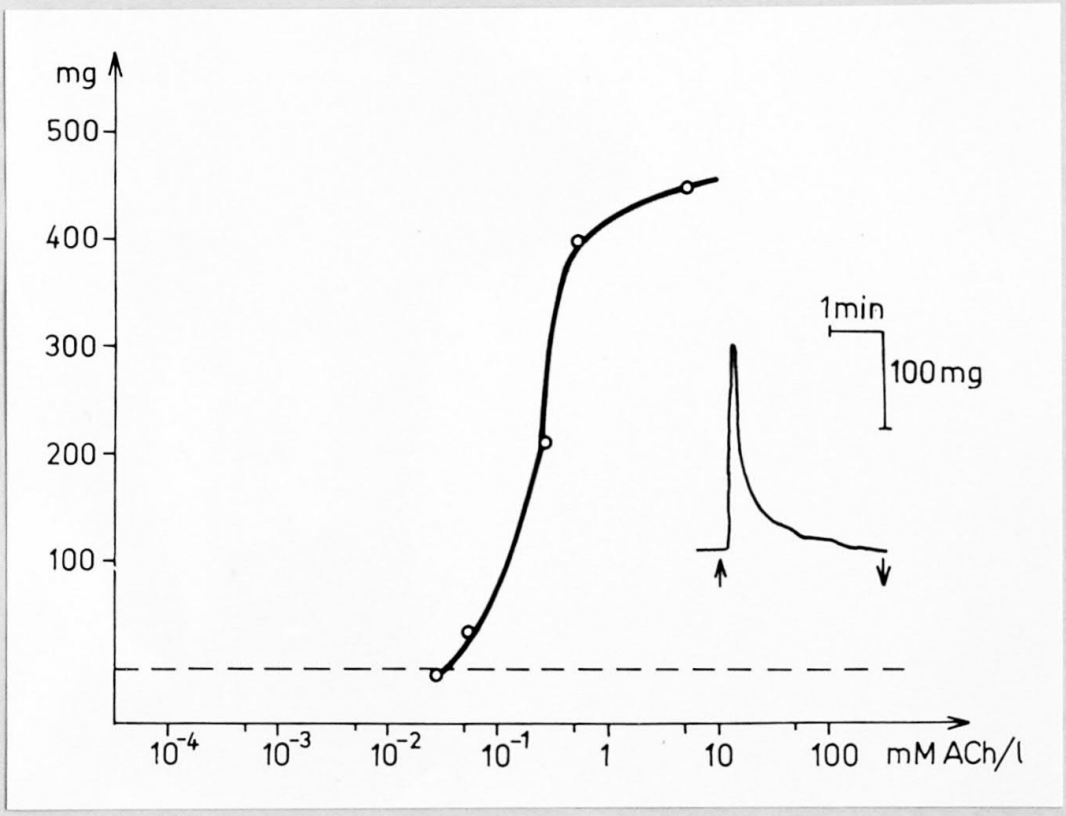


Abb. 83: Frosch ♀♂, Streifenpräparat des M. retractor bulbi. Beziehung zwischen Kontrakturspannung und ACh-Konzentration (log. Einteilung), Raumtemperatur 21°C. rechts: typische vorübergehende isometrische Kontraktur als Antwort auf eine Applikation von Ringerlösung mit 0,27 mM ACh. Lösungswechsel ist durch Pfeile markiert.

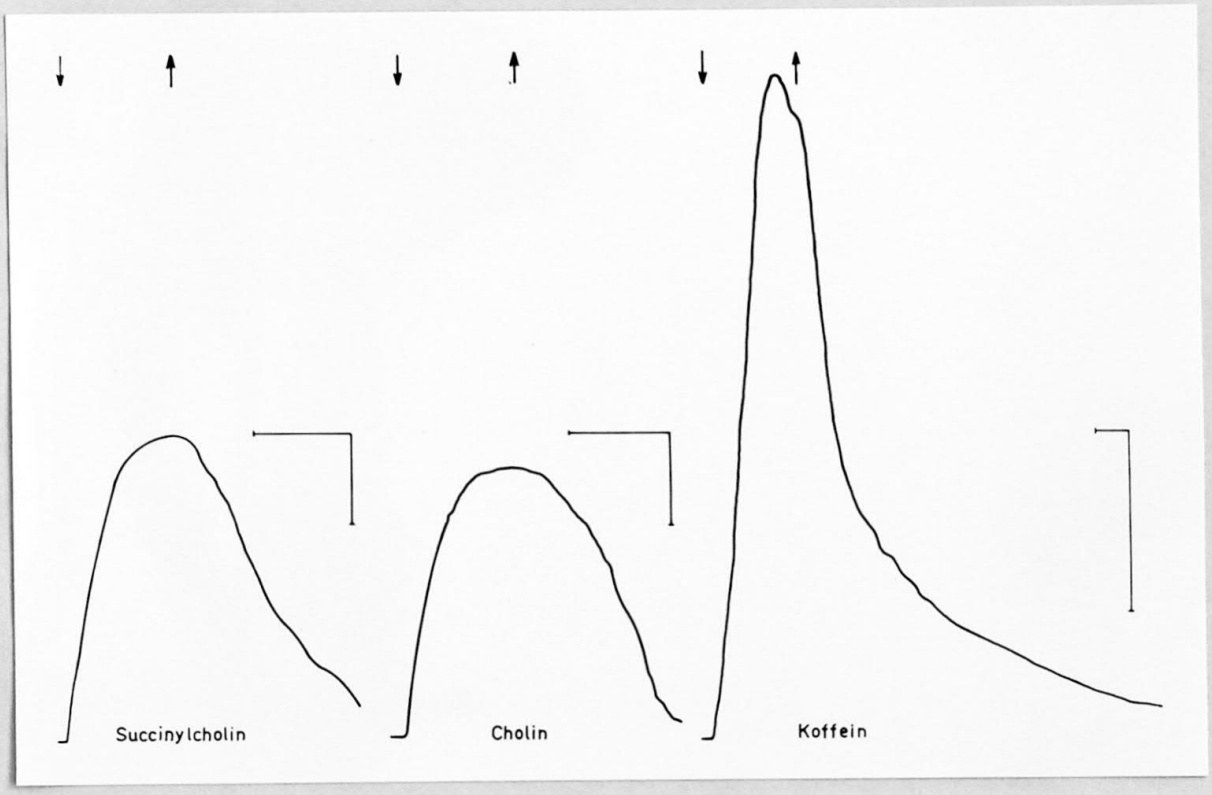


Abb. 84: Frosch ♀, M. obliquus superior, Zeitverlauf isometrischer Kontrakturen nach Applikation von $2{,}8 \times 10^{-2}$ mM SCh/l, 7,2 mM Cholin/l und 5,1 mM Koffein/l. Lösungswechsel ist durch Pfeile markiert. Kalibrierung: 100 mg, 3 min (beachte die unterschiedliche Registriergeschwindigkeit für Koffein). Raumtemperatur 22°C

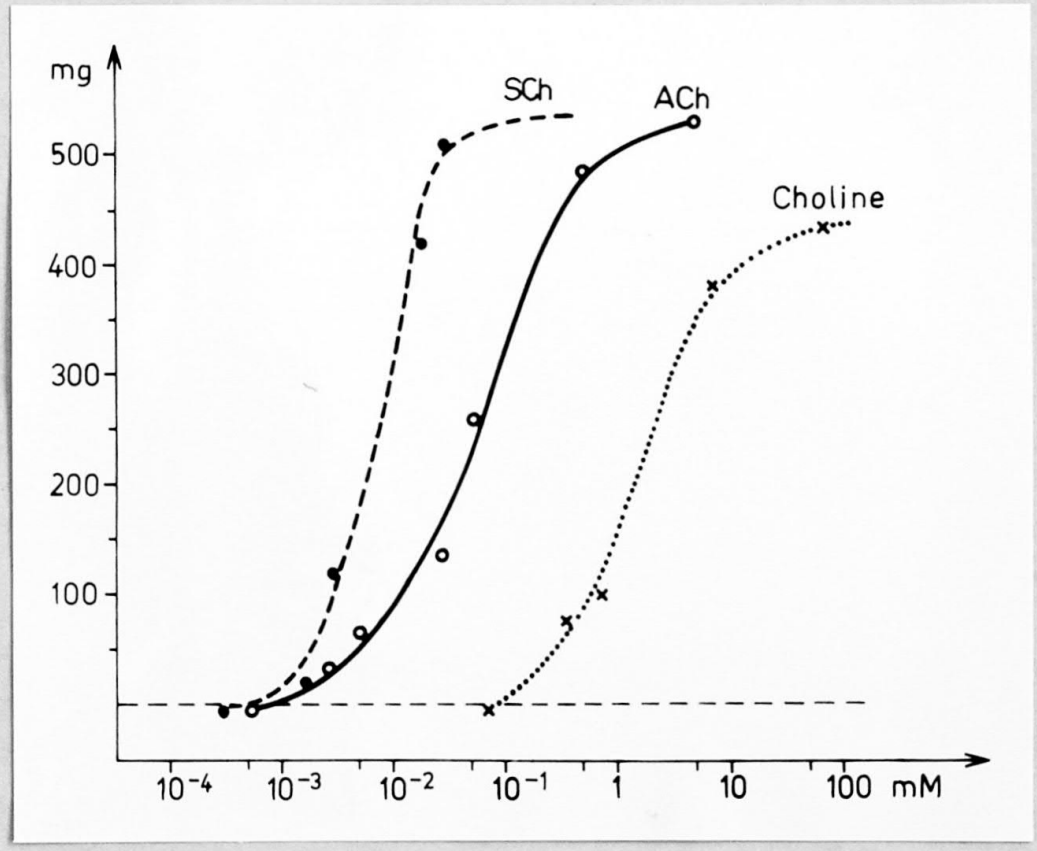


Abb. 85: Frosch ♂, M. rectus superior, charakteristische Dosis-Wirkungskurven für ACh (leere Kreise, durchgezogene Linie), SCh (gefüllte Kreise, gestrichelte Linie) und Cholin (Kreuze, punktierte Linie). Raumtemperatur 21 °C

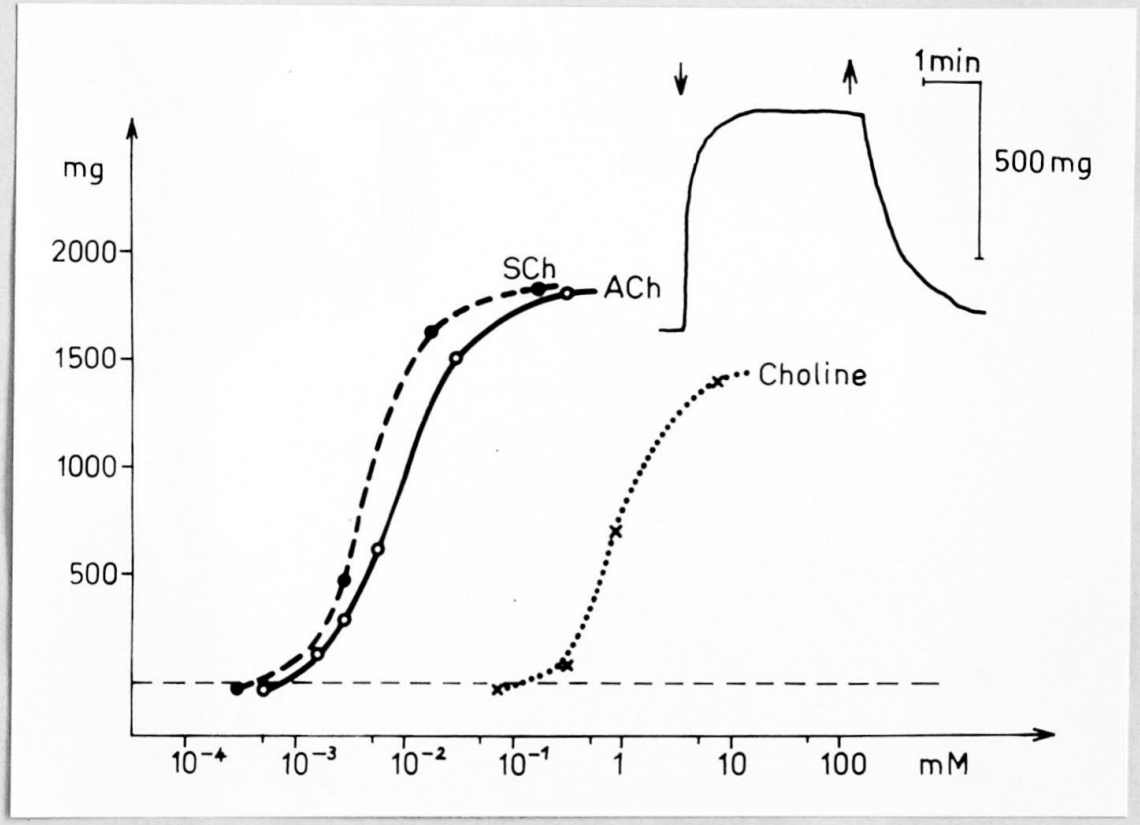
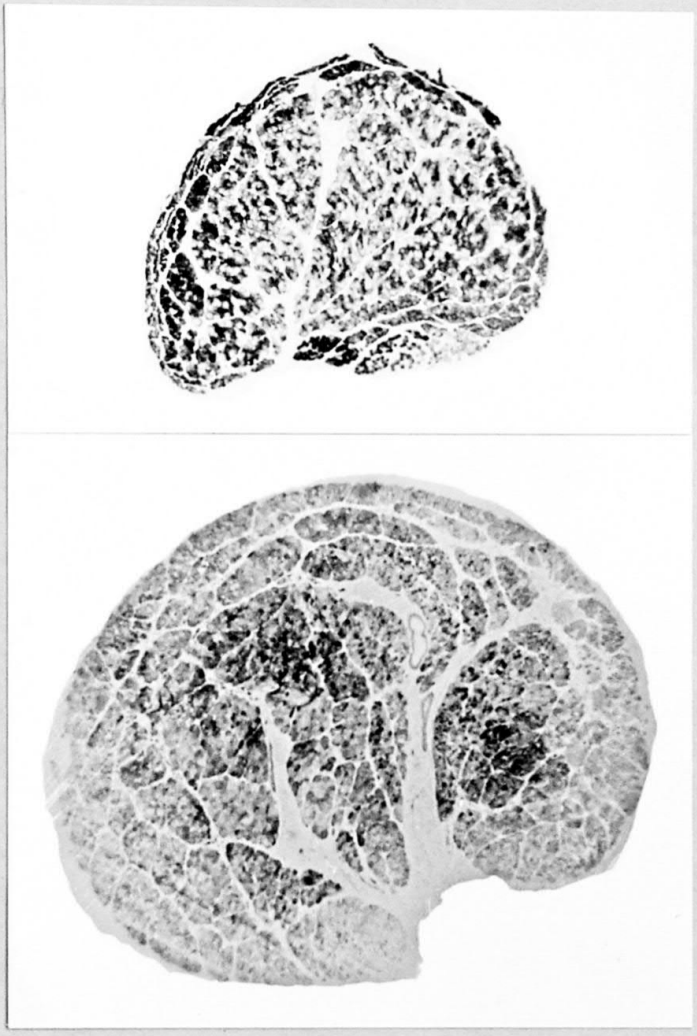


Abb. 86: Frosch ♂, M. iliofibularis, charakteristische Dosis-Wirkungskurven für ACh (leere Kreise, durchgezogene Linie), SCh (gefüllte Kreise, gestrichelte Linie) und Cholin (Kreuze, punktierte Linie). Der Muskel stammte vom gleichen Tier wie der in Abb. 85, Raumtemperatur 21,5°C.
Im rechten oberen Teil der Graphik ist eine typische aufrechterhaltene Kontraktur des M. iliofibularis nach Applikation einer Ringerlösung mit 5,5 x 10^{-3} mM ACh/l abgebildet. Lösungswechsel ist durch Pfeile markiert.



a

b

Abb. 87: Kaninchen ♀ , 3,0 kg, M. obliquus inferior, SDH. Zunahme des Muskelquerschnitts, Abnahme der SDH-Aktivität und starke Hypertrophie der Muskelfasern der Orbitalregion im denervierten Präparat, 20fach
a: unveränderter linker Kontrollmuskel
b: rechter Muskel, 28 Tage denerviert
(aus ASMUSSEN und KIESSLING, 1976)

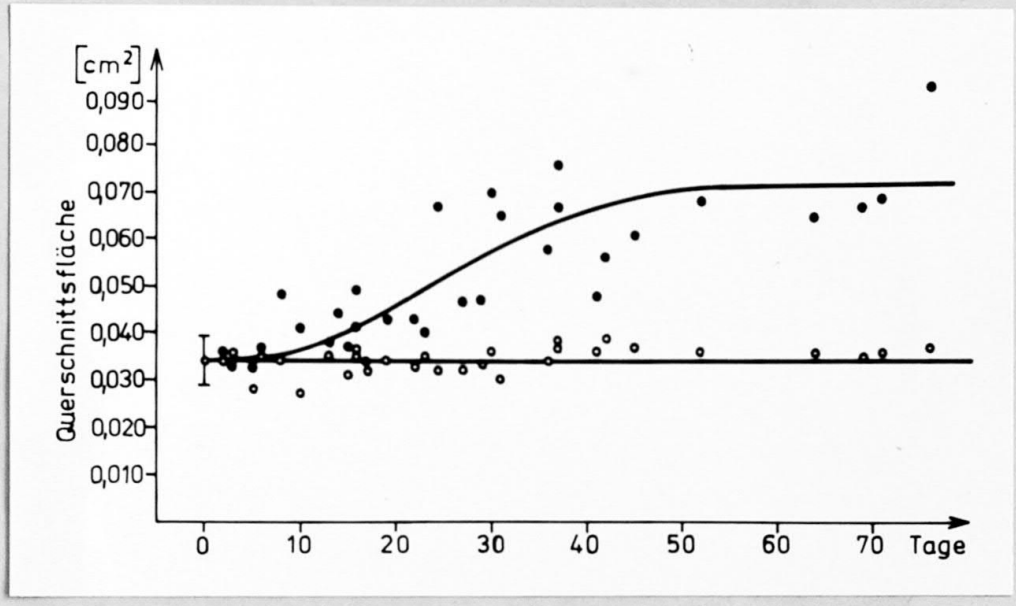


Abb. 88: Zunahme der Querschnittsfläche denervierter Mm. obliqui inferiores des Kaninchens (berechnet aus Gewicht und Länge der Muskeln) in Abhängigkeit von der Denervationsdauer.
gefüllte Kreise: denervierte Muskeln
leere Kreise: normale kontralaterale Muskeln

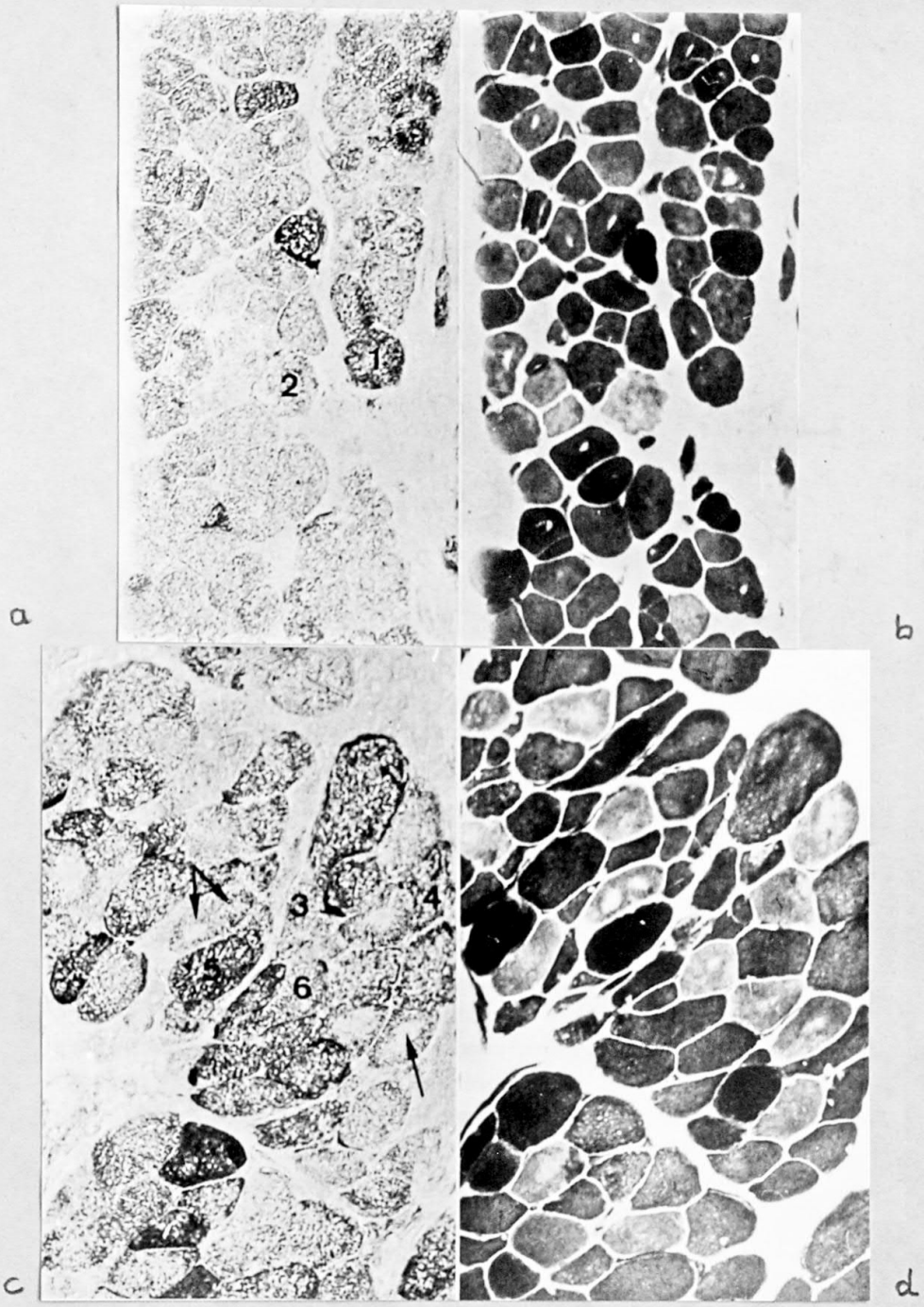


Abb. 89: Kaninchen ♂, 2,8 kg, M. obliquus inferior (rechts), 34 Tage denerviert, konsekutive Serienschnitte, a, b = Orbitalregion, c, d = Globalregion, 230fach a, c = Topik der SDH, b, d = Topik der ATPase, pH 9,4. Ausschnitte aus dem zugehörigen kontralateralen Muskel sind in Abb. 22 a-d zum Vergleich dargestellt; beachte die Abnahme der SDH-Aktivität, die Zunahme des Faserkalibers besonders in der Orbitalregion und das gehäufte Auftreten von Satelliten- und Targetzellen im denervierten Muskel.
(aus ASMUSSEN und KIESSLING, 1976)

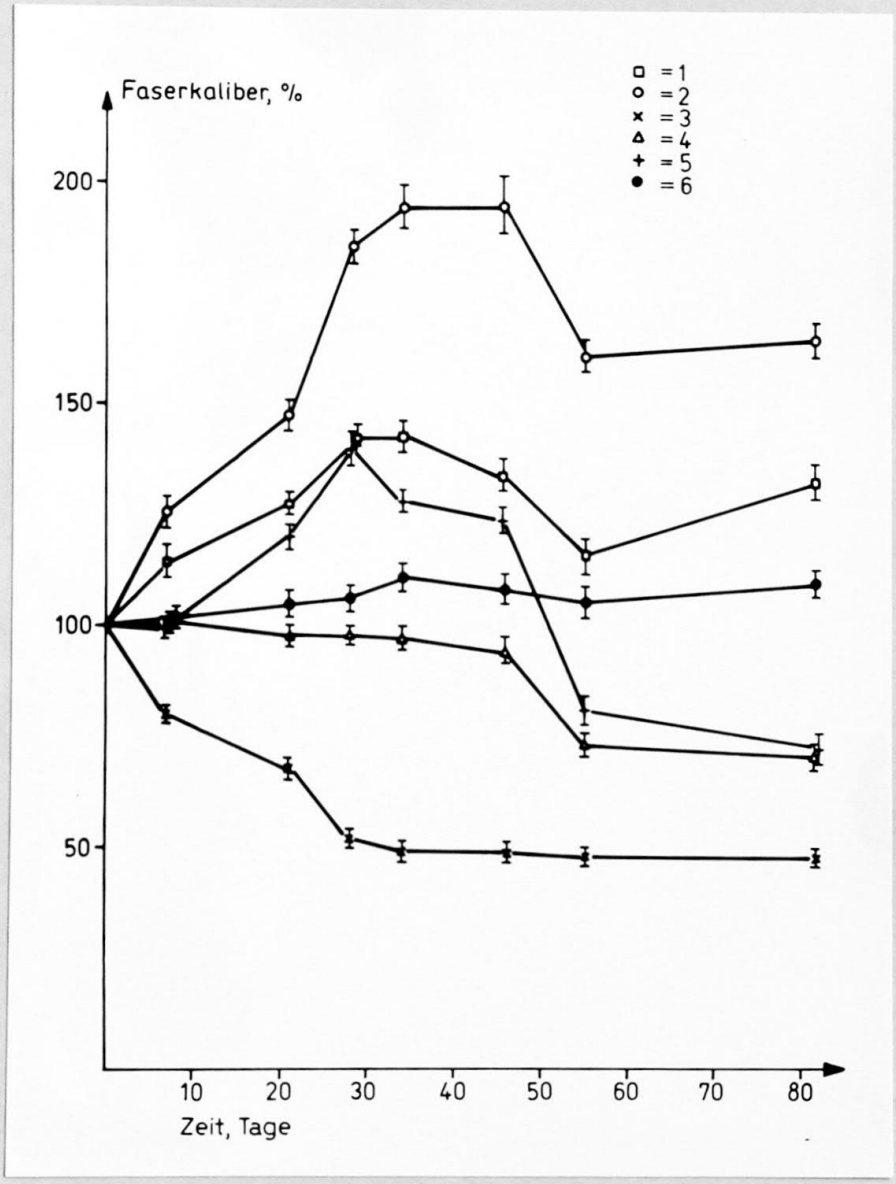


Abb. 90: Veränderungen des Kalibers der sechs Muskelfasertypen im M. obliquus inferior des Kaninchens in Abhängigkeit von der Denervationsdauer.
Abszisse: Tage nach der denervierenden Operation
Ordinate: mittlerer Faserdurchmesser ($\pm s_{\bar{x}}$) in Prozent des Normalen durch Vergleich mit dem Kontrollmuskel der unbehandelten Gegenseite.

Die Fasertypenbezeichnung entspricht der Klassifizierung im Text.

(aus ASMUSSEN und KIESSLING, 1976)

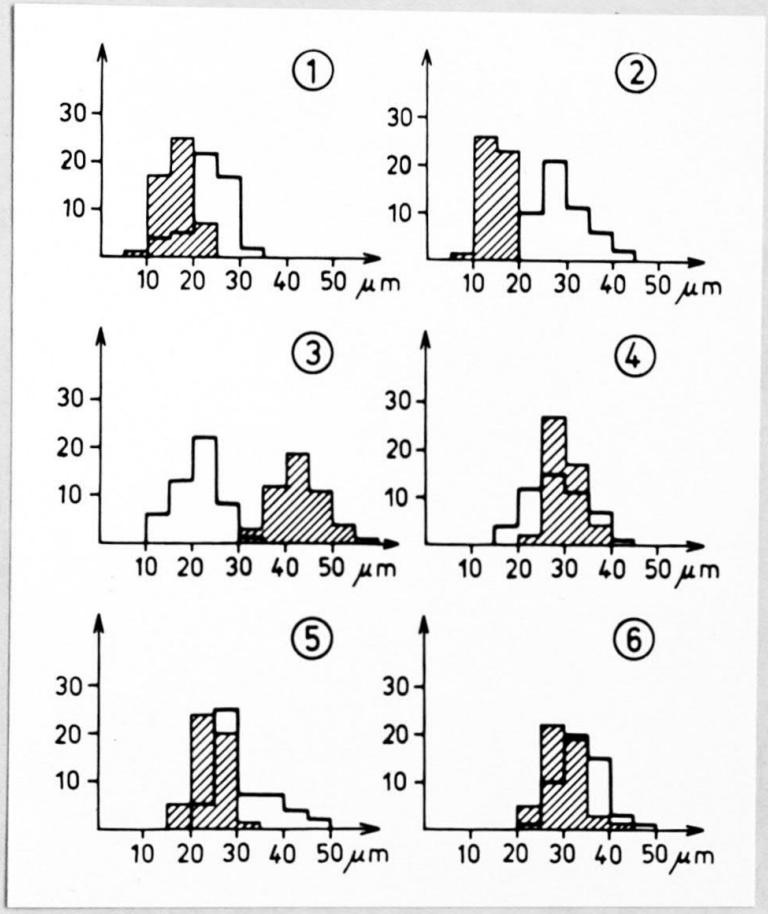
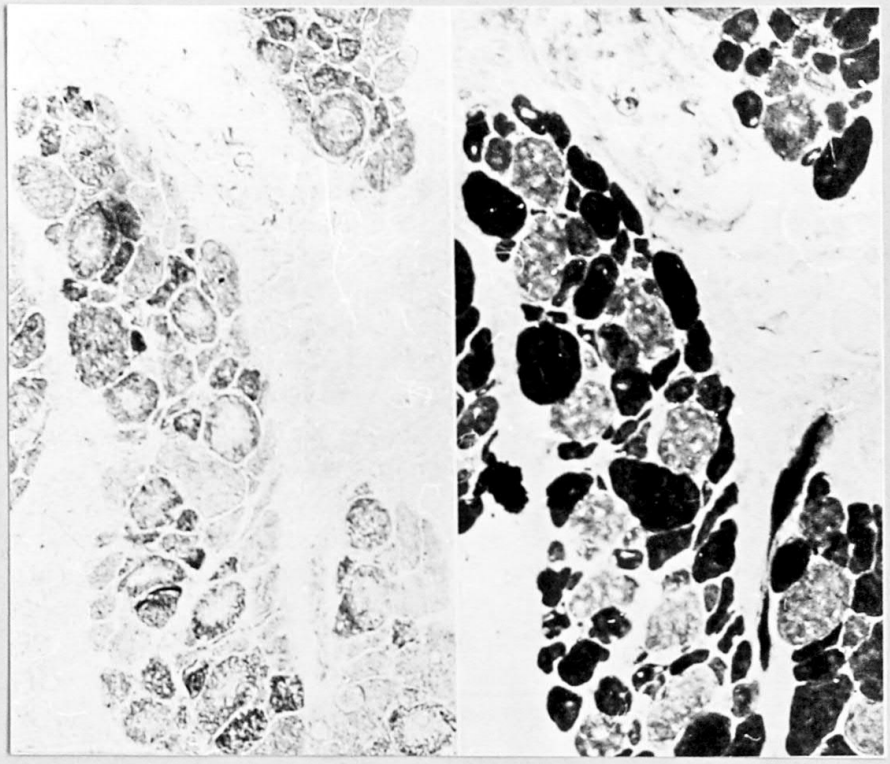


Abb. 91: Kaninchen ♀ , 2,7 kg; Histogramme von 50 Muskelfasern jeden Typs (1 - 6 entsprechend der Klassifizierung im Text) aus einem 34 Tage denervierten (stark umrandet) und dem dazu kontralateralen, normalen (schraffiert) M. obliquus inferior. Beachte die starke Hypertrophie der Fasertypen 1, 2 und 5, die leichte Hypertrophie der Fasern von Typ 6, die Atrophie des Fasertyps 3 sowie die breitbasige Häufigkeitsverteilung bei den Fasern vom Typ 4 nach der Denervation.
(aus ASMUSSEN und KIESSLING, 1976)



a. b

Abb. 92: Kaninchen ♂, 3,5 kg, M. obliquus inferior, Globalregion; konsekutive Serienschnitte durch einen 55 Tage denervierten Muskel. Weitgehende Atrophie aller Fasern mit positiver ATPase-Reaktion und persistierende Hypertrophie der Fasern mit negativer ATPase-Reaktion, 230fach.
a = SDH, b = ATPase, pH 9,4
(aus ASMUSSEN und KIESSLING, 1976)

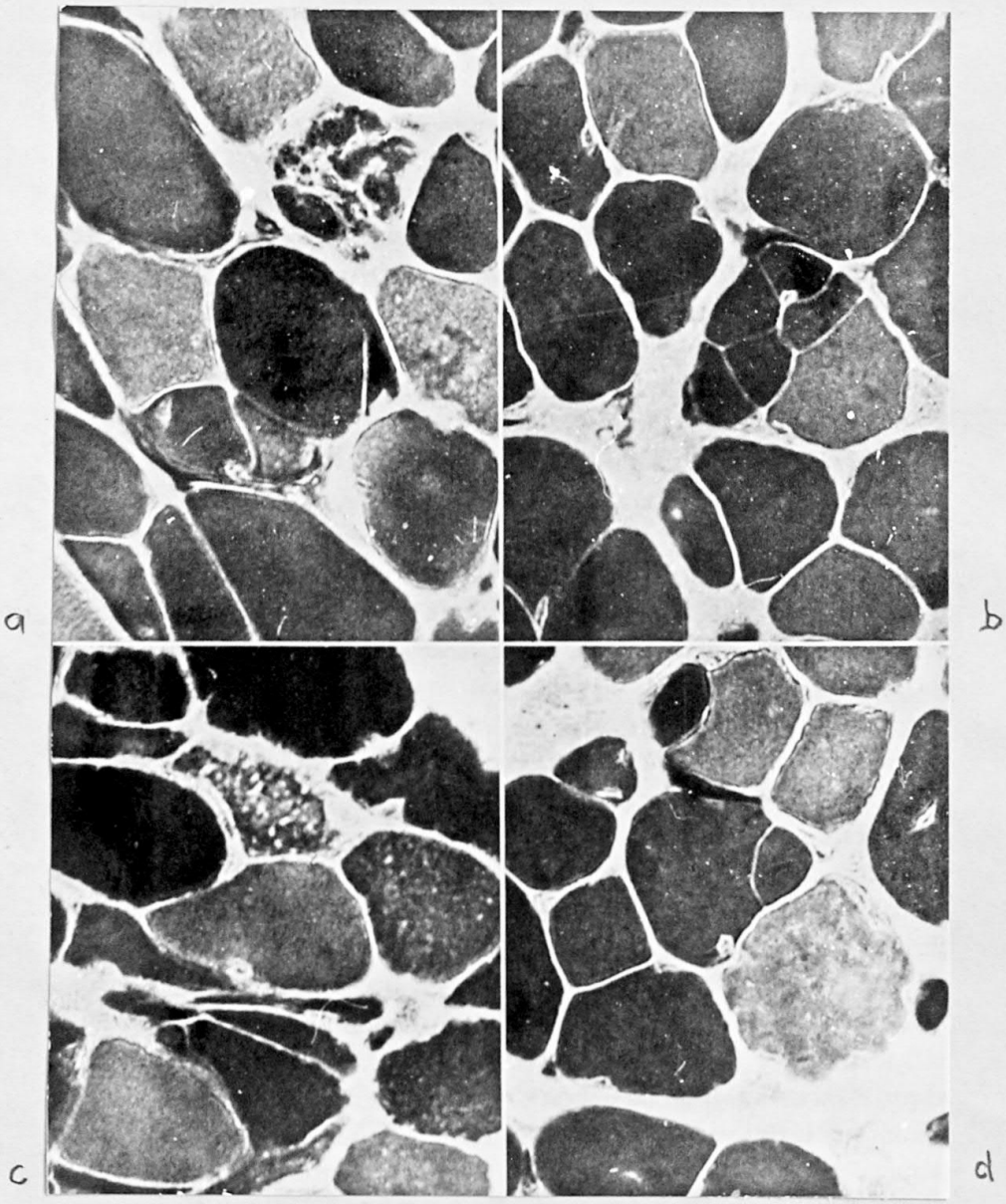


Abb. 93: Typische Konfigurationsänderungen denervierter Augenmuskelfasern bei Hypertrophie. M. obliquus inferior des Kaninchens, Darstellung der ATPase, pH 9,4.

a = ausgeprägte Zersplitterung einer Muskelfaser der Globalregion, 28 Tage denerviert, 550fach

b = Spaltung einer Muskelfaser in fünf Teile in der Orbitalregion, 34 Tage denerviert, 630fach

c = einfache Spaltung einer Muskelfaser in zwei oder drei Teile in der Globalregion, 21 Tage denerviert, 630fach

d = Satellitenzellen in der Orbitalregion, 34 Tage denerviert, 630fach.

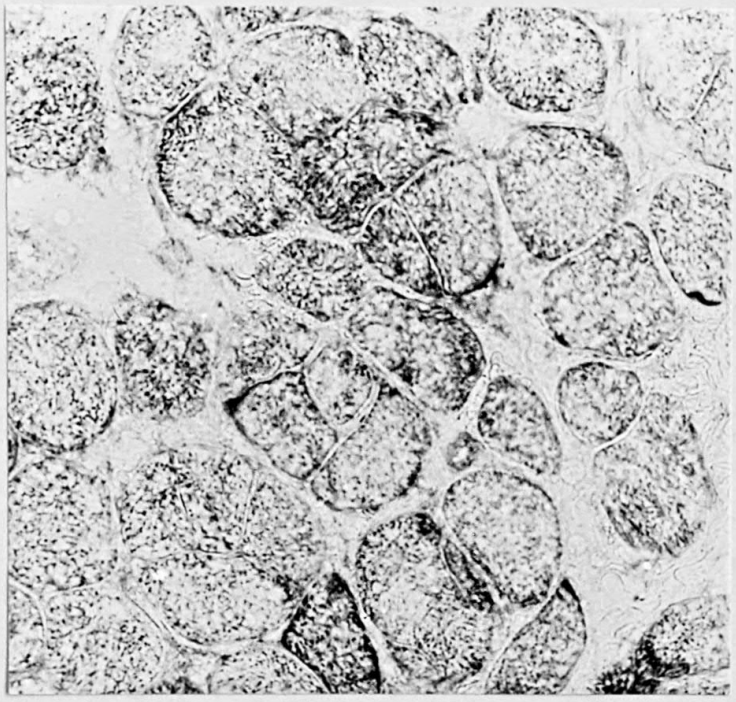


Abb. 94: Kaninchen ♀ , 4,0 kg; M. obliquus inferior,
83 Tage denerviert. Hypertrophie und Hyperplasie
von Muskelfasern in der Orbitalregion.
Erläuterung im Text.
Darstellung der SDH, 550fach.

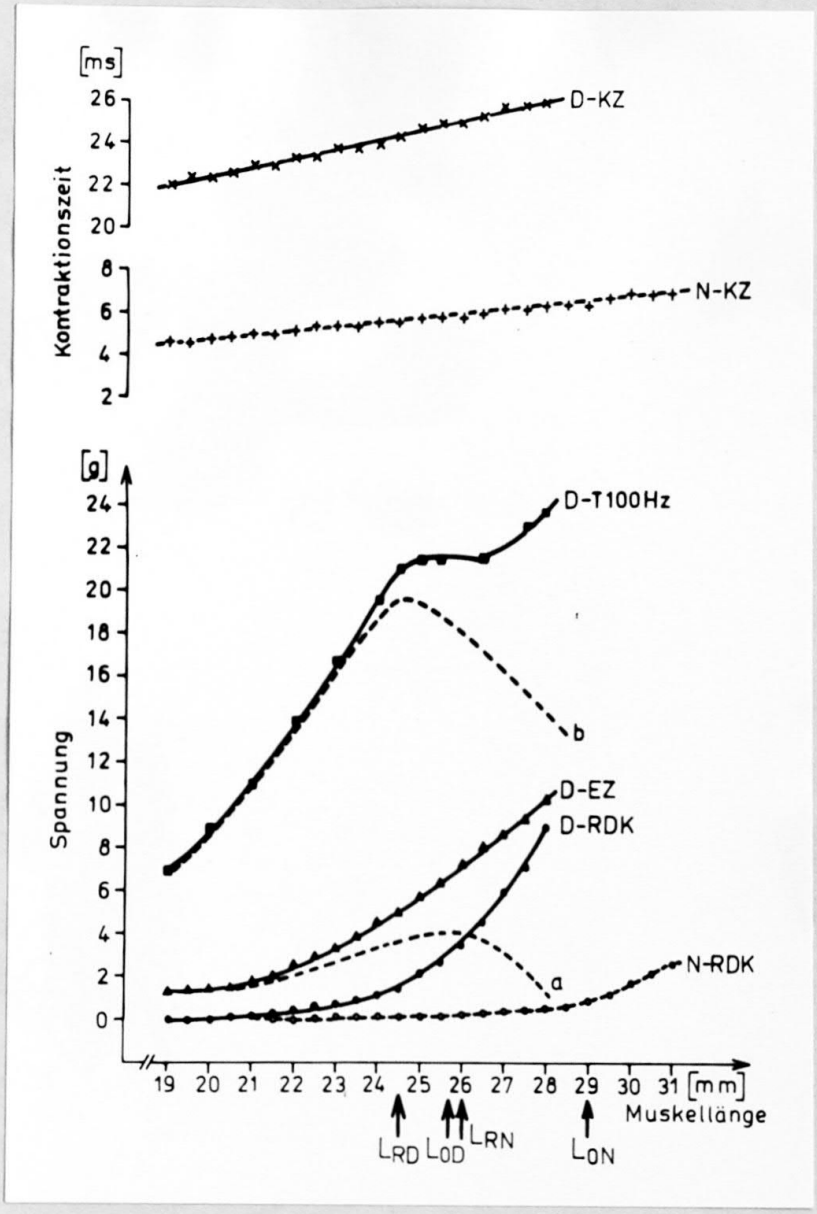


Abb. 95: Längen-Spannungs-Diagramm eines isolierten 76 Tage denervierten M. obliquus inferior (Kaninchen ♂, 4,7 kg).

schräge Kreuze: Kontraktionszeit des denervierten Muskels (D-KZ)

aufrechte Kreuze: Kontraktionszeit des innervierten kontralateralen Präparates (N-KZ)

leere Kreise: Ruhedehnungskurve des innervierten Kontrollmuskels (N-RDK)

gefüllte Kreise: Ruhedehnungskurve des denervierten Muskels (D-RDK)

Dreiecke: Gesamtspannung des denervierten Muskels in der Einzelzuckung (D-EZ)

Vierecke: Gesamtspannung des denervierten Muskels bei einem Tetanus von 100 Hz (D-T 100 Hz)

Die mit a und b bezeichneten, gestrichelten Kurven stellen jeweils die vom Muskel aktiv entwickelte Spannung dar (a = D-EZ, b = D-T 100 Hz)

L_{RD} = Ruhelänge des denervierten Muskels in situ

L_{OD} = Optimallänge des denervierten Muskels (Spannungsentwicklung der EZ maximal)

L_{RN} = Ruhelänge des innervierten Kontrollmuskels

L_{ON} = Optimallänge des innervierten Muskels

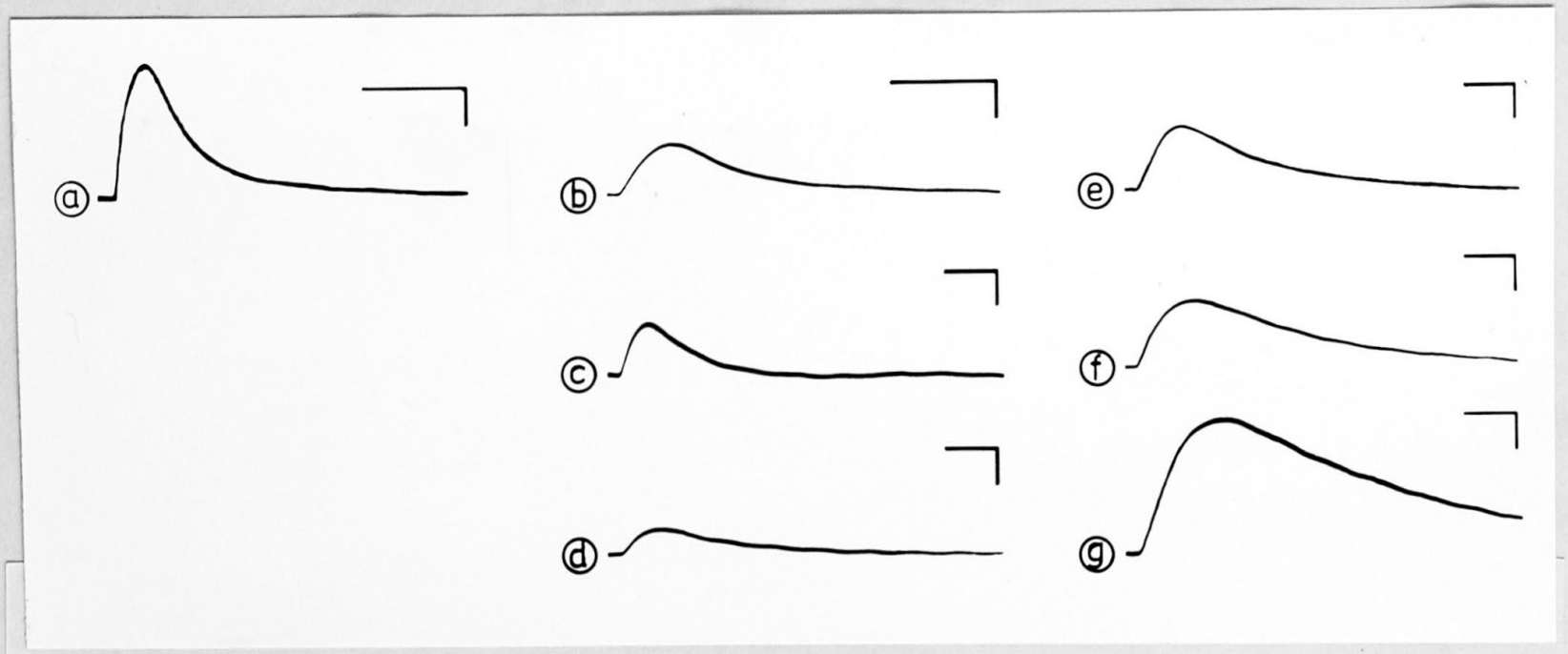


Abb. 96: Kaninchen, M. obliquus inferior, isometrische Einzelzuckungen von einem innervierten (a) und sechs denervierten (b - g) Muskeln, Denervationsdauer: 5 (b), 10 (c), 16 (d), 27 (e), 45 (f) und 76 (g) Tage.
Direkte All-over-Reizung, 35°C
Kalibrierung: 20 ms, 1 g

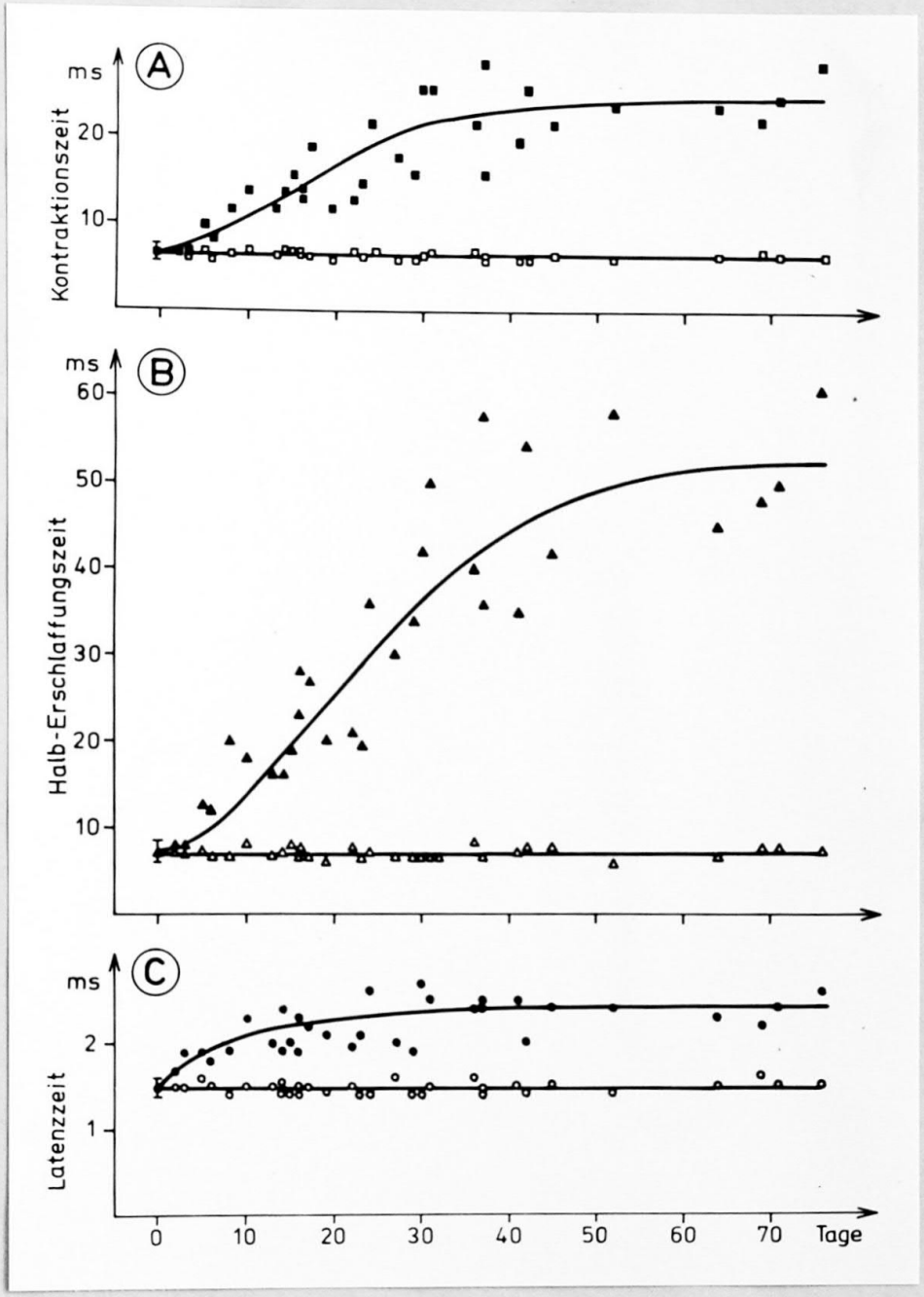
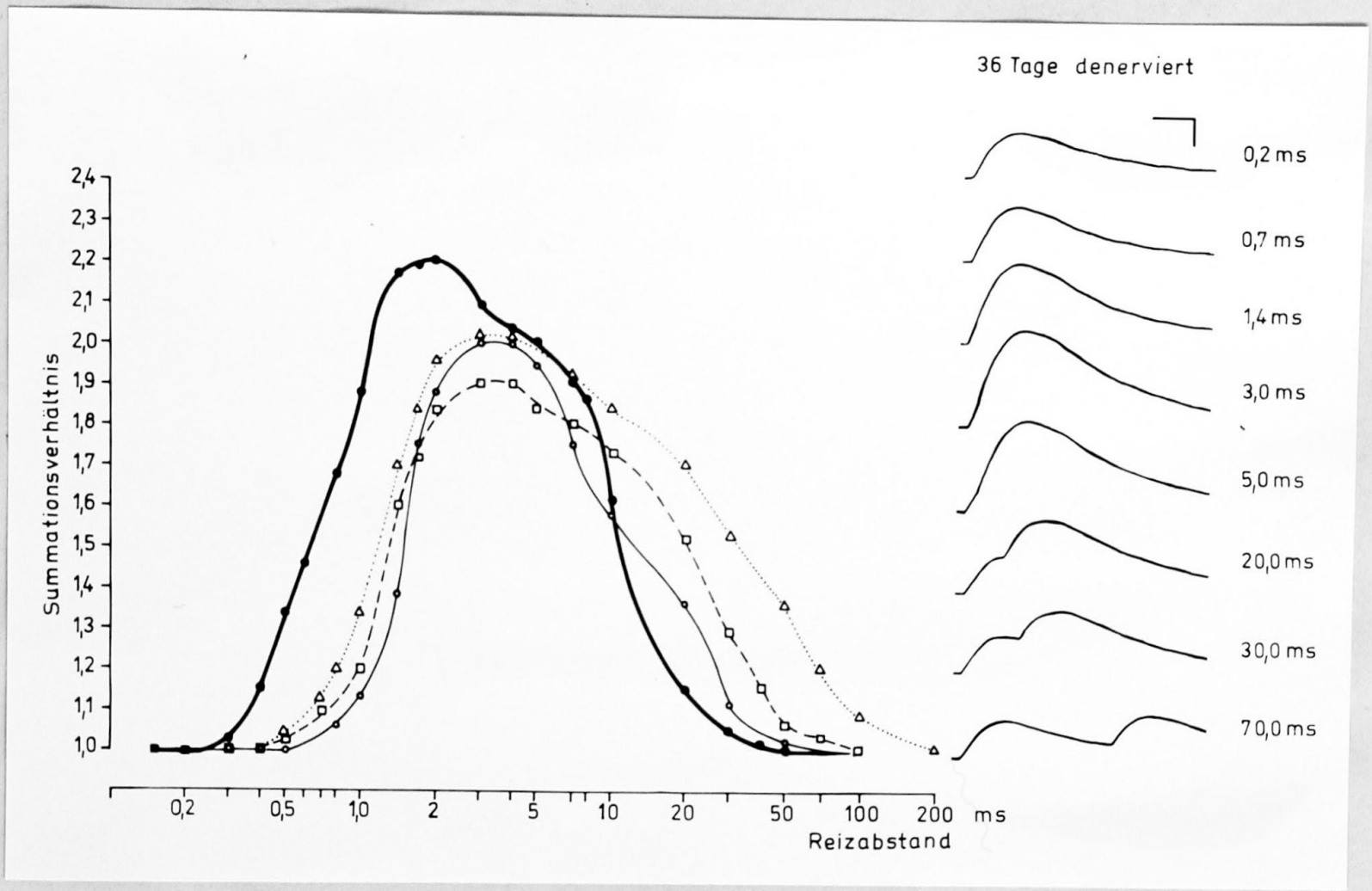


Abb. 97: Veränderungen der Kontraktionszeit (A), der Halberschlaffungszeit (B) und der Latenzzeit (C) durch direkte All-over-Reizung ausgelöster Einzelzuckungen des M. obliquus inferior des Kaninchens in Abhängigkeit von der Denervationsdauer.
gefüllte Symbole: denervierte Muskeln
leere Symbole: normale kontralaterale Kontrollmuskeln


36 Tage denerviert
0,2 ms
0,7 ms
1,4 ms
3,0 ms
5,0 ms
20,0 ms
30,0 ms
70,0 ms
Summationsverhältnis
2,4
2,3
2,2
2,1
2,0
1,9
1,8
1,7
1,6
1,5
1,4
1,3
1,2
1,1
1,0
0,2
0,5
1,0
2
5
10
20
50
100
200
ms
Reizabstand

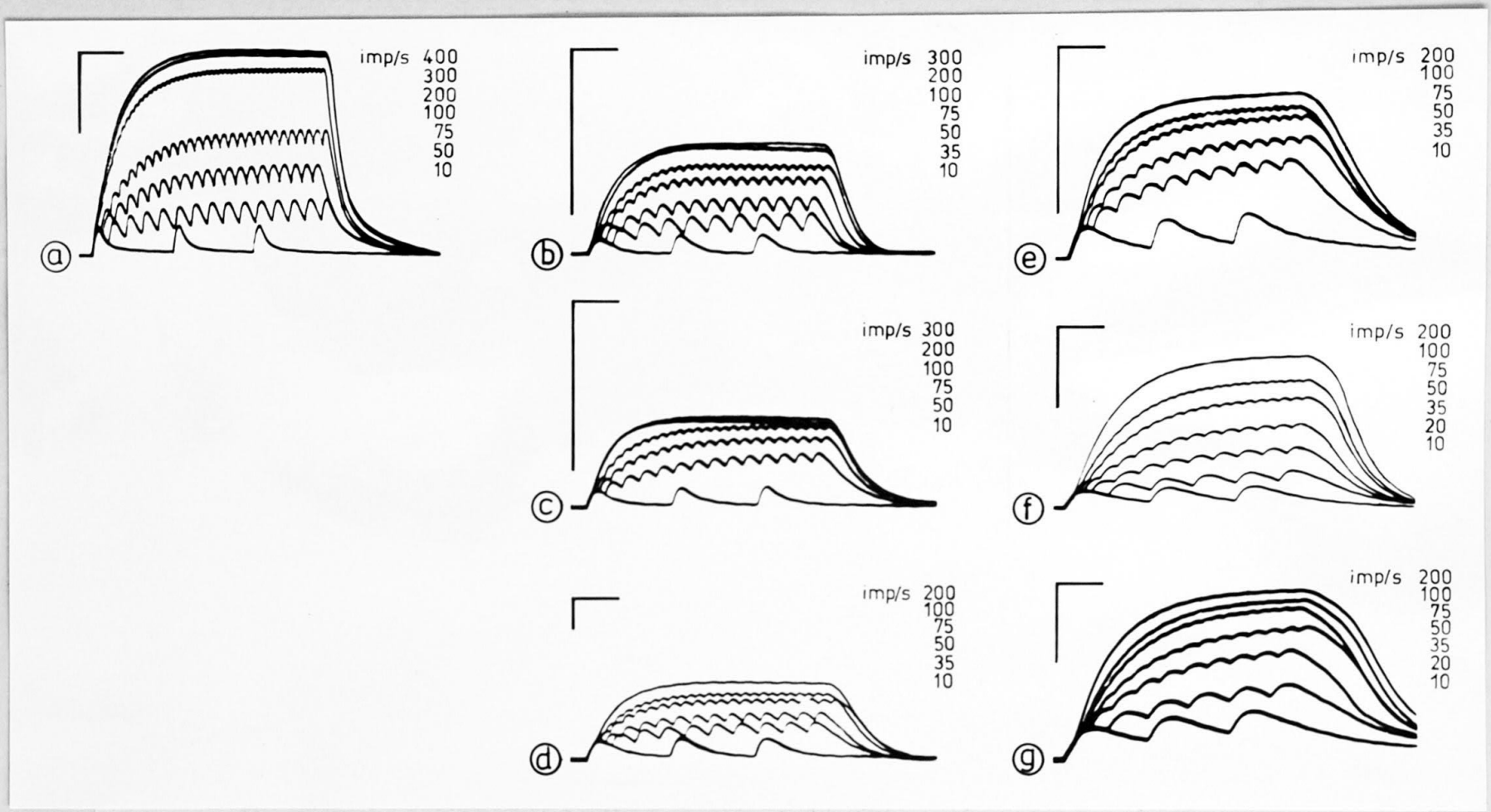


Abb. 99: Kaninchen, M. obliquus inferior, photographisch übereinander registrierte isometrische Tetani von einem innervierten (a) und sechs denervierten (b - g) Muskeln, Denervationsdauer: 5 (b), 10 (c), 16 (d), 26 (e), 45 (f) und 76 (g) Tage. Direkte All-over-Reizung mit unterschiedlichen Frequenzen, 35°C, Kalibrierung: in a - c und in e - g = 50 ms, 10 g; in d = 50 ms, 1 g

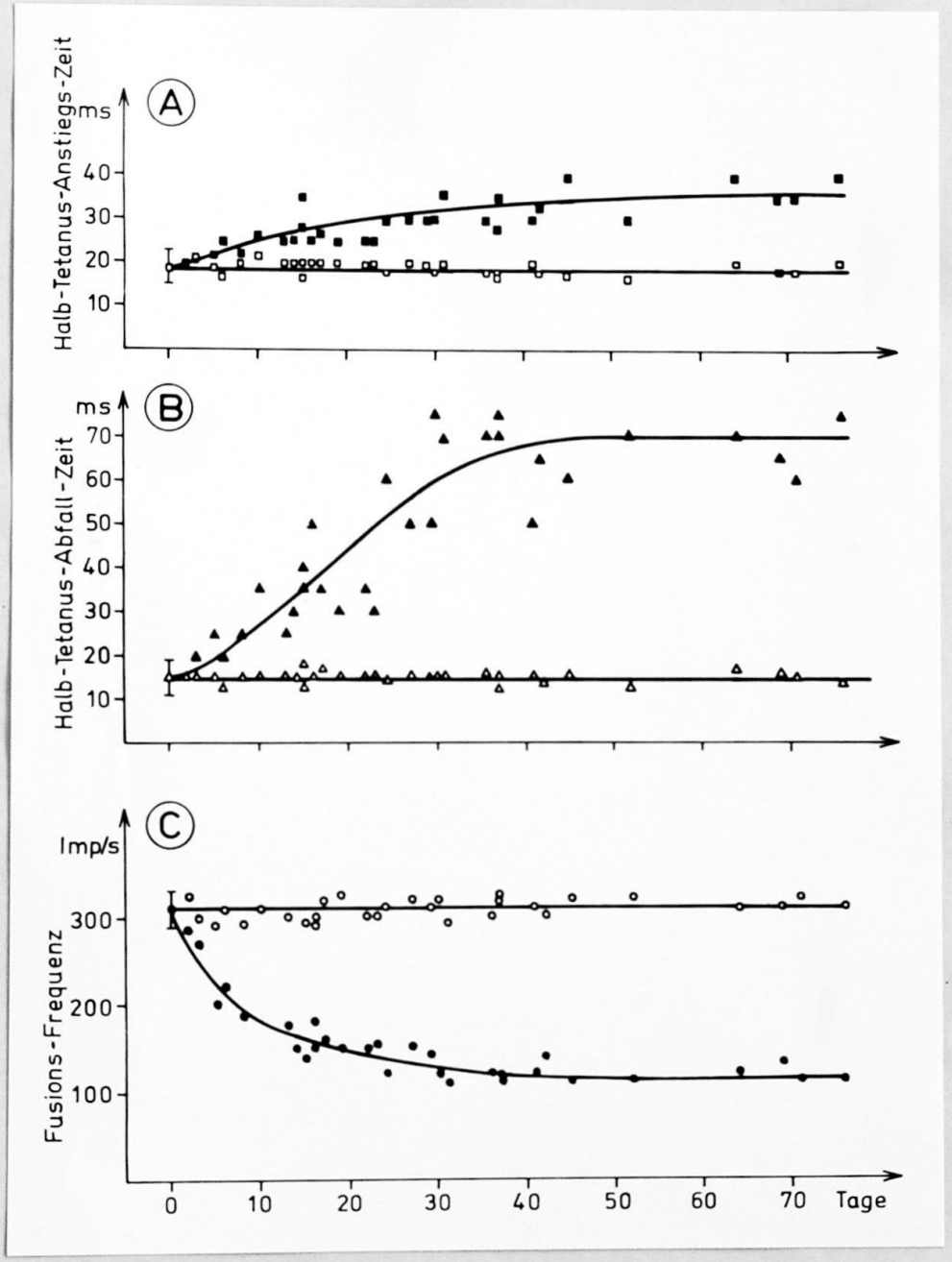


Abb. 100: Veränderungen der Halb-Anstiegs-Zeit (A) und der Halb-Abfall-Zeit (B) von durch direkte All-over-Reizung ausgelösten Tetani sowie der Fusionsfrequenz (C) des M. obliquus inferior des Kaninchens in Abhängigkeit von der Denervationsdauer.
gefüllte Symbole: denervierte Muskeln
leere Symbole: kontralaterale Kontrollmuskeln

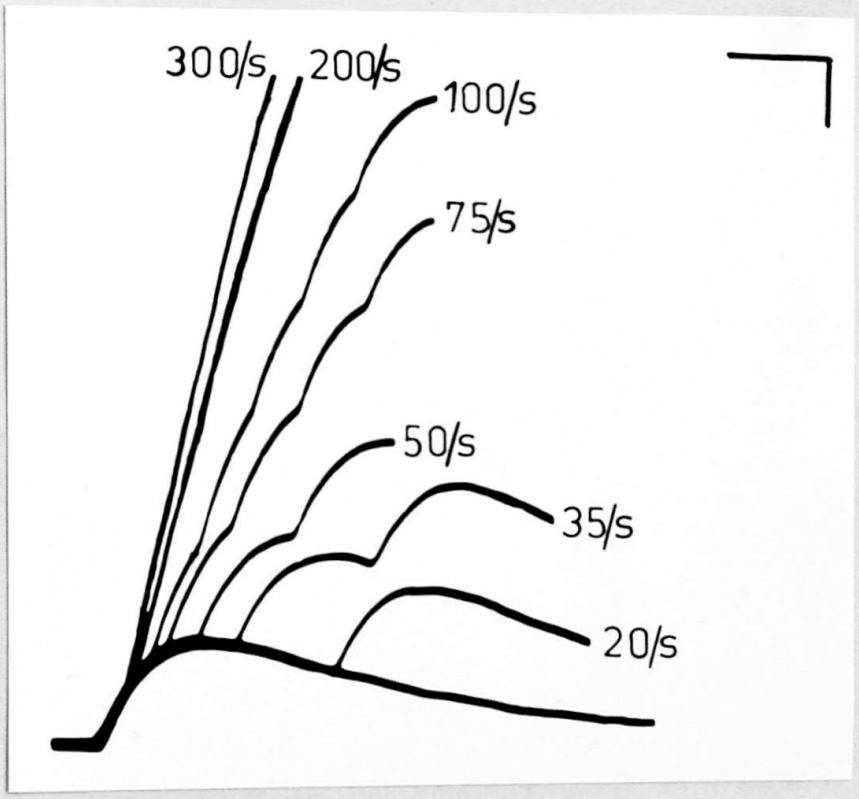


Abb. 101: Kaninchen ♂, 2,5 kg, M. obliquus inferior, 37 Tage denerviert, 35°C. Anfangsteil isometrischer Tetani bei hoher zeitlicher und mechanischer Auflösung. Mit zunehmender Reizfrequenz erhöht sich die Anstiegssteilheit der tetanischen Spannungsentwicklung, sie nimmt auch oberhalb der Fusionsfrequenz (130 Hz in diesem Präparat) weiter zu.
Kalibrierung: 20 ms, 1 g
(normaler Kontrollmuskel - vgl. Abb. 48)

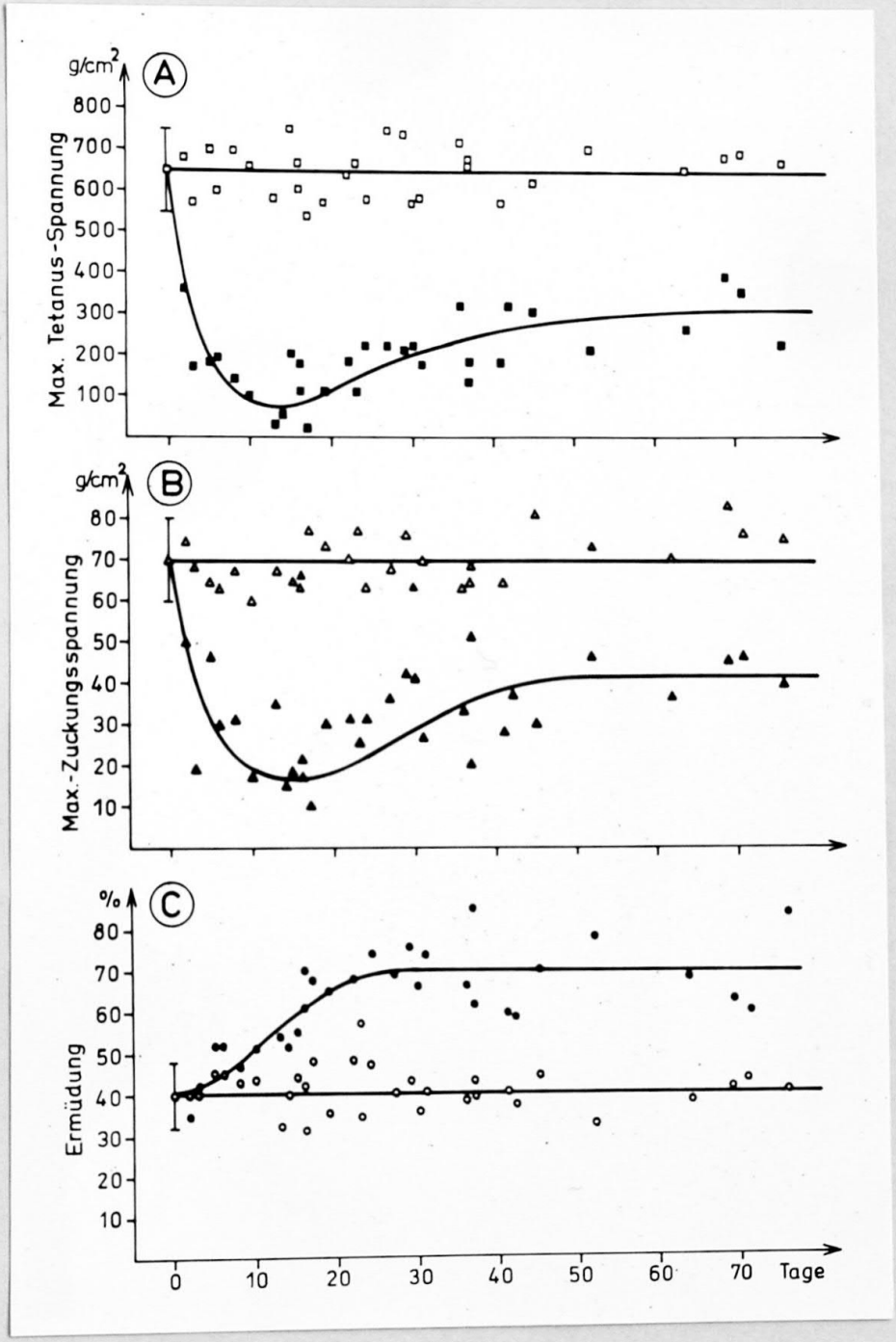


Abb. 102: Veränderungen der maximalen Tetanusspannung (A), der maximalen Zuckungsspannung (B) und der Ermüdbarkeit (C) von durch direkte All-over-Reizung ausgelösten isometrischen Reaktionen des M. obliquus inferior des Kaninchens in Abhängigkeit von der Denervationsdauer.
gefüllte Symbole: denervierte Muskeln
leere Symbole: normale, kontralaterale Kontrollmuskeln

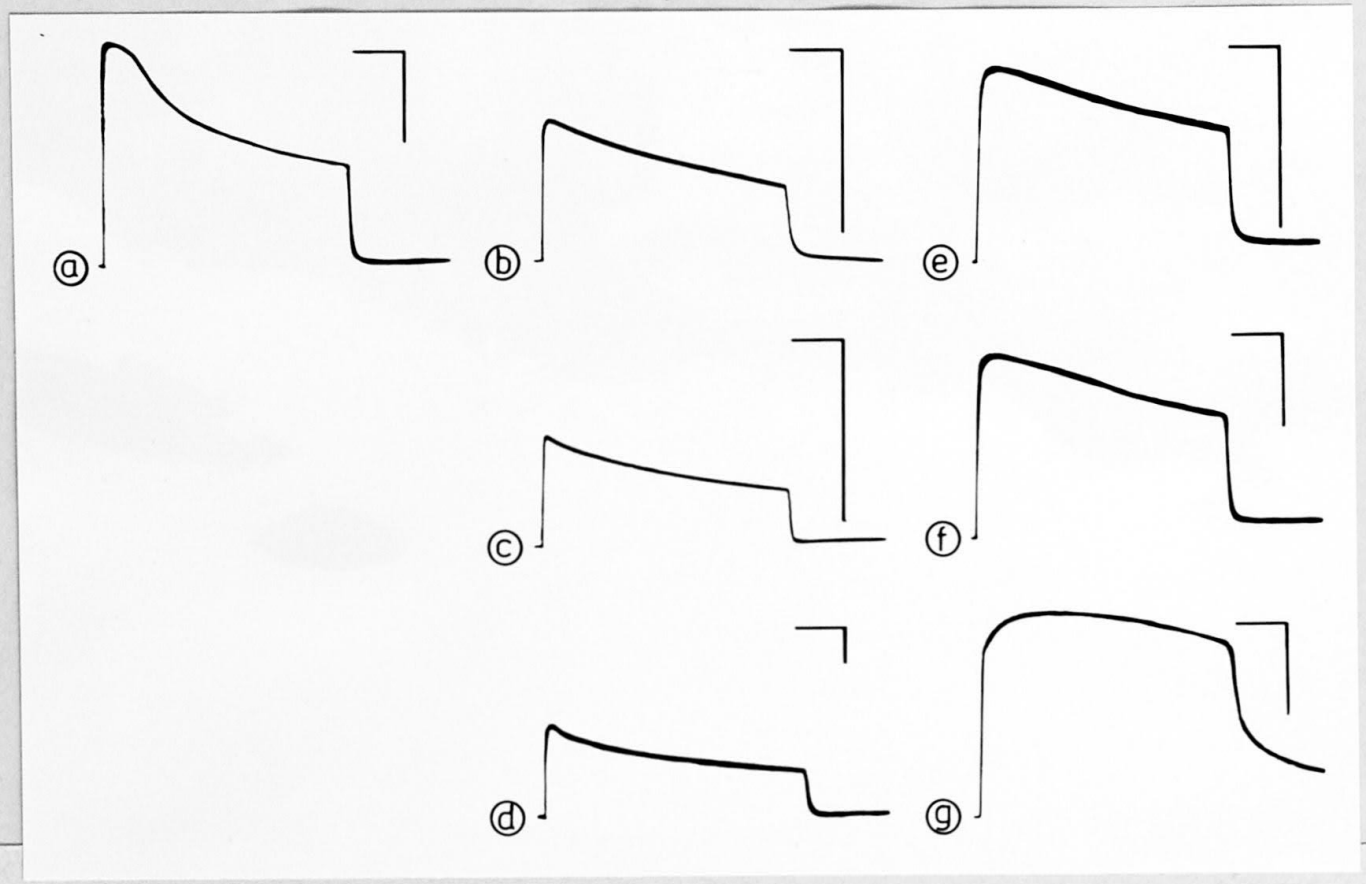


Abb. 103: Kaninchen, M. obliquus inferior, Ermüdung durch eine 5 s dauernde tetanische Reizung mit Fusionsfrequenz an einem innervierten (a) und sechs denervierten (b - g) Muskeln, Denervationsdauer: 5 (b), 10 (c), 16 (d), 27 (e), 45 (f) und 76 (g) Tage, 35°C, direkte All-over-Reizung
Kalibrierung in a - c und in e - g = 1 s, 10 g;
in d = 1 s, 1 g

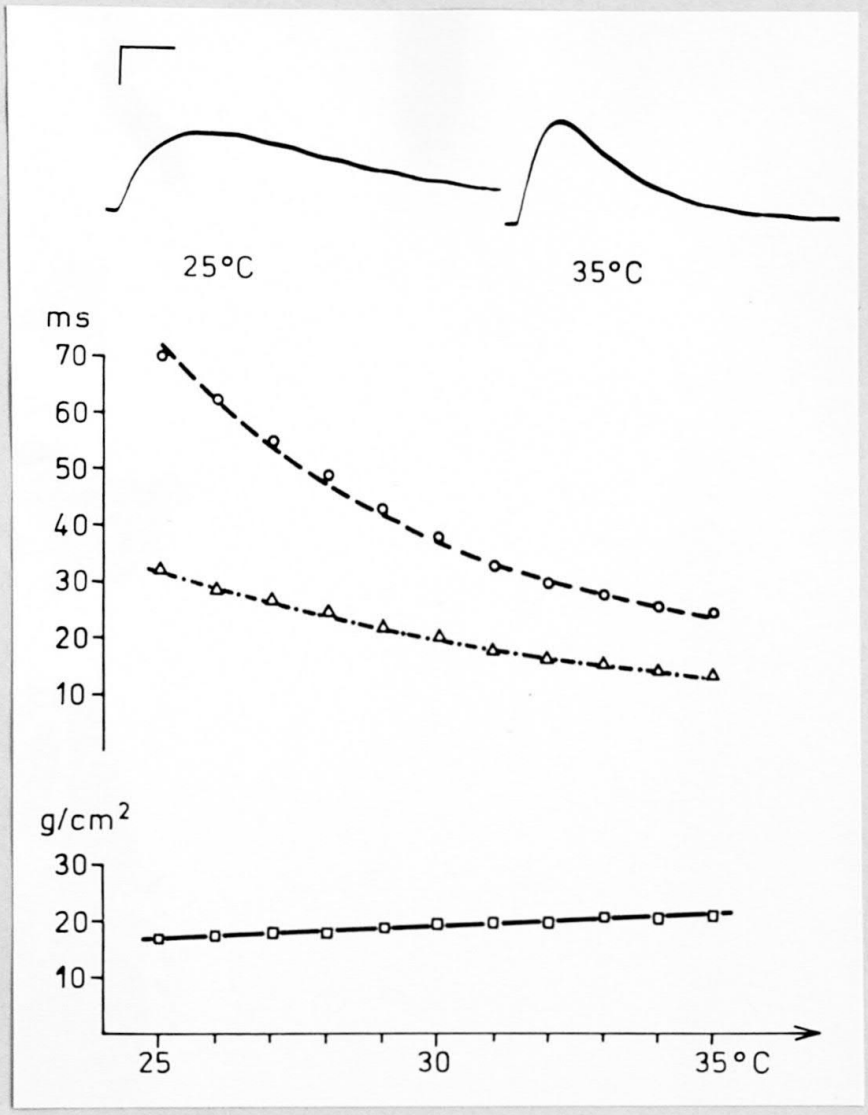


Abb. 104: Kaninchen ♀, 2,4 kg, M. obliquus inferior, 16 Tage denerviert, Einfluß der Temperatur auf die Parameter der Einzelzuckung; direkte All-over-Reizung (normaler Kontrollmuskel - vgl. Abb. 51).

Unten: Einfluß auf die Amplitude der Einzelzuckung
Abszisse: Temperatur der Badlösung
Ordinate: Kraft/Muskelquerschnittsfläche (Vierecke)

Mitte: Einfluß auf die zeitlichen Kontraktionsparameter
Abszisse: wie unten, Ordinate: Zeit, Dreiecke = Kontraktionszeit, Kreise = Halberschlaffungszeit

Oben: Typische Originalregistrierungen bei 25°C und 35°C

Kalibrierung: 20 ms, 1 g

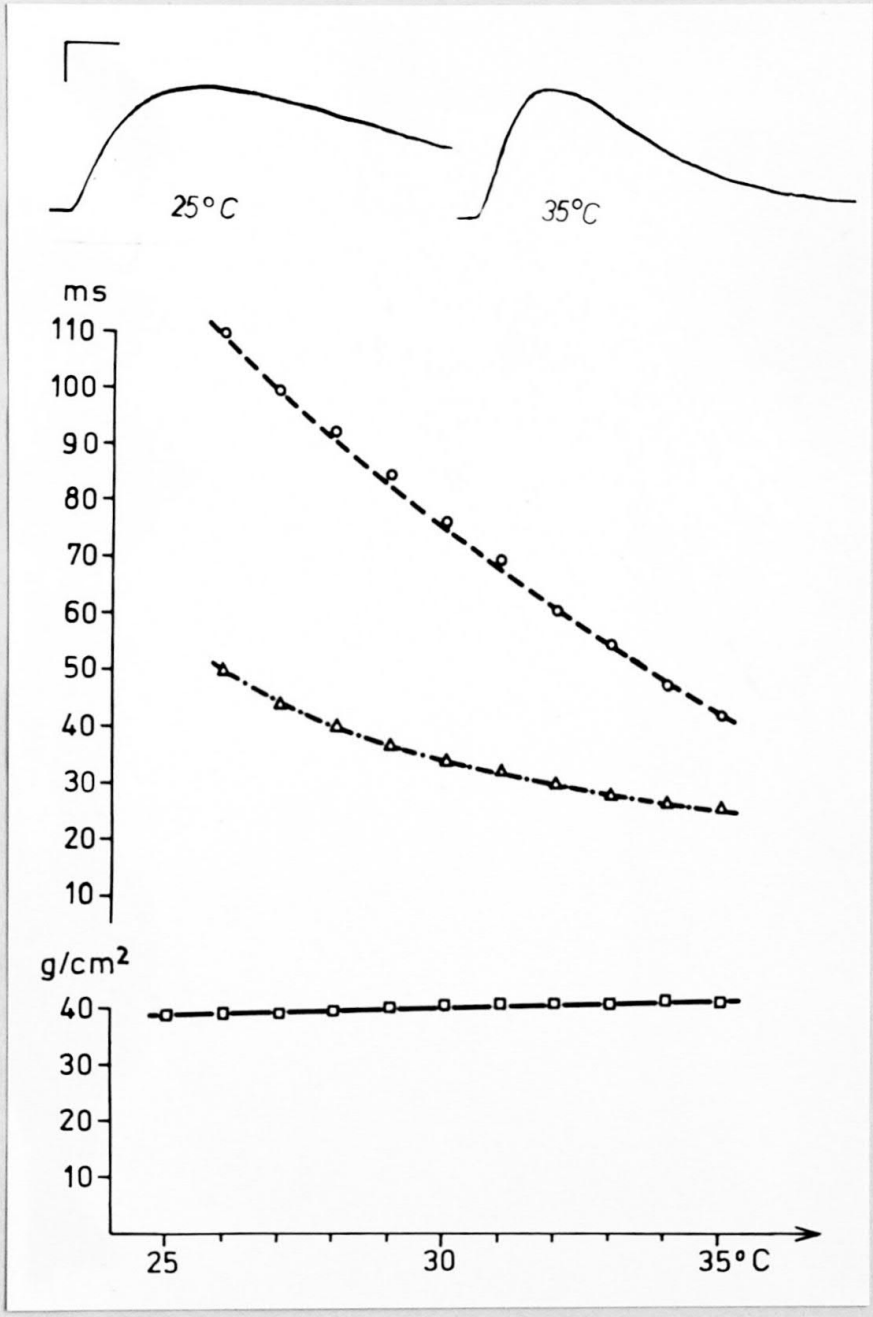


Abb. 105: Kaninchen ♂, 2,8 kg, M. obliquus inferior, 30 Tage denerviert. Einfluß der Temperatur auf die Parameter der Einzelzuckung; direkte All-over-Reizung.
(zur Erläuterung s. Legende zu Abb. 104)

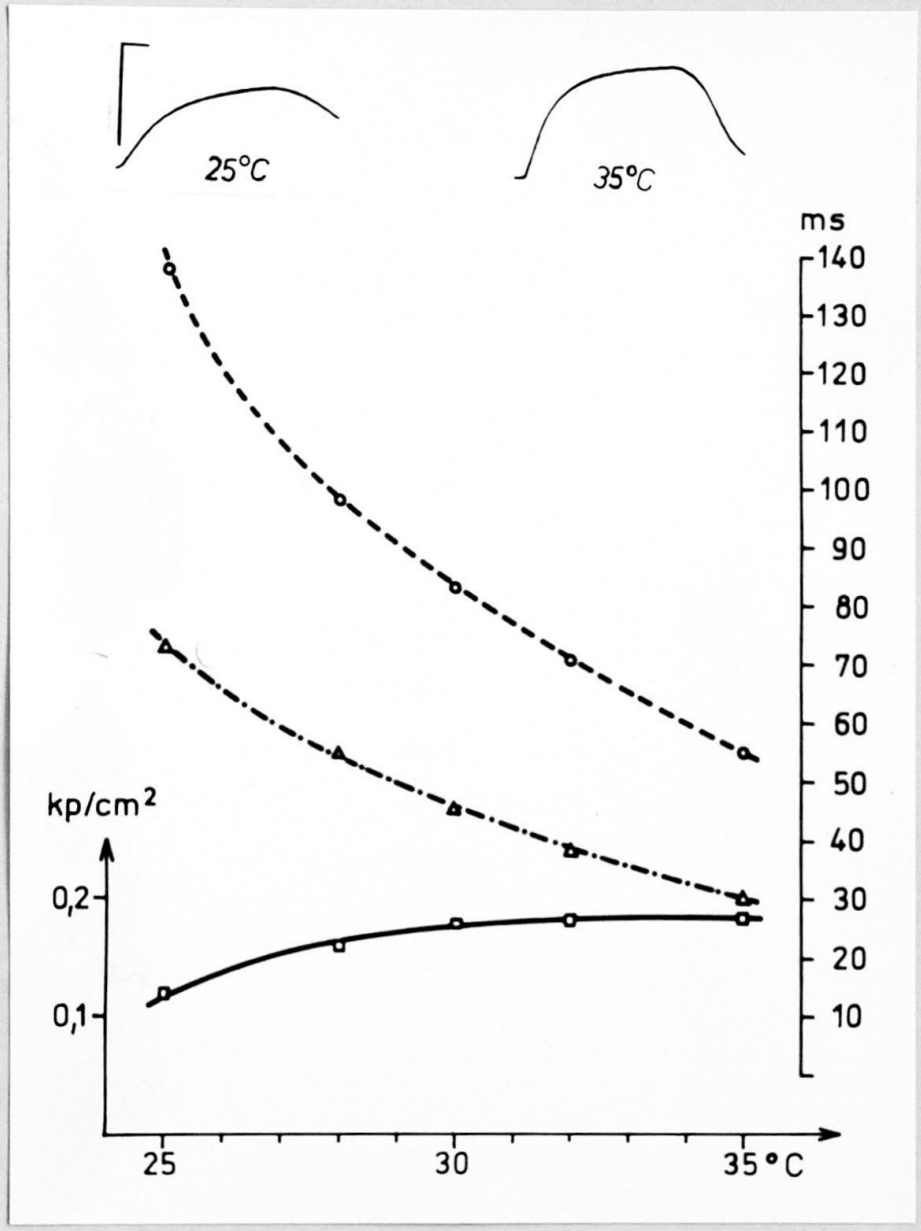


Abb. 106: Kaninchen ♂, 2,6 kg, M. obliquus inferior, 31 Tage denerviert, Einfluß der Temperatur auf die Parameter des Tetanus, direkte All-over-Reizung (normaler Kontrollmuskel - vgl. Abb. 52).

Unten: Abszisse: Temperatur der Badlösung; rechte Ordinate: Zeit, Dreiecke = Halb-Tetanus-Anstiegszeit, Kreise = Halb-Tetanus-Abfallzeit; linke Ordinate: Kraft/Muskelquerschnittsfläche (Vierecke)

Oben: Charakteristische Originalregistrierungen bei 25°C und 35°C

Kalibrierung: 50 ms, 10 g

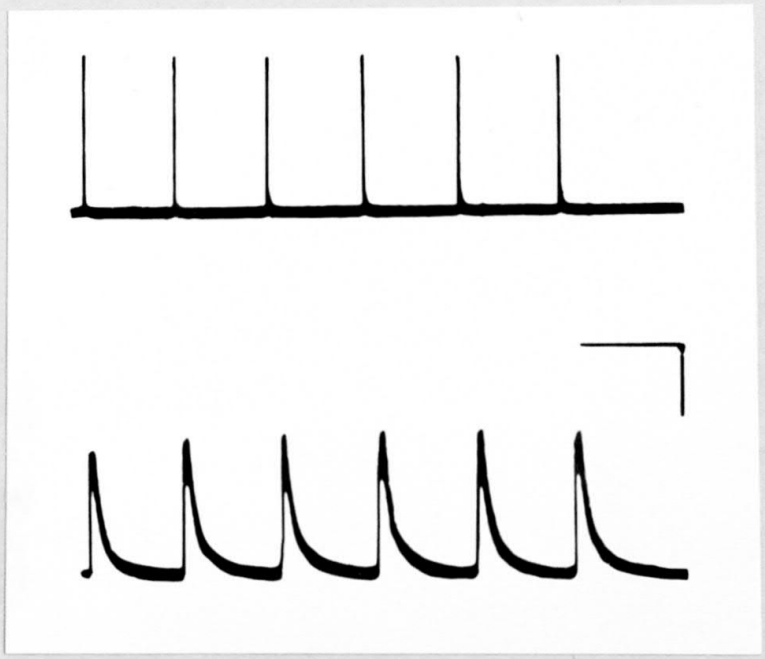


Abb. 107: Kaninchen ♀ , 3,8 kg; "Treppenphänomen"
Oben: M. obliquus inferior, links (Kontrollmuskel)
Unten: M. obliquus inferior, rechts (52 Tage denerviert)
Kalibrierung: 1 s, 1 g
Erläuterung: s. Text

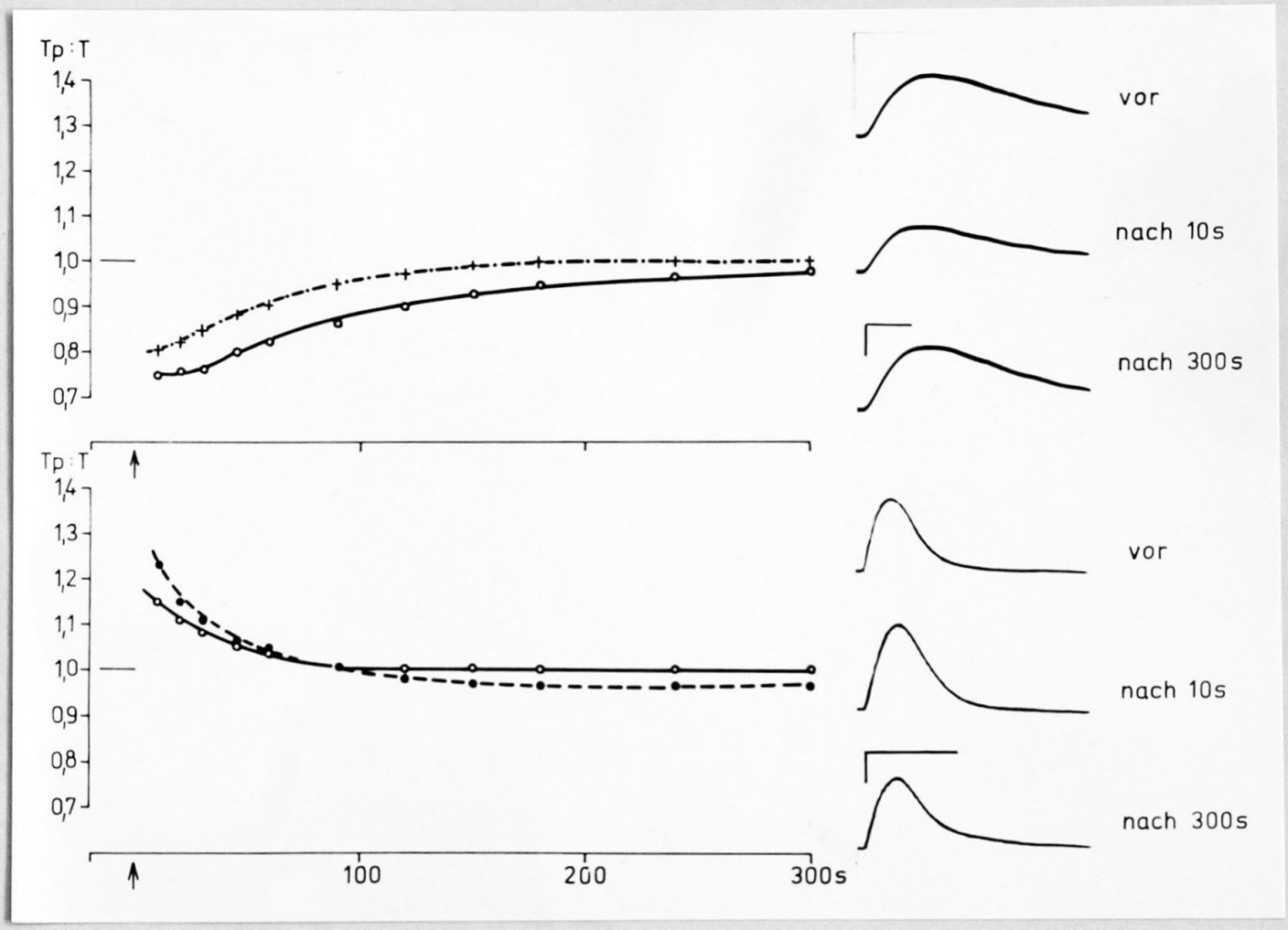


Abb. 108: Kaninchen ♂, 4,2 kg, M. obliquus inferior, Zeitverlauf posttetanischer Phänomene, direkte All-over-Reizung.

Unten: Normaler Kontrollmuskel

Oben: 37 Tage denervierter Muskel

Unten links: Abszisse: Zeit nach einem Tetanus (↑) von 1 s Dauer bei einer Reizfrequenz von 100 Hz (leere Kreise) oder von 300 Hz (gefüllte Kreise).
Ordinate: Verhältnis der Amplituden einer nach dem Tetanus ausgelösten Einzelzuckung (Tp) zu der vor dem Tetanus ausgelösten Kontrollzuckung (T).

Unten rechts: Charakteristische Originalregistrierungen Kalibrierung: 20 ms, 1g

Oben links: Abszisse und Ordinate wie unten links, Tetanusdauer 1 s, Reizfrequenzen 100 Hz (leere Kreise) und 50 Hz (Kreuze)

Oben rechts: wie unten rechts

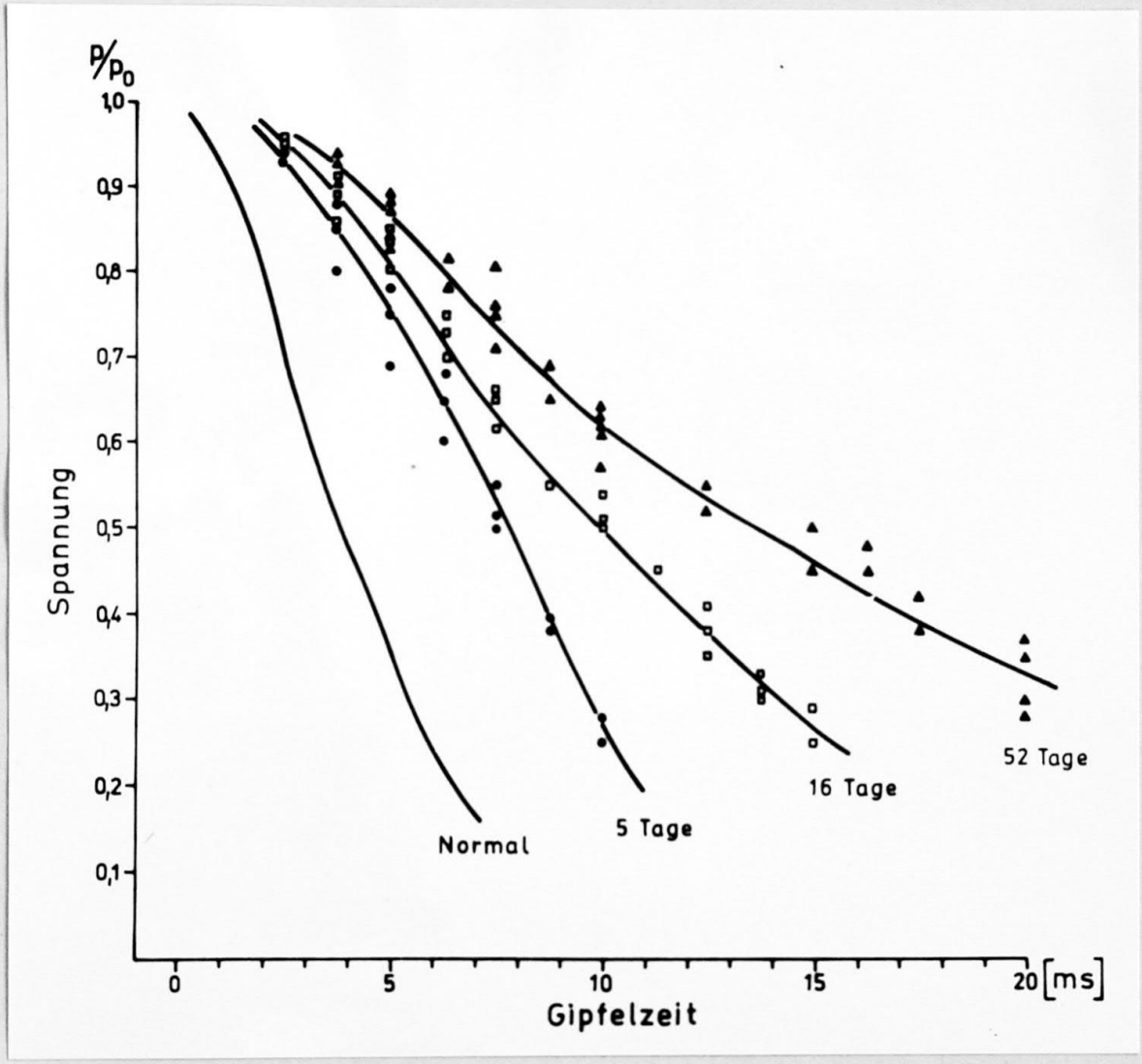


Abb. 109: Rückflanke des "Active state" (bestimmt aus unvollständigen Tetani) denervierter Augenmuskeln. Vergleich von normalen (Mittelwertskurve aus Abb. 54) mit 5 (gefüllte Kreise), 16 (leere Vierecke) und 52 (gefüllte Dreiecke) Tage denervierten Muskeln, 35°C.

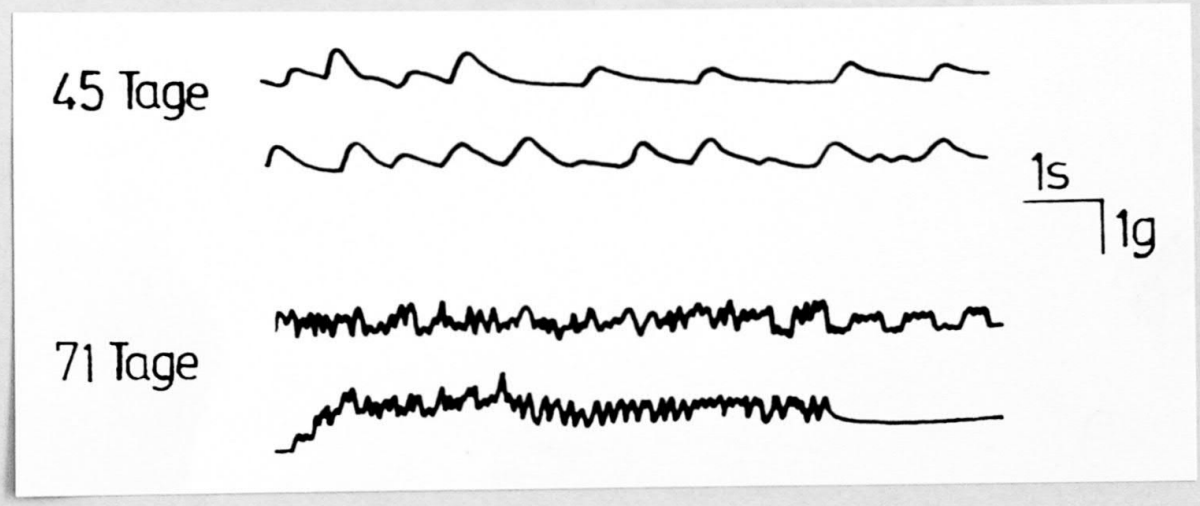


Abb. 110: Spontane mechanische Reaktionen 45 bzw. 71 Tage denervierter Mm. obliqui inferiores des Kaninchens.

Abb. 111: Spontanaktivität eines 41 Tage denervierten M. obliquus inferior, Kaninchen ♀ , 4,1 kg
A: Badtemperatur 25°C
B, C: Badtemperatur 35°C
C: Spontanaktivität nach Einzelreiz (supramaximal, 3 ms Dauer)
Kalibrierung: 1 s, 0,5 g

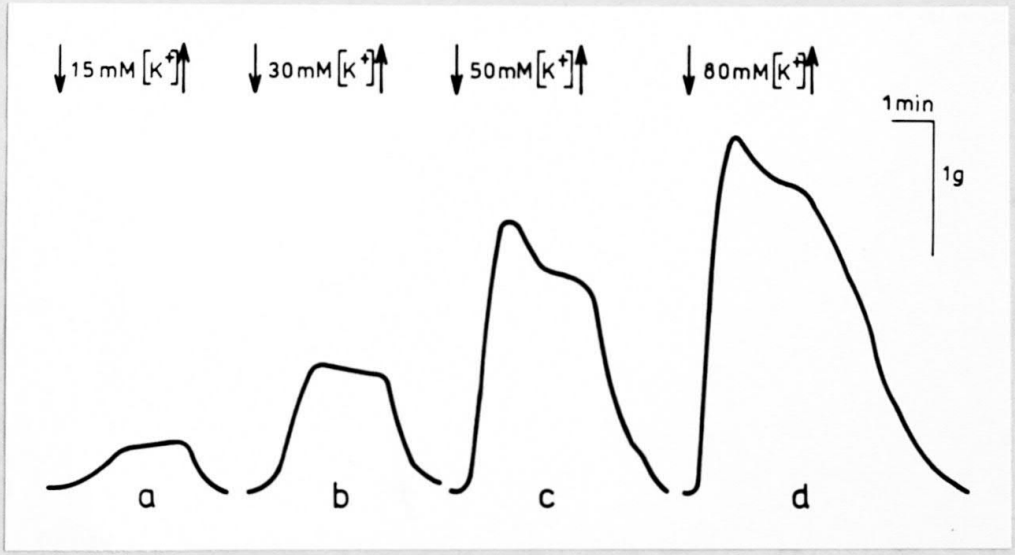


Abb. 112: Kaninchen ♂, 3,6 kg, M. obliquus inferior, 42 Tage denerviert (35°C). Charakteristische K^+-Kontrakturen, bei (↓) Applikation der Kontrakturlösung mit erhöhter K^+-Konzentration, bei (↑) Umschalten auf normale Tyrodelösung, Dauer der Applikation 3 Min.

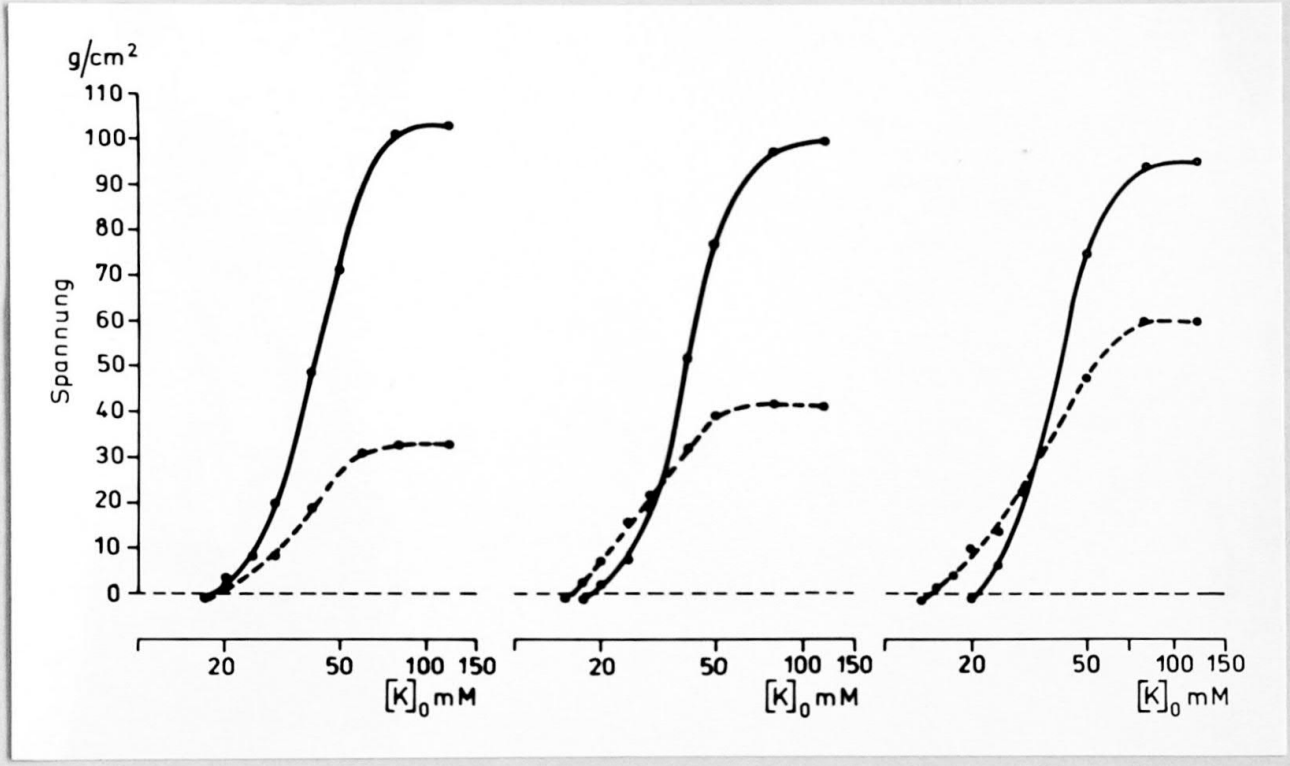


Abb. 113: Abhängigkeit der Amplitude der K^+-Kontraktur von der K^+-Konzentration in der Badlösung (log. Einteilung) für innervierte (leere Symbole, durchgezogene Linie) und denervierte (gefüllte Symbole, gestrichelte Linie) Mm. obliqui inferiores des Kaninchens (35°C). Denervationsdauer: links = 15, Mitte = 29, rechts = 60 Tage.

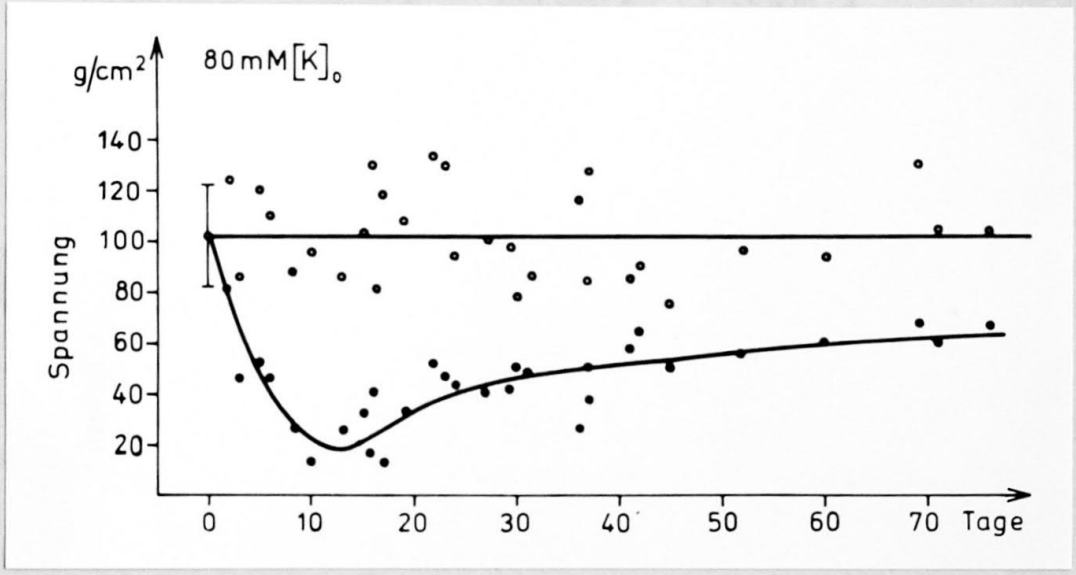


Abb. 114: Veränderung der maximalen Kontraktionsamplitude (ausgelöst durch 80 mM K^+ in der Badlösung) des M. obliquus inferior des Kaninchens in Abhängigkeit von der Denervationsdauer. Gefüllte Kreise: denervierte Muskeln, leere Kreise: normale, kontralaterale Muskeln.

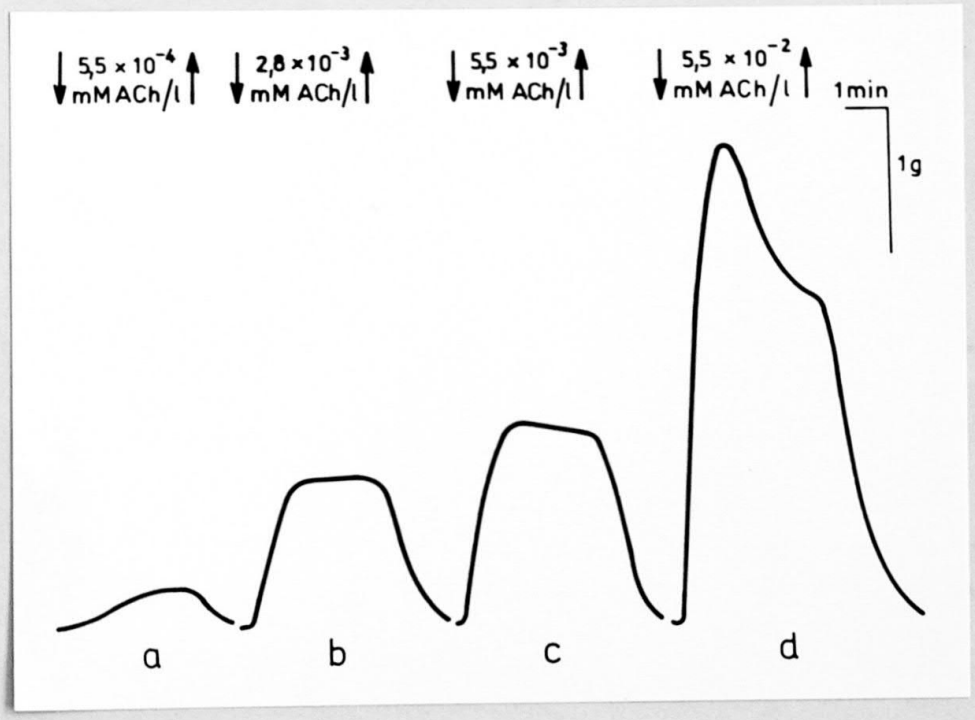


Abb. 115: Kaninchen ♂, 3,6 kg, M. obliquus inferior, 42 Tage denerviert (35°C), charakteristische ACh-Kontrakturen. Bei (↓) Applikation der Kontrakturlösung, bei (↑) Umschalten auf normale Tyrodelösung, Dauer der Applikation 3 Min.

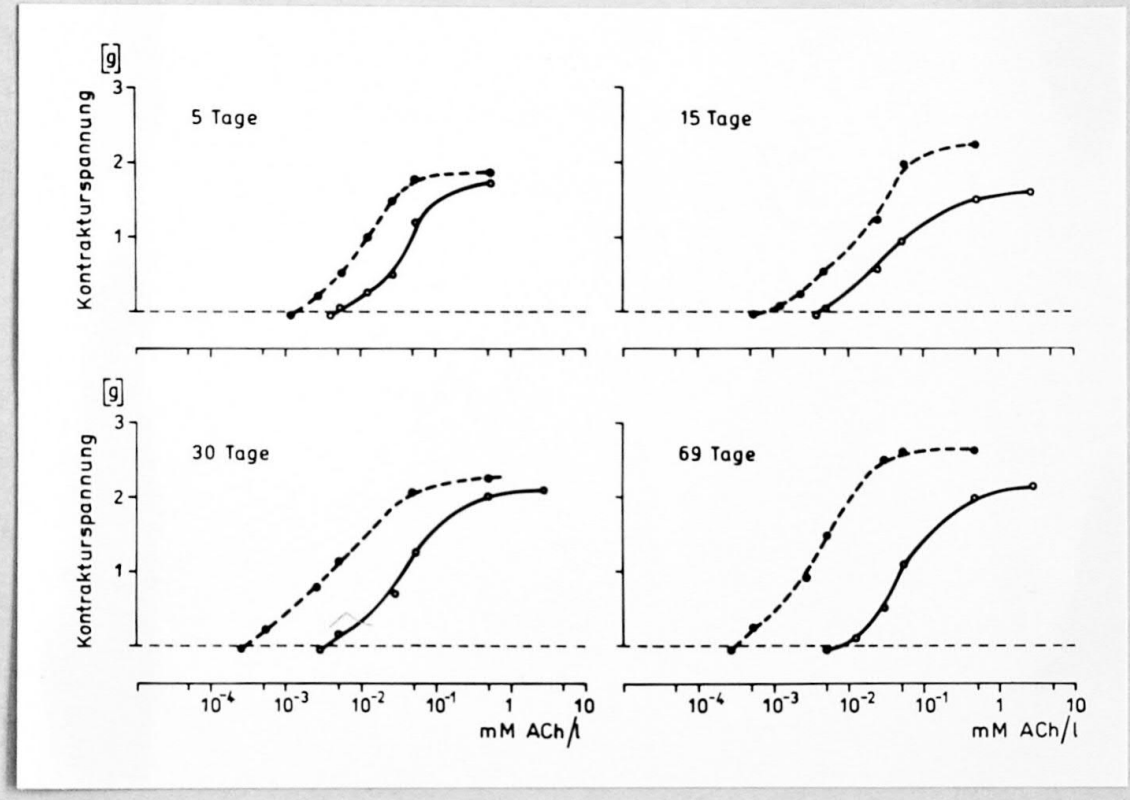


Abb. 116: Zunahme der ACh-Empfindlichkeit - Linksverschiebung der Dosis-Wirkungskurve (Abhängigkeit der Kontrakturspannung von der die Kontraktur auslösenden ACh-Konzentration in der Badlösung, log. Einteilung) - bei vier unterschiedliche Zeit denervierten Mm. obliqui inferiores.
Gefüllte Kreise, gestrichelte Linie = denervierte Muskeln; leere Kreise, durchgezogene Linie = normale kontralaterale Präparate.

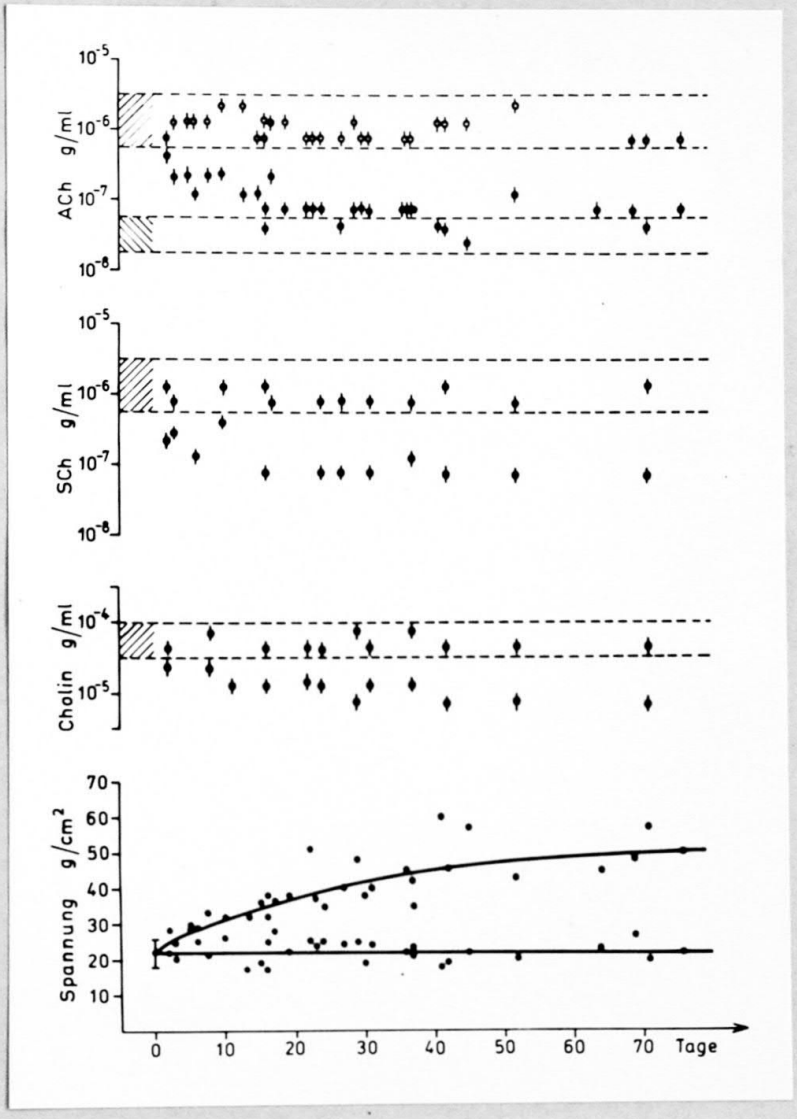


Abb. 117: Veränderungen pharmakologischer Eigenschaften denervierter Mm. obliqui inferiores des Kaninchens in Abhängigkeit von der Denervationsdauer (gefüllte Kreise = denervierte Muskeln, leere Kreise = normale, kontralaterale Präparate).

A) Schwelle der ACh-Kontraktur. Die Striche an den Symbolen markieren den Bereich zwischen einer noch unterschwelligen und einer gerade überschwelligen ACh-Konzentration. Aufsteigend schraffiert = Schwellenbereich normaler innervierter Augenmuskeln. Absteigend schraffiert = Schwellenbereich normaler, innervierter Augenmuskeln nach Blockierung der ACh-Esterase durch $2{,}5 \times 10^{-3}$ mM Physostigmin/l.
B) Schwelle der SCh-Kontraktur (sonst wie A)
C) Schwelle der Cholinkontraktur (sonst wie A)
D) Kontrakturamplitude (Spannung pro Querschnittsfläche des Muskels) ausgelöst durch $5{,}5 \times 10^{-2}$ mM ACh/l

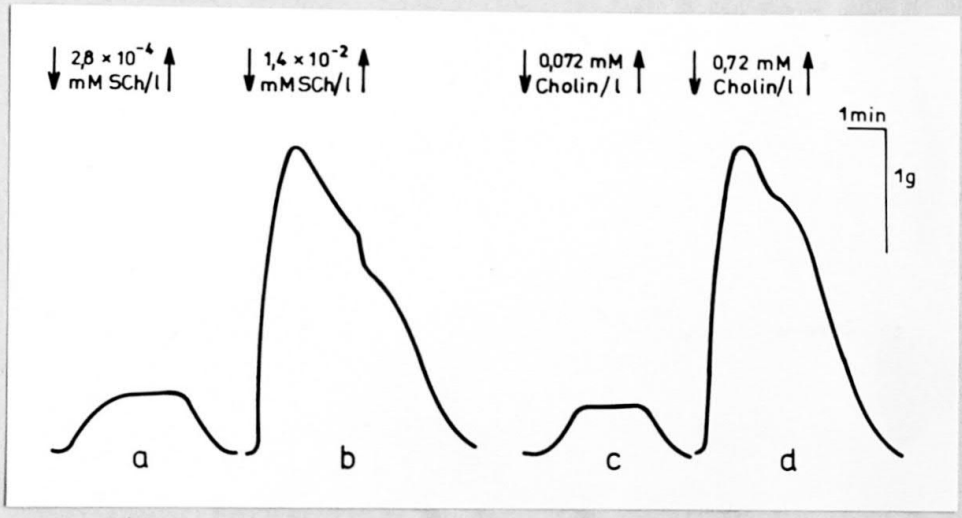


Abb. 118: Charakteristische Kontrakturen eines 29 (c, d) bzw. eines 31 (a, b) Tage denervierten M. obliquus inferior vom Kaninchen als Antwort auf eine Applikation (↓) von SCh (a, b) bzw. Cholin (c, d). Bei (↑) Umschalten auf normale Tyrodelösung; Dauer der Applikation 3 Min. (35°C).

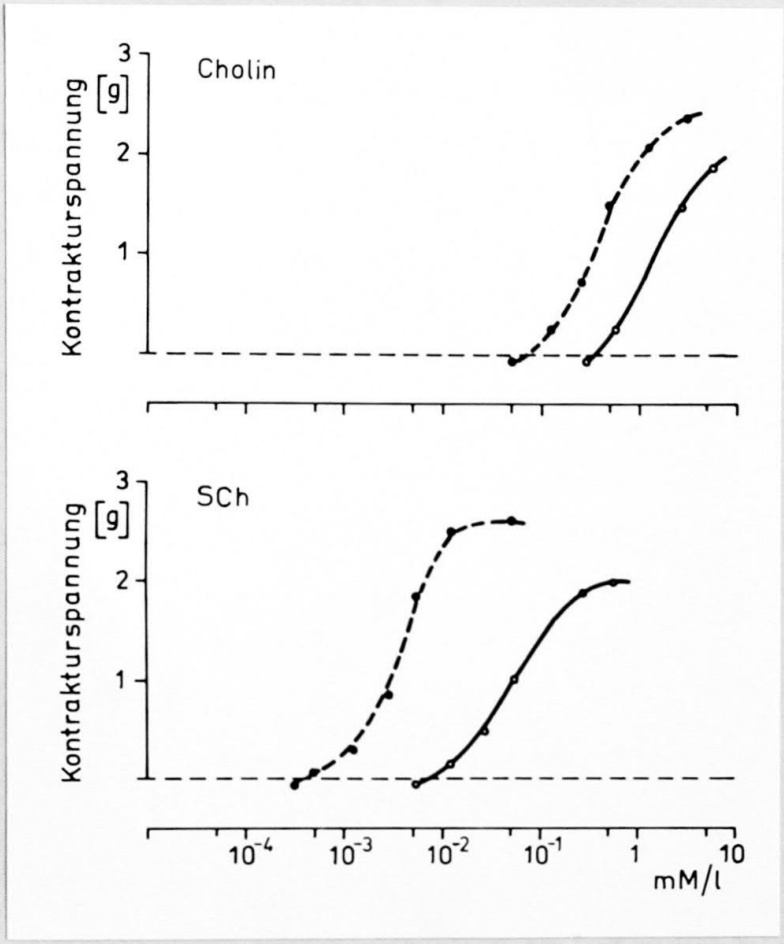


Abb. 119: Zunahme der Cholin- (oben) bzw. SCh-Empfindlichkeit (unten) - Linksverschiebung der Dosis-Wirkungskurve - bei einem 52 Tage (oben) bzw. einem 37 Tage (unten) denervierten M. obliquus inferior des Kaninchens. Ordinate: Kontrakturspannung, Abszisse: Cholin- bzw. SCh-Konzentration in der Badlösung (log. Einteilung).
Gefüllte Kreise, gestrichelte Linien = denervierte Muskeln; leere Kreise, durchgezogene Linien = normale, kontralaterale Präparate.

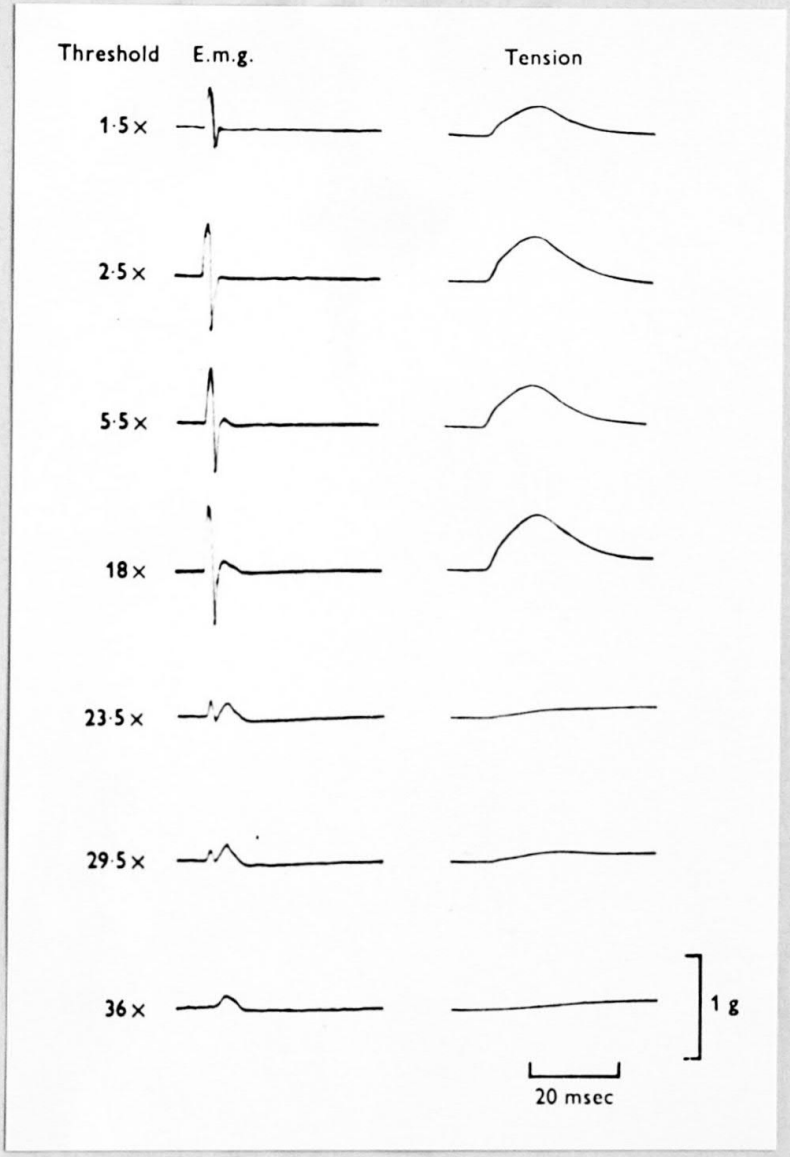


Abb. 120: Schaf, M. obliquus superior, indirekte, anodisch beeinflußte Reizung. Veränderungen der isometrischen Muskelkontraktion und des EMG bei ansteigender Reizstärke (aus BROWNE, 1970).

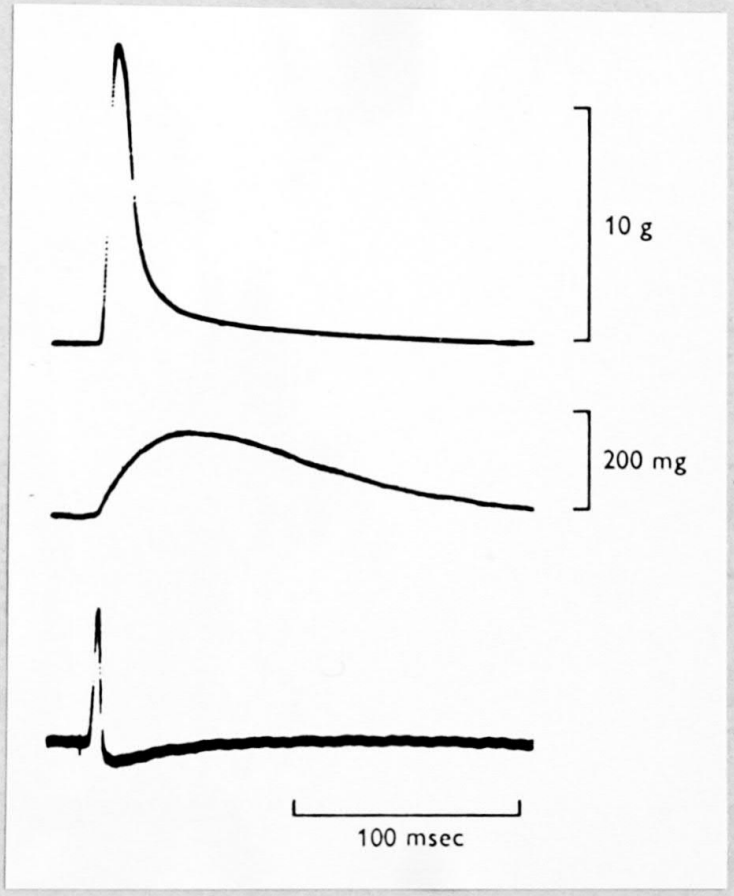


Abb. 121: Schaf, M. obliquus superior. Vergleich des Zeitverlaufes der isometrischen Kontraktion des ganzen Muskels (oben) und der tonischen Fasern (mitte). Unten: Das EMG bei indirekter, anodisch beeinflußter Reizung der tonischen Fasern ist monophasisch (aus BROWNE, 1976).

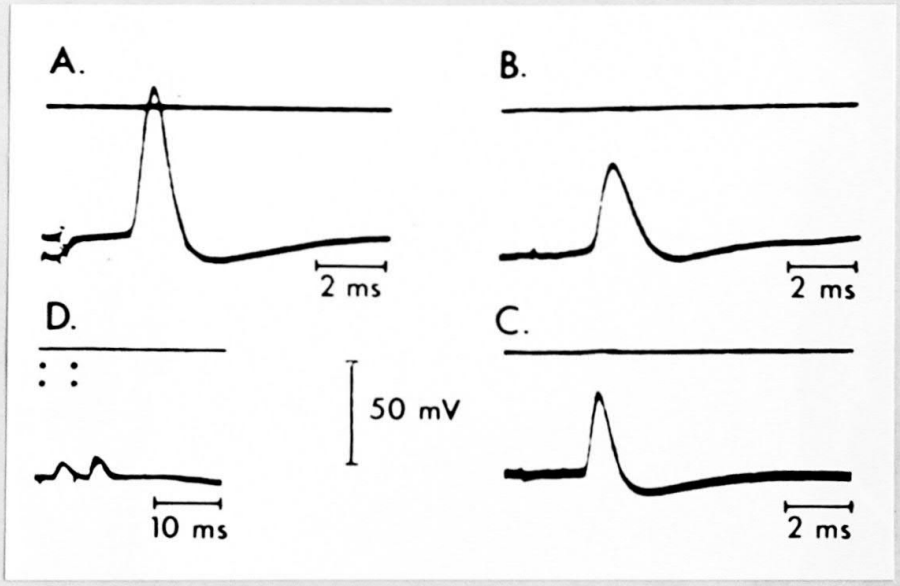


Abb. 122: Katze, M. obliquus inferior, intrazelluläre Registrierungen nach Nerveneinzelfaserreizung.

A: single innervated units; Muskelfaser mit fortgeleitetem Aktionspotential mit overshoot

B und C: multiple innervated, conducting units; Muskelfaser mit fortgeleitetem Aktionspotential, in beiden Fällen kein overshoot

D: multiple innervated, non conducting units; lokale Depolarisationen, kein Aktionspotential

Beachte die unterschiedliche Zeitkalibrierung bei D (aus LENNERSTRAND, 1974).

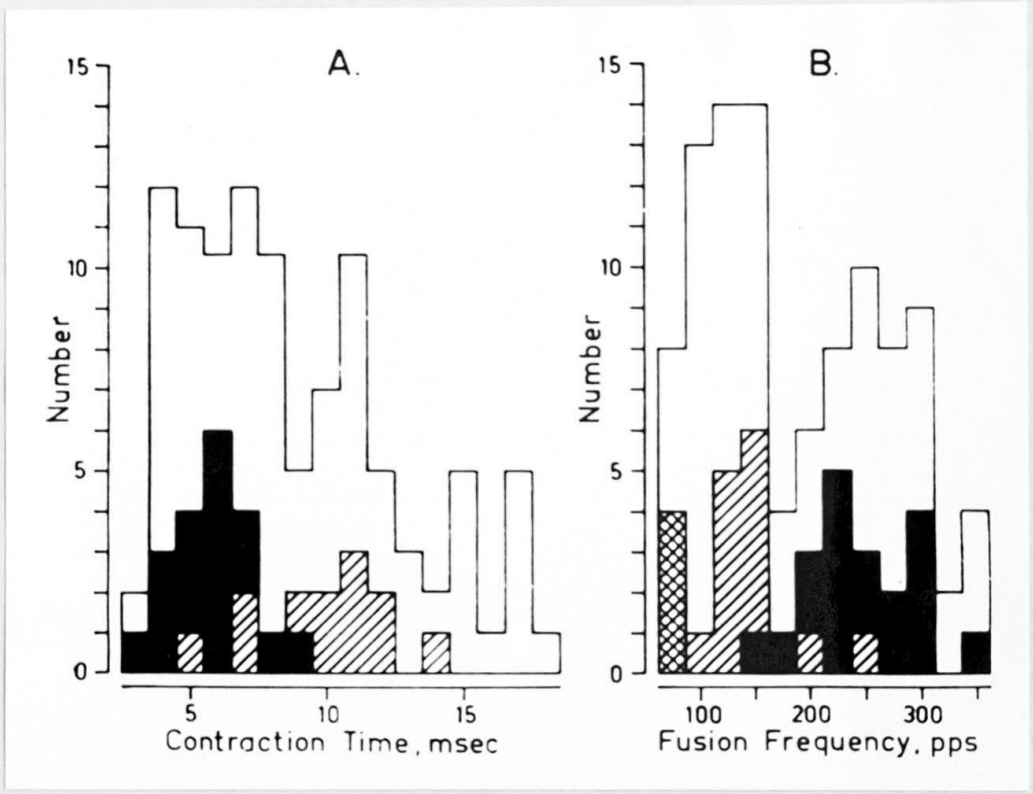


Abb. 123: Katze, M. obliquus inferior, Histogramme der Kontraktionszeit der Einzelzuckung (A) und der Fusionsfrequenz (B) einzelner motorischer Einheiten. Die markierten Säulen enthalten die zusätzlich elektrophysiologisch identifizierten Einheiten; schwarz: single innervated units; schraffiert: multiple innervated, conducting units; kariert: multiple innervated, non conducting units; die Fasern dieser Einheiten reagierten auf Einzelreize nicht mit einer meßbaren Spannungsentwicklung (aus LENNERSTRAND, 1974).

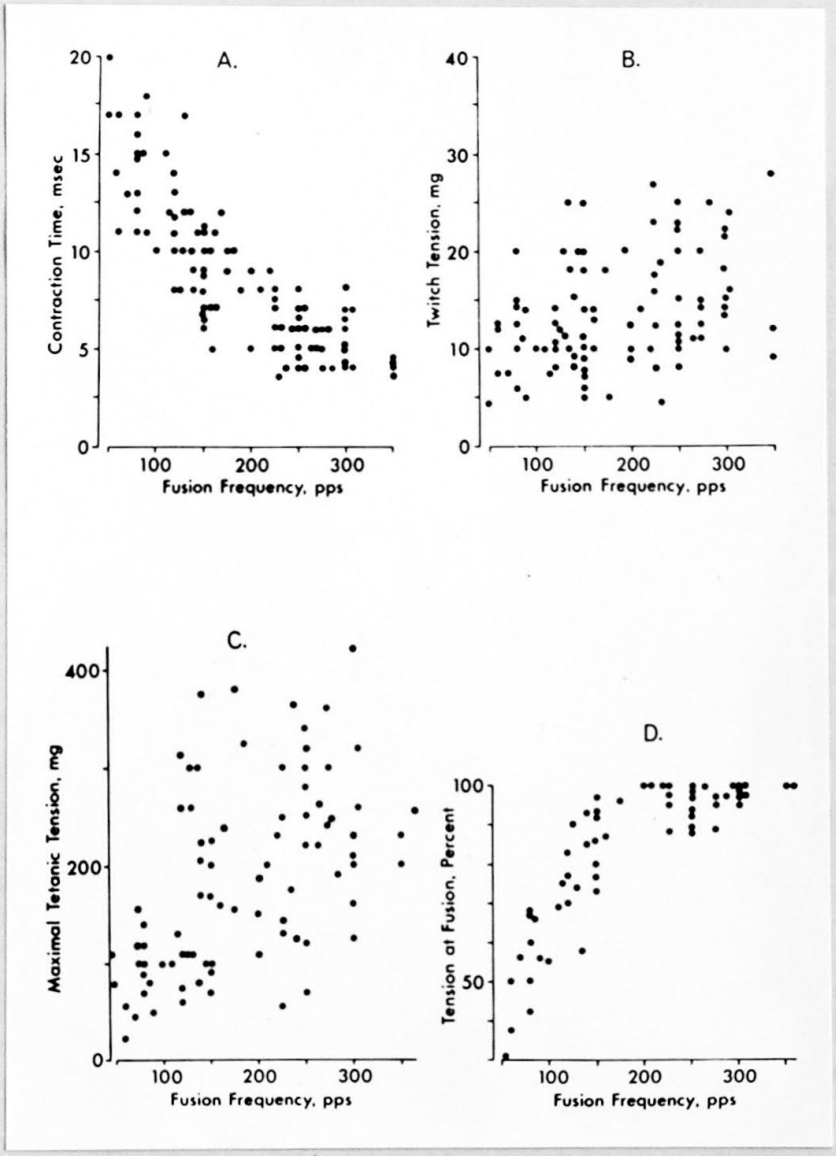


Abb. 124: Katze, M. obliquus inferior, Zusammenhang zwischen der Fusionsfrequenz einerseits und der Kontraktionszeit (A), der Zuckungsspannung (B), der maximalen Tetanusspannung (C) und der bei Fusionsfrequenz entwickelten Spannung (D) andererseits für verschiedene motorische Einheiten (aus LENNERSTRAND, 1974).

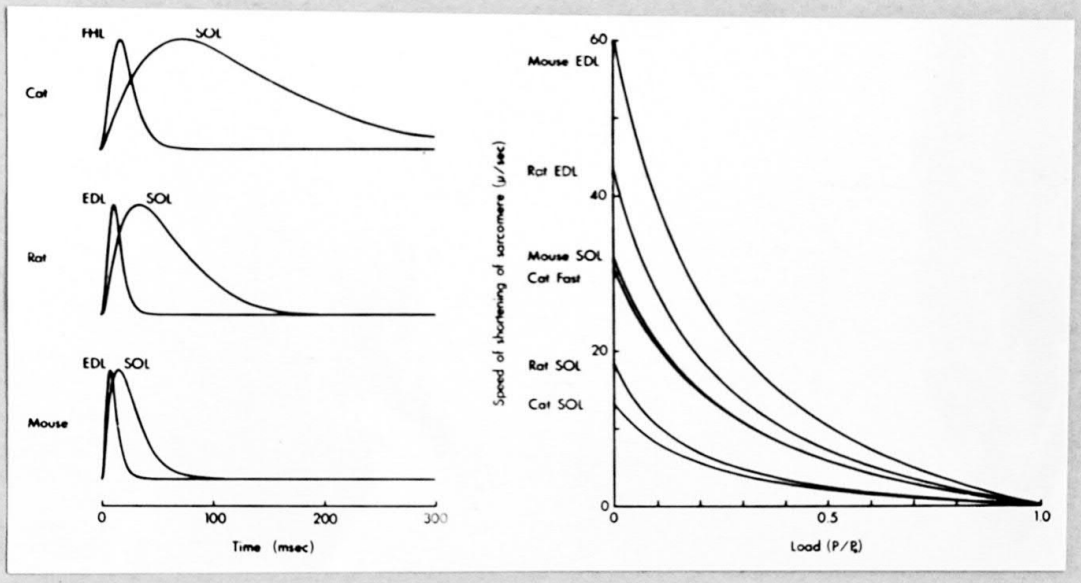


Abb. 125: Zeitverlauf isometrischer Kontraktionen und Kraft-Geschwindigkeits-Relationen schneller und langsamer Muskeln von Katze, Ratte und Maus (FHL = M. flexor hallucis longus, EDL = M. extensor digitorum longus, SOL = M. soleus) (aus CLOSE, 1967).

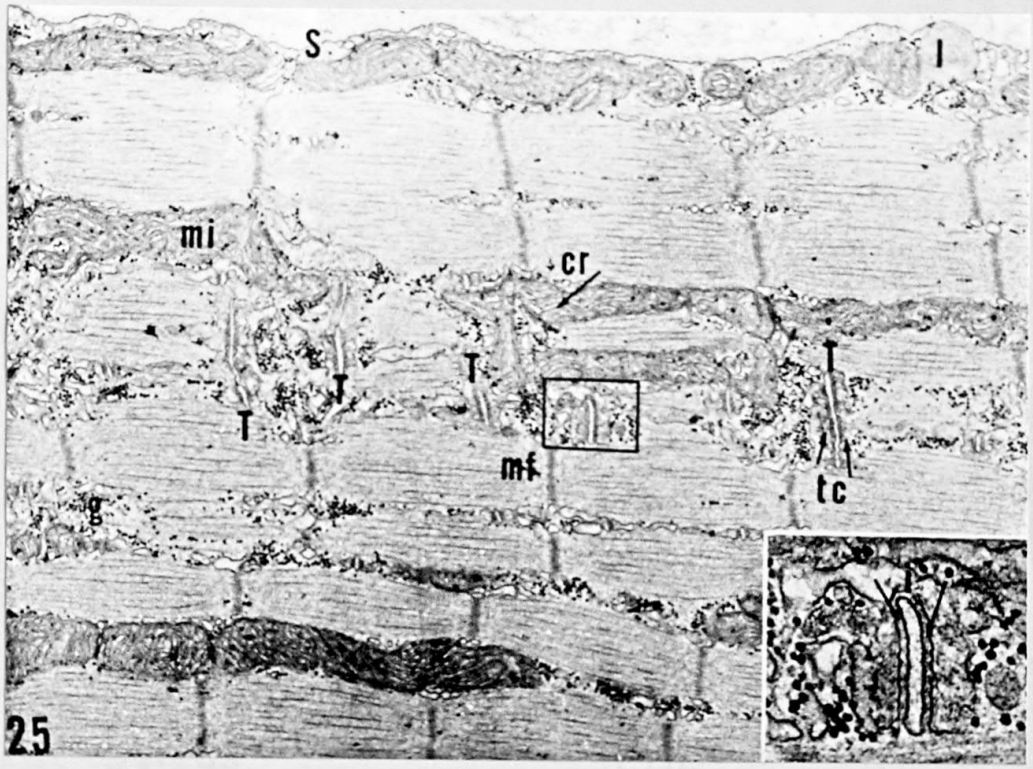


Abb. 126: Kaninchen, M. rectus lateralis, elektronenmikroskopische Aufnahme eines Längsschnitts durch eine "rote" Muskelfaser. Die Faser zeigt ein gut entwickeltes T-System (T) und zahlreiche Mitochondrien (mi) mit dicht gepackten Cristae (cr) unter dem Sarkolemma (S) und zwischen den Myofibrillen (mf), außerdem Lipidtröpfchen (l), viele Glykogengranula (g) sowie ausgezeichnet ausgebildete Terminalcysternen (tc) des sarkoplasmatischen Retikulums (Vergr. 19 000 fach, für die separat abgebildete Triade 54 000 fach) (aus CHENG und BREININ, 1966).

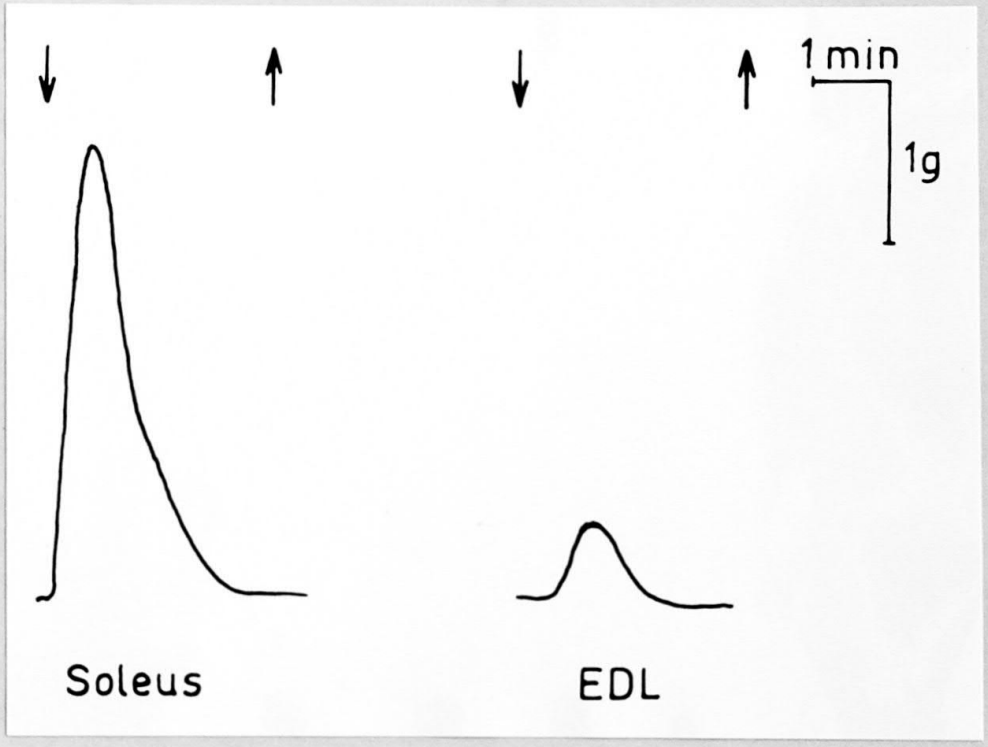


Abb. 127: Typische K^+-Kontrakturen eines langsamen (M. soleus) und eines rasch (M. extensor digitorum longus - EDL) zuckenden Skelettmuskels der Ratte (35°C). Bei (↓) Applikation einer Tyrodelösung mit einer K^+-Konzentration von 100 mM. Bei (↑) Umschalten auf normale Tyrodelösung. Beide Muskeln wurden von einem Tier gewonnen. Beachte die Unterschiede im Kontrakturablauf im Vergleich mit der Abb. 55.

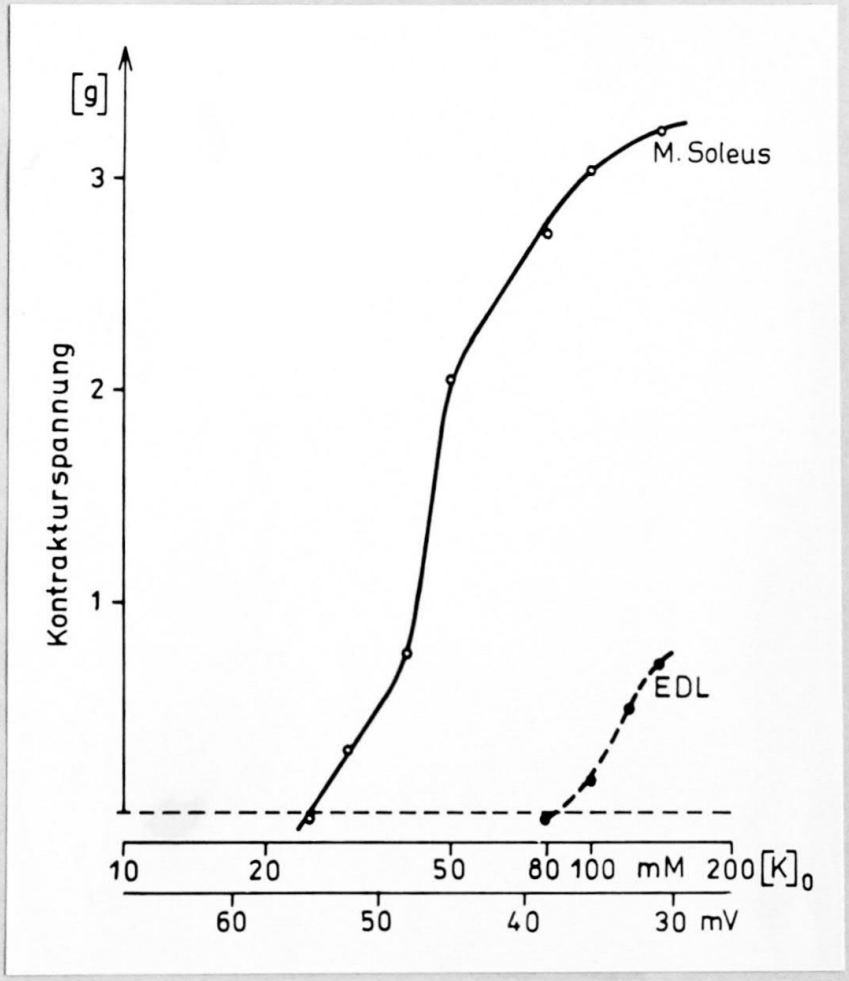


Abb. 128: Abhängigkeit der Höhe der K^+-Kontraktur von der K^+-Konzentration in der Badlösung (log. Einteilung) für langsam (M. soleus - leere Symbole) und rasch (M. extensor digitorum longus - EDL - gefüllte Symbole) zuckende Skelettmuskeln der Ratte (35°C). Beachte die unterschiedlichen Schwellen im Vergleich zu Abb. 56.
In der zweiten Abszisse ist das Membranpotential von Rattenmuskeln, welches mit den entsprechenden extrazellulären $[K]_o$-Konzentrationen korrespondiert (nach LORKOVIC, 1971) angegeben.

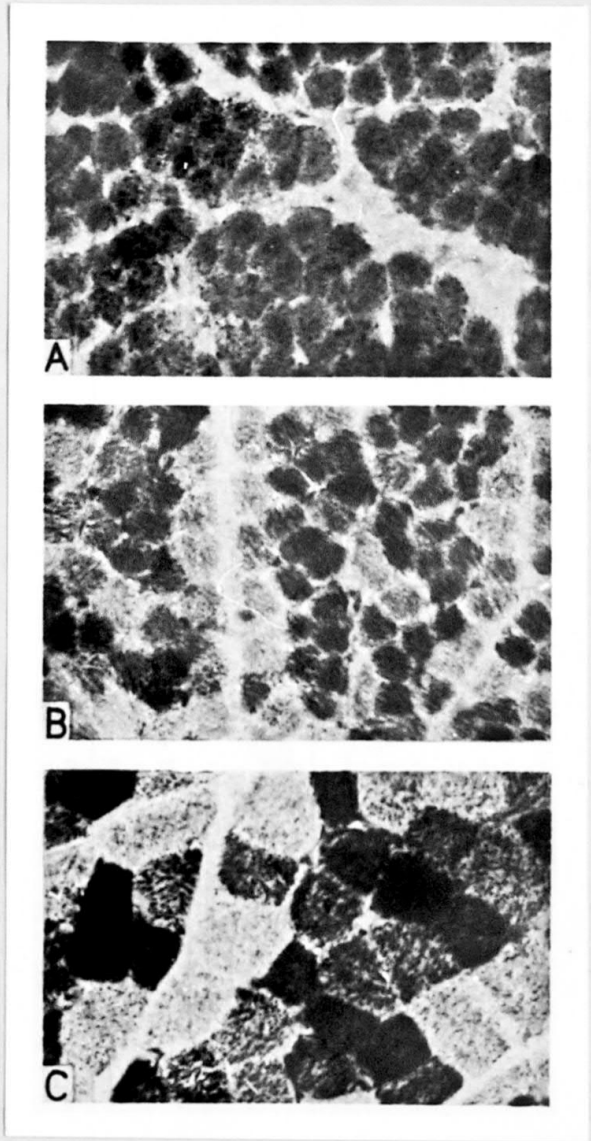


Abb. 129: Katze, Querschnitt durch den M. gastrocnemius, $NADH_2$-tetrazolium reductase, 380 fach
A: 1. Lebenstag, B: 22. Lebenstag, C: 46. Lebenstag
(aus NYSTRÖM, 1968)

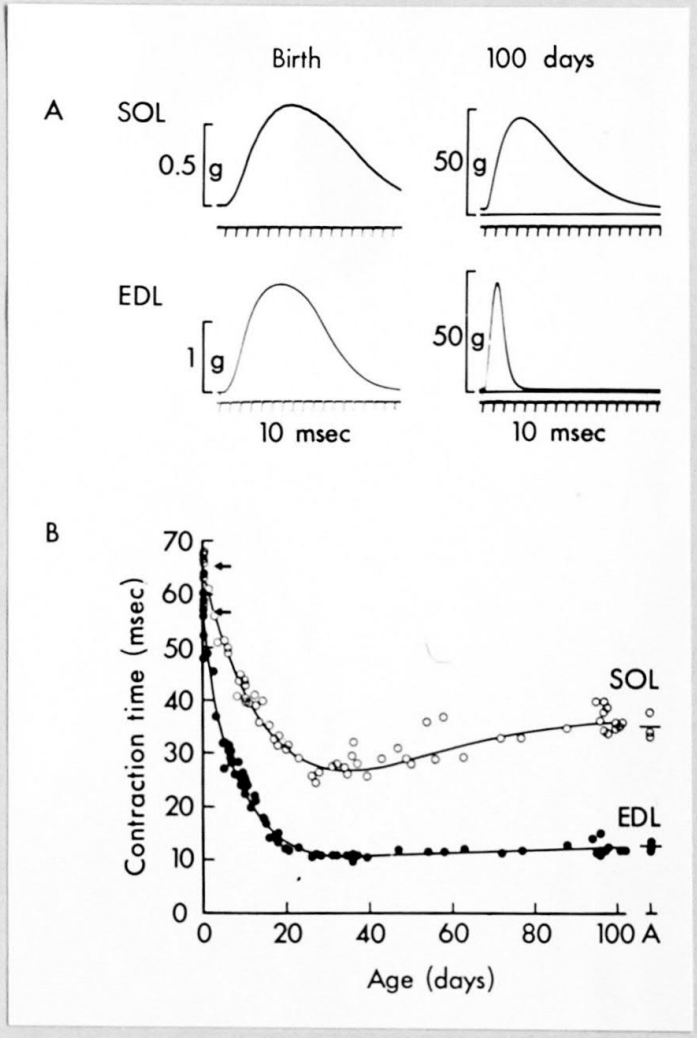


Abb. 130: Isometrische Kontraktionen des M. extensor digitorum longus (EDL) und des M. soleus (SOL) von Ratten verschiedenen Lebensalters (T = 35°C)

A: Typische Zuckungskurven bei neugeborenen und 100 Tage alten Tieren

B: Zeitverlauf der Veränderungen der Kontraktionszeit während der postnatalen Ontogenese

(aus CLOSE, 1967)

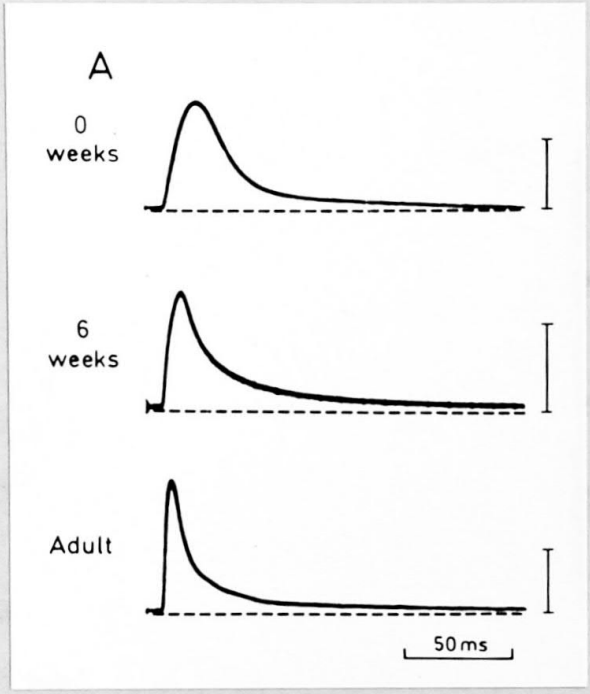


Abb. 131: M. obliquus inferior, Katze, unterschiedliche Alterstufen; typische Zuckungskurven; Kalibrierung der Muskelspannung: oben: 0,2 g, Mitte und unten: 0,5 g
(aus LENNERSTRAND und HANSON, 1978 a).

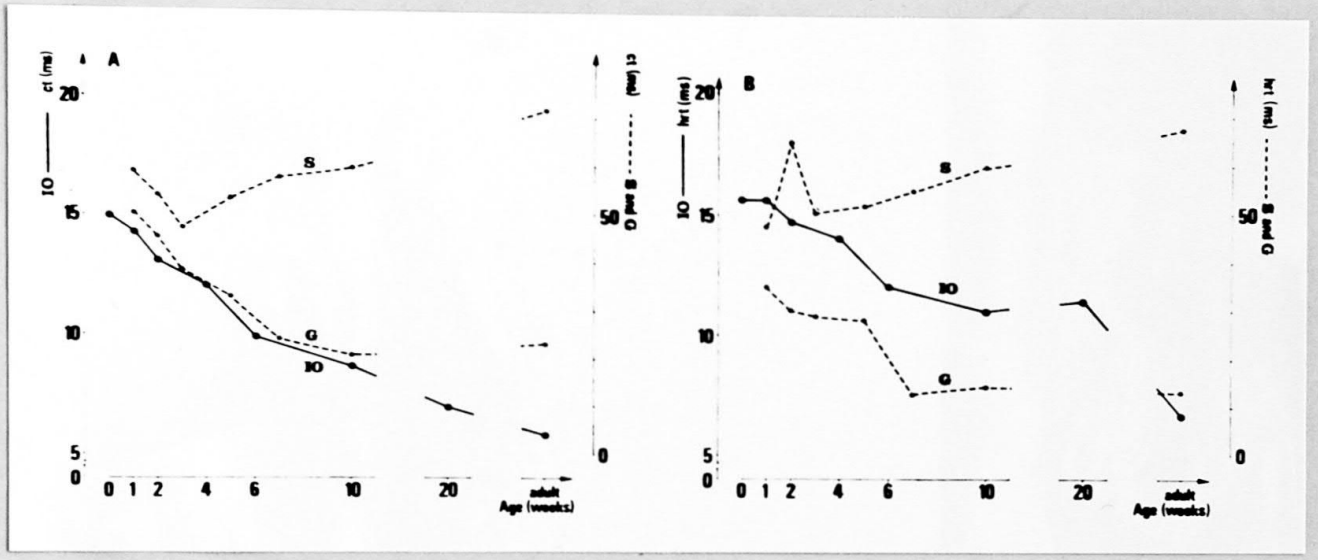


Abb. 132: Veränderungen der Kontraktionszeit (ct) in A und der Halberschlaffungszeit (hrt) in B verschiedener Katzenmuskeln in Abhängigkeit vom Lebensalter.
IO = M. obliquus inferior, G = M. gastrocnemius, S = M. soleus.
(aus LENNERSTRAND und HANSON, 1978 a; die Daten für G und S stammen von HAMMARBERG und KELLERTH, 1975).

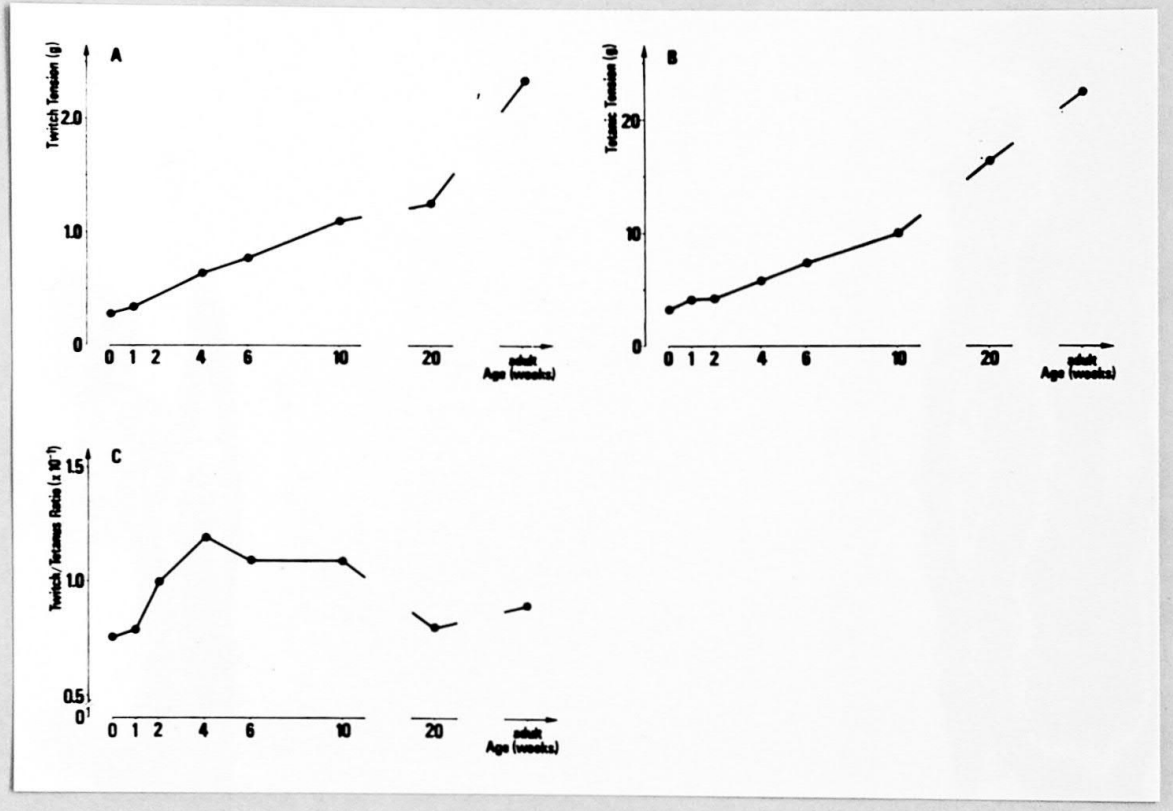


Abb. 133: Im Laufe der postnatalen Ontogenese auftretende Veränderungen der Zuckungsspannung (A), der Tetanusspannung (B) und des Twitch:Tetanus-Verhältnisses (C) bei Augenmuskeln der Katze (aus LENNERSTRAND und HANSON, 1978 a).

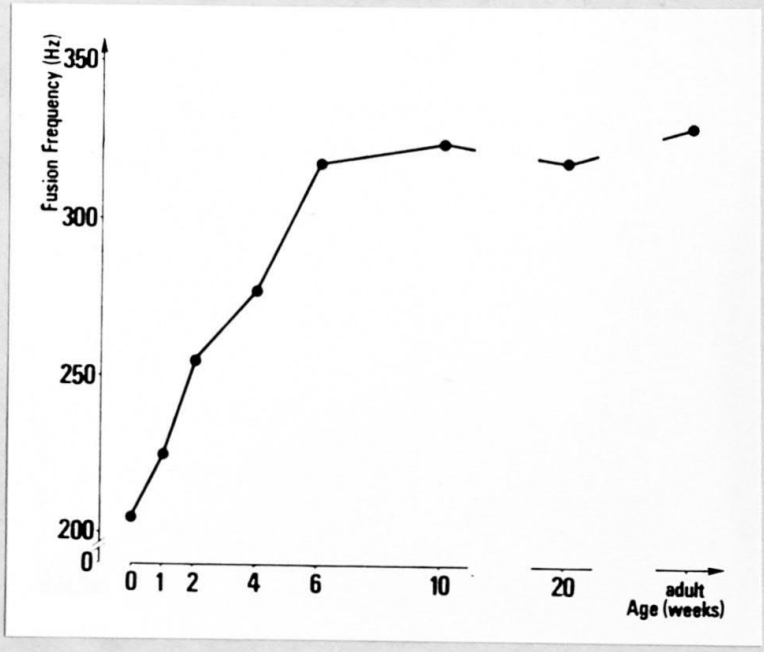
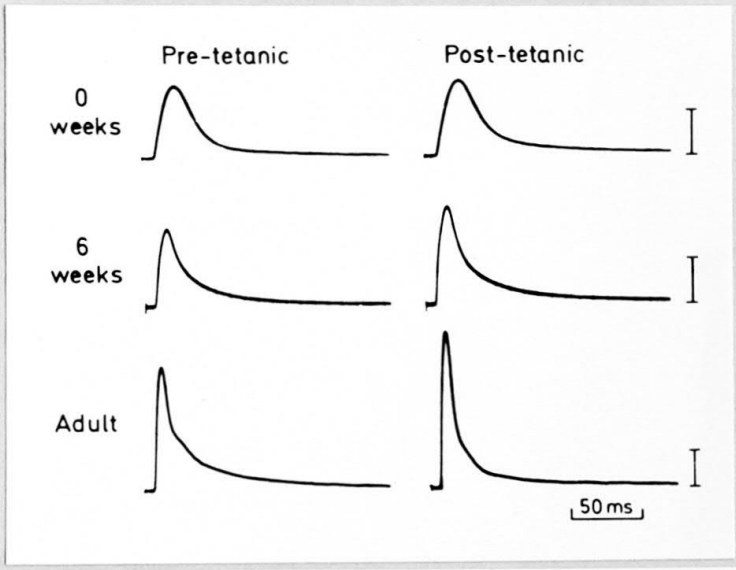


Abb. 134: Veränderungen der Fusionsfrequenz für Augenmuskeln der Katze in Abhängigkeit vom Lebensalter des Tieres (aus LENNERSTRAND und HANSON, 1978 a).



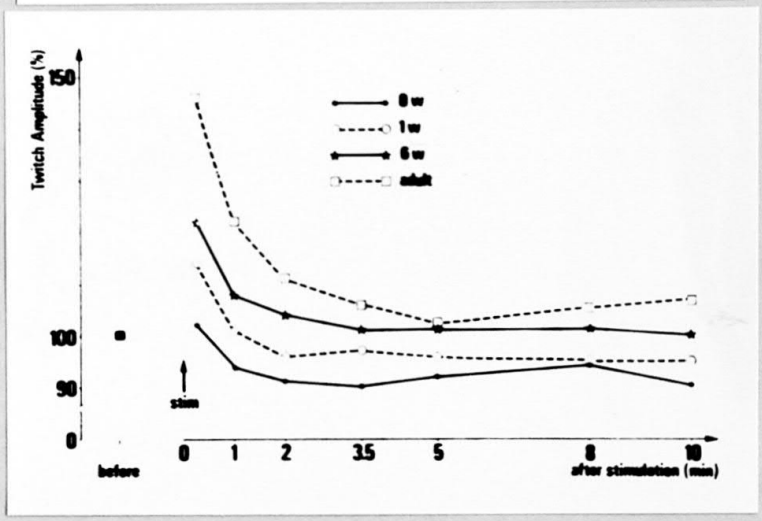


Abb. 135: Posttetanische Potenzierung an Augenmuskeln von Katzen verschiedenen Lebensalters

A: Typische isometrische Registrierungen, Kalibrierung der Muskelspannung: oben und Mitte: 0,2 g, unten: 1 g (Tetanus: 200 Hz, 1 s)

B: Rückgang der posttetanischen Potenzierung (Tetanus 200 Hz, 1 s) bei Augenmuskeln von neugeborenen, 1 Woche alten sowie erwachsenen Katzen.
Ordinate = posttetanische Zuckungsamplitude in Prozent der prätetanischen
Abszisse = Zeit nach dem Tetanus

(aus LENNERSTRAND und HANSON, 1978 b).

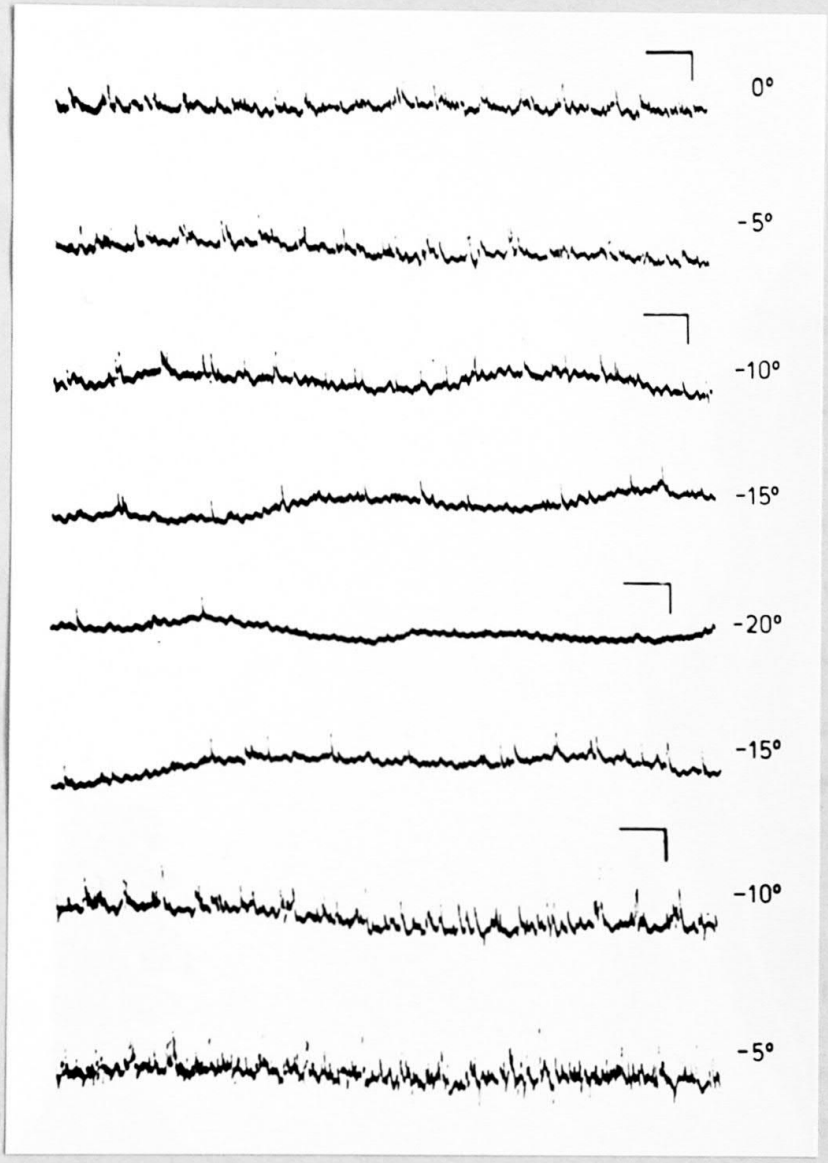


Abb. 136: EMG des M. rectus superior des Kaninchens bei verschiedenen Positionen des Kopfes. Drehung des Tieres um die Körperlängsachse. Stationäre Zustände nach Drehen in Zugrichtung des Muskels (negative Winkelgrade) und Rückdrehung; Normallage (0^{o}). Eichung: 100 ms und 100 μV (aus GORNIG, ASMUSSEN und KIESSLING, 1975).

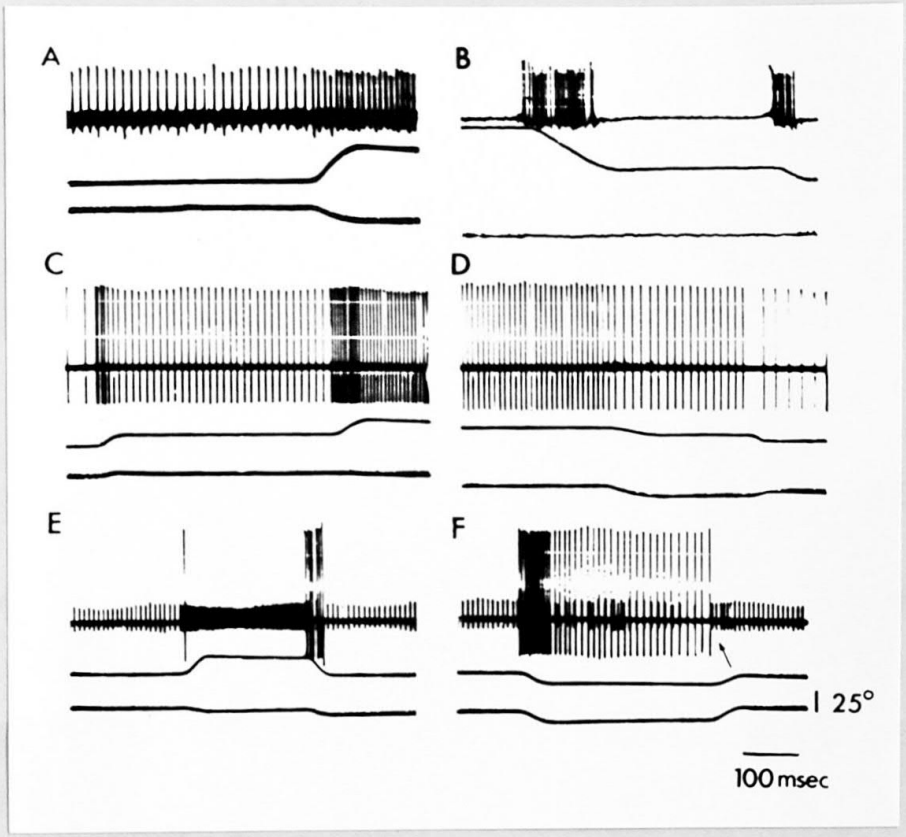


Abb. 137: Rhesusaffe; extrazellulär registrierte Entladungen verschiedener Motoneurone des N. oculomotorius (jeweils oben registriert, mittlere Kurve: horizontales EOG - Ausschlag nach oben bedeutet Augenbewegung nach rechts, untere Kurve: vertikales EOG - Ausschlag nach oben bedeutet Augenbewegung nach oben)

A) tonisches Motoneuron (M. rectus inferior),
B) phasisches Motoneuron (M. rectus medialis),
C-F) verschiedene Zwischenformen mit entweder überwiegend tonischer (C, D - M. rectus inferior), oder überwiegend phasischer Komponente (E - M. rectus inferior, F - M. rectus medialis).

(aus HENN und COHEN, 1972).

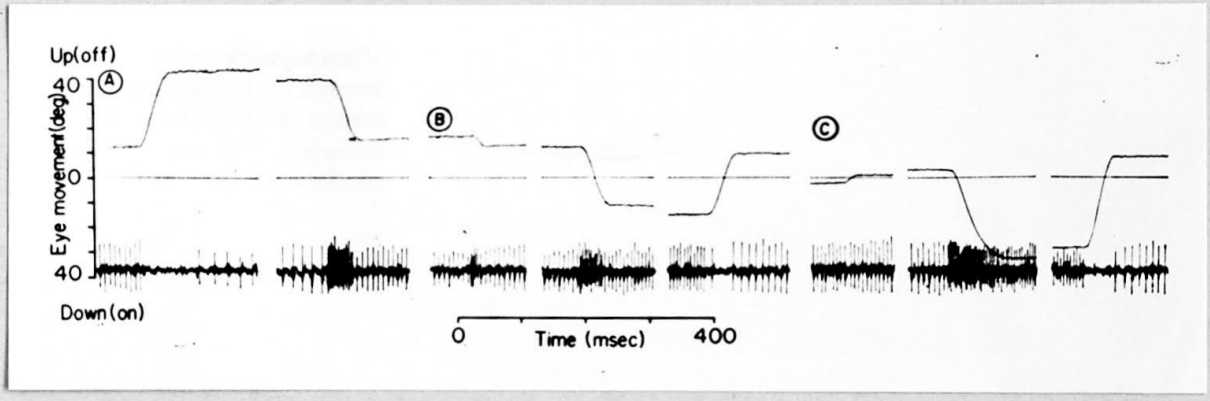


Abb. 138: Charakteristische Entladungsmuster einzelner motorischer Neurone des N. oculomotorius (unten), registriert an wachen Rhesusaffen bei Fixation und sakkadischen Augenbewegungen (oben). Das dargestellte Motoneuron gehört zum M. rectus inferior (aus ROBINSON, 1970).

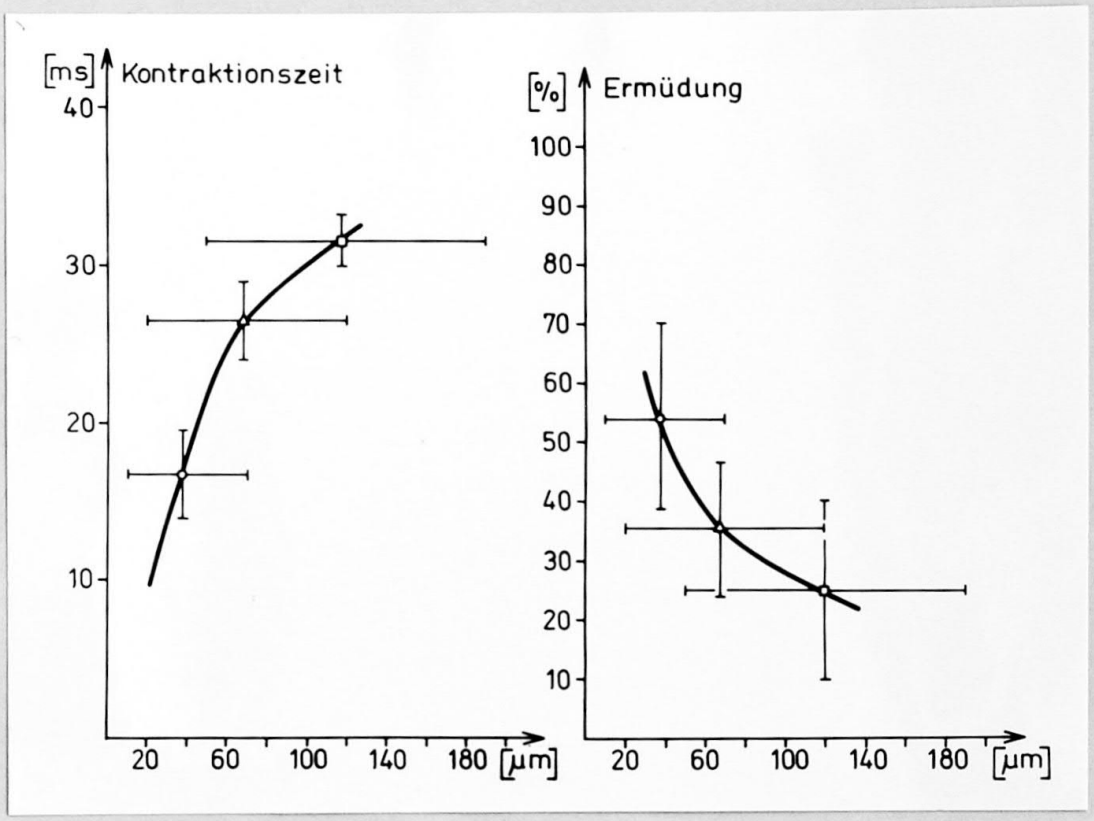


Abb. 139: Abhängigkeit der Kontraktionszeit (links) und der Ermüdbarkeit (rechts) verschiedener Froschmuskeln vom Faserkaliber der in ihnen enthaltenen Muskelfasern (Kreise = Augenmuskeln, Dreiecke = M. retractor bulbi, Vierecke = Skelettmuskeln) - weiteres s. Text.

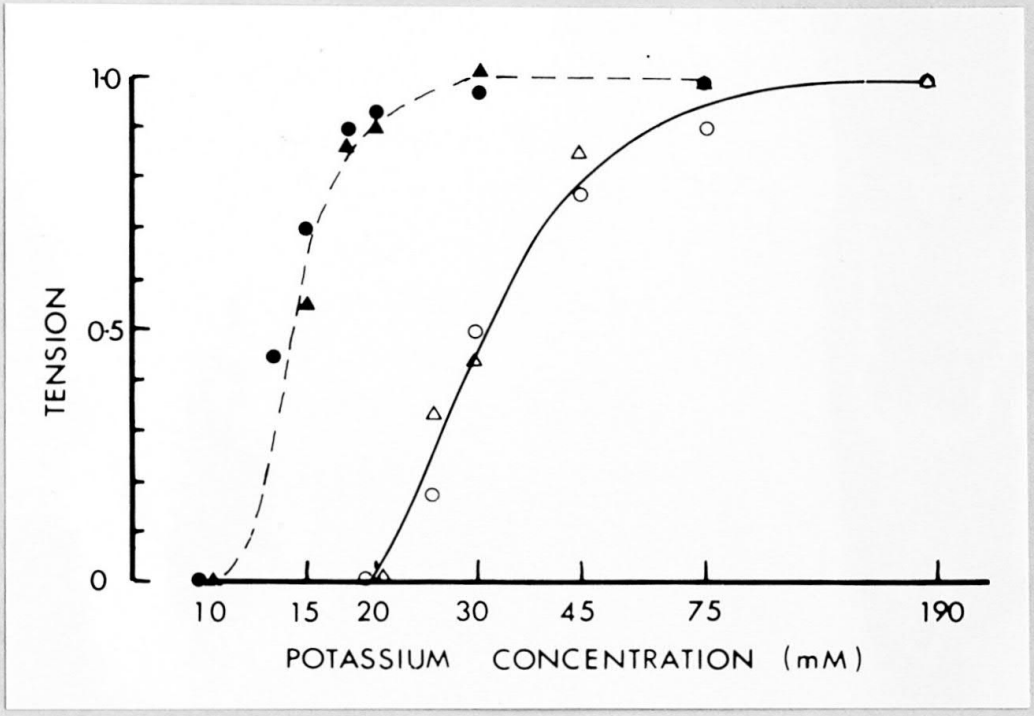


Abb. 140: Beziehung zwischen Kontrakturspannung (in Bruchteilen der Maximalspannung) und extrazellulärer K^+-Konzentration für jeweils zwei isolierte phasische (leere Symbole) und tonische (gefüllte Symbole) Muskelfasern aus dem M. iliofibularis des Krallenfrosches (aus LÄNNERGREN, 1975).

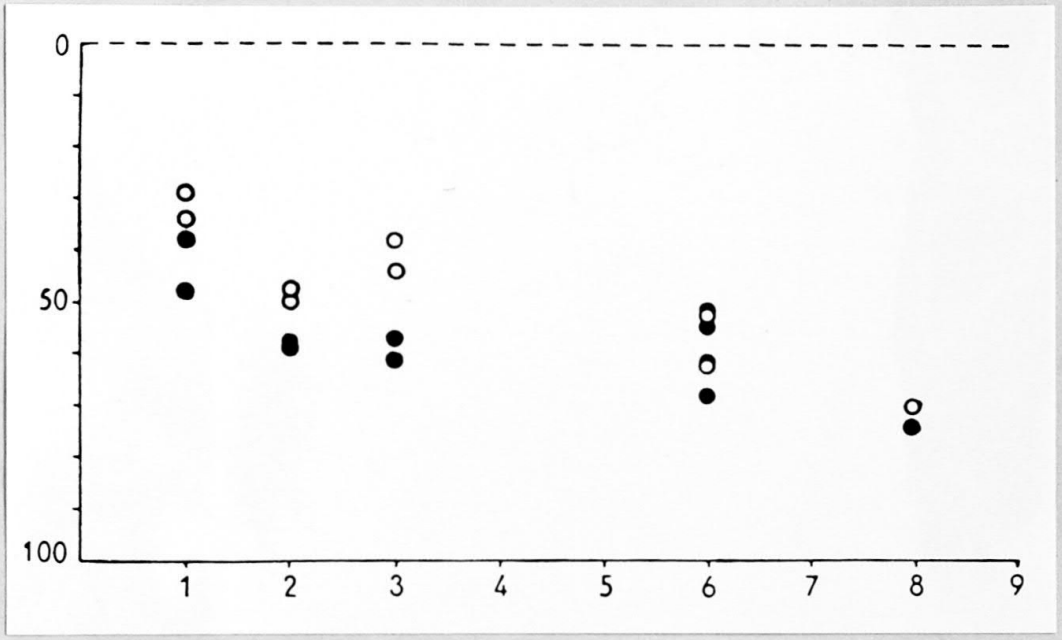


Abb. 141: Abnahme des Gewichts (gefüllte Symbole) und des Muskelfaserdurchmessers (leere Symbole) des denervierten M. tibialis anterior des Kaninchens im Vergleich zum innervierten kontralateralen Muskel. Ordinate: prozentuale Abnahme, Abszisse: Monate nach der Denervation (aus GUTMANN und ZELENA, 1962).

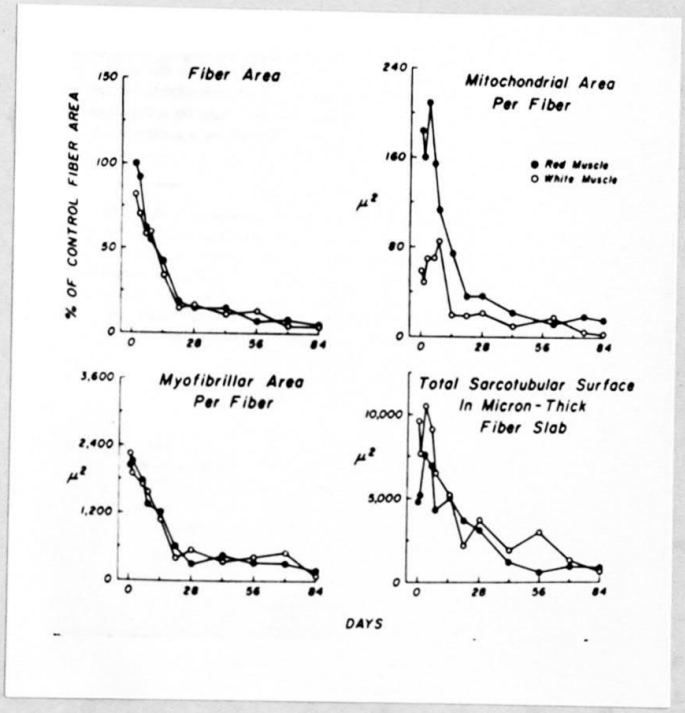


Abb. 142: Auswirkung einer 84 Tage anhaltenden Denervationsperiode auf die Querschnittsfläche der Muskelfasern, auf die von den Mitochondrien bzw. Myofibrillen eigenommenen Areale und auf die Oberfläche des sarkotubulären Systems pro Faser.
Leere Symbole: fast-twitch-fibres aus dem M. gastrocnemius, gefüllte Symbole: slow-twitch-fibres aus dem M. soleus der Ratte (aus ENGEL und STONNINGTON, 1974).

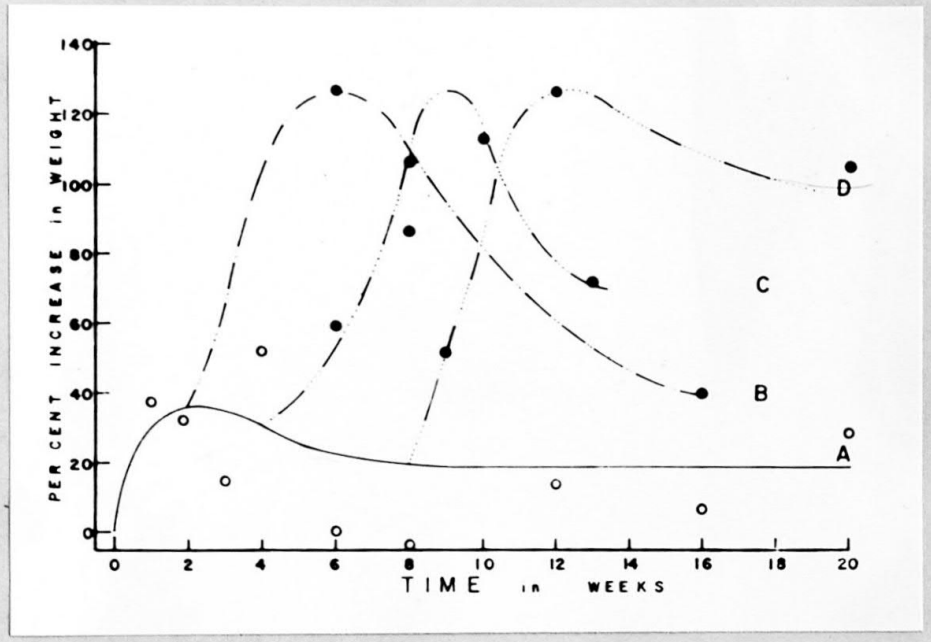


Abb. 143: Die Zunahme des Muskelgewichts (in Prozent des kontralateralen innervierten Muskels) nach Denervation des M. latissimus dorsi anterior des Huhnes (—— A). Zusätzliche Belastung des herabhängenden Flügels erhöht die Hypertrophie: — .. — B 100 g nach 2 Wochen, — .... — C 100 g nach 4 Wochen, — ..... — D 100 g nach 8 Wochen (aus SOLA, CHRISTENSEN und MARTIN, 1973).

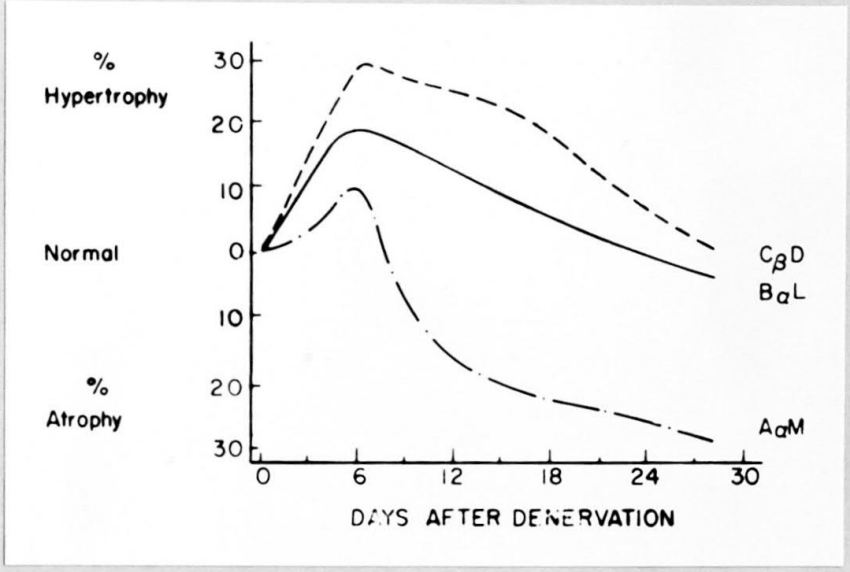


Abb. 144: Kaliberveränderungen der drei Haupttypen von Muskelfasern im Rattenzwerchfell nach halbseitiger Denervation in Abhängigkeit von der Denervationsdauer und im Vergleich zu normalen, kontralateralen Muskelfasern (aus YELLIN, 1974).

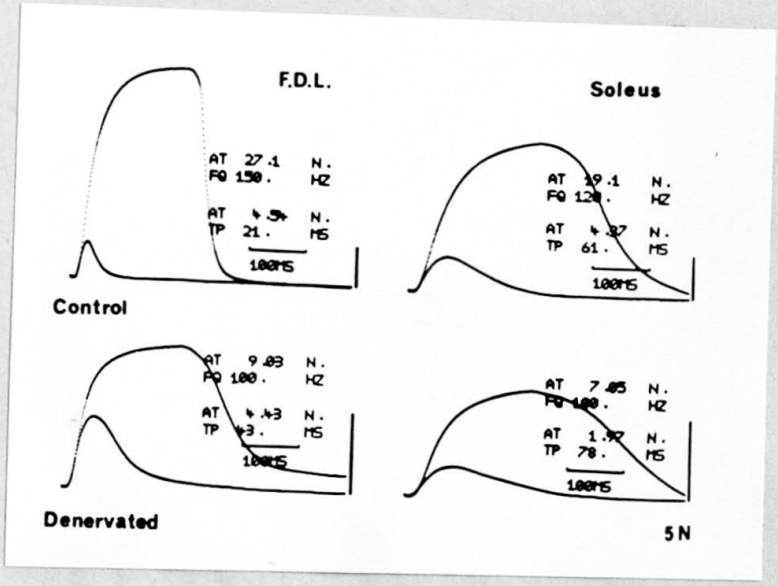


Abb. 145: Isometrische Myogramme (Einzelzuckung und vollständiger Tetanus) des normalen bzw. 32 Tage denervierten M. flexor digitorum longus (FDL) und des M. soleus der Katze (Kalibrierung: 5 N, 100 ms) Computerausdruck: AT = Muskelkraft (in N - jeweils obere Reihe = tetanische, jeweils untere Reihe = Einzelzuckung) FQ = Fusionsfrequenz in Hz, TP = Kontraktionszeit der Einzelzuckung in ms (aus LEWIS, KEAN und McGARRICK, 1974).

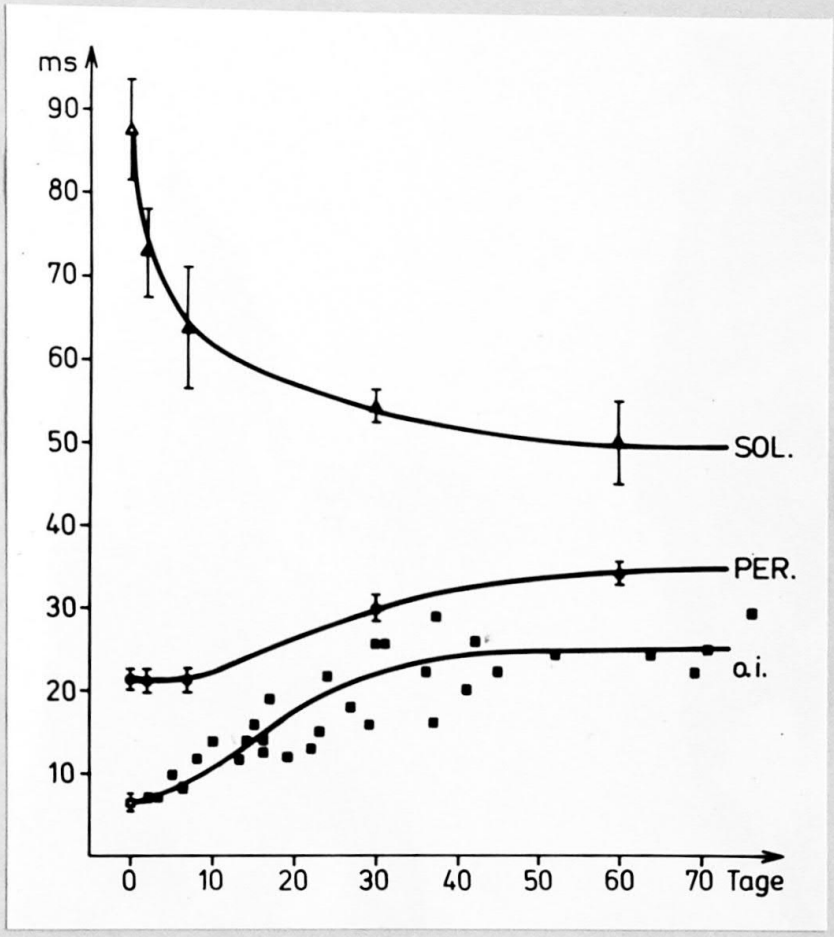


Abb. 146: Veränderungen der Kontraktionszeit verschiedener Kaninchenmuskeln in Abhängigkeit von der Denervationsdauer
o.i. = M. obliquus inferior (eigene Befunde - vgl. Abb. 97), PER = M. peroneus = fast-twitch, SOL = M. soleus = slow-twitch (Zeitverlauf nach Angaben von SYROVY, GUTMANN und MELICHNA, 1972, gezeichnet).

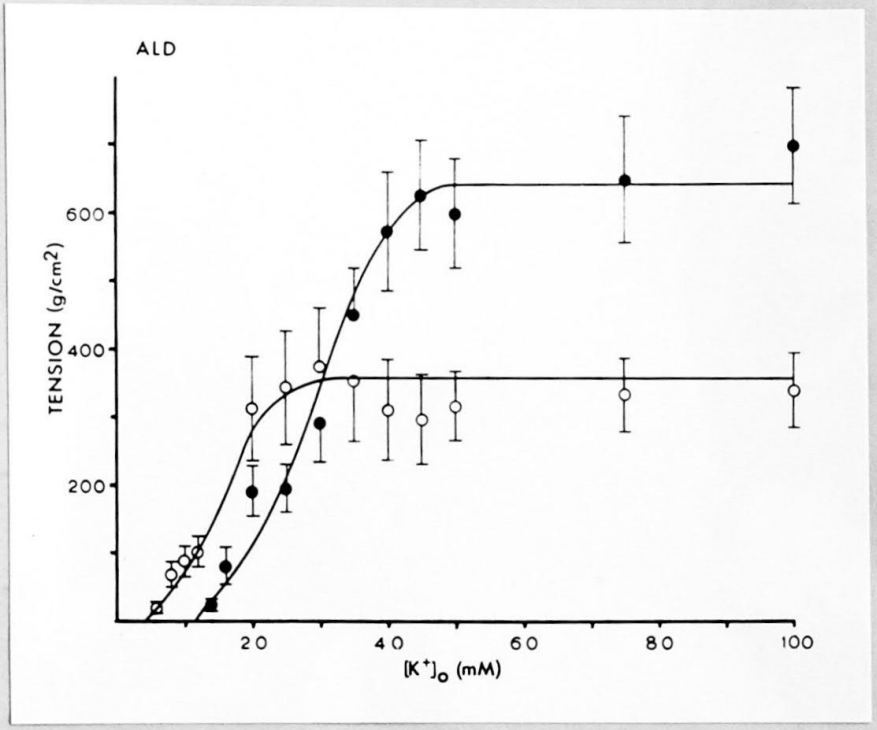


Abb. 147: Kontrakturspannungen innervierter (gefüllte Symbole) und denervierter (leere Symbole) Präparate des M. latissimus dorsi anterior des Huhnes in Abhängigkeit von der K^+-Konzentration in der Badlösung (aus MALVEY, SCHOTTELIUS und SCHOTTELIUS, 1973).

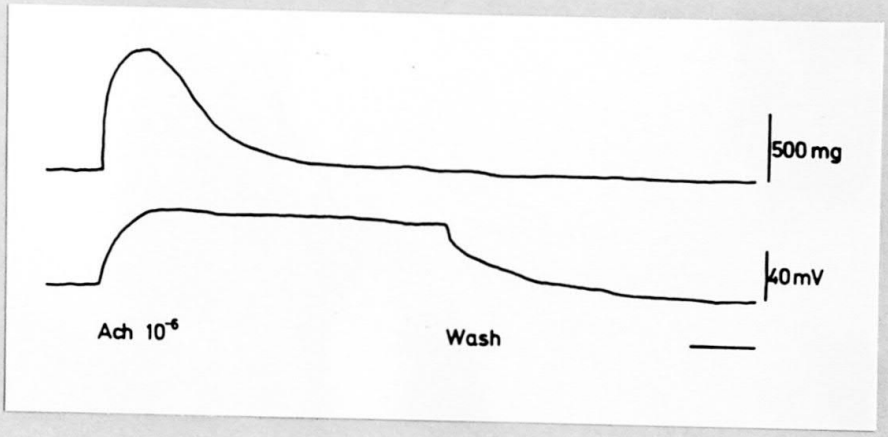


Abb. 148: Einfluß von Azetylcholin (ACh 10^{-6} g/ml) auf die Muskelspannung (oben) und auf das Membranpotential (unten) der Muskelfasern des denervierten Rattenzwerchfells. Zeitkalibrierung = 1 min. (aus LÜLLMANN und SUNANO, 1973).

Tab. 1: Grundtypen von Augenbewegungen (nach JAMPEL, 1967)

	schnell	langsam
Funktion	Veranlaßt Abbildung des Bildes auf der Fovea centralis durch eine oder mehrere rasche Bewegungen	Hält das Bild im Bereich der Fovea z. B. wenn sich der Kopf bewegt
Reaktionszeit (t) und Geschwindigkeit (v)	Konjugierte Bewegungen: t = 150-250 ms v = 200-600°/s	Konjugierte Bewegungen: t = 200 ms v = bis 40°/s (linear zur Zielgeschwindigkeit)
	Disjunktive Bewegungen: fehlen	Disjunktive Bewegungen: t = etwa 160 ms v = 10-25°/s (Dauer bis zu 1 s)
Charakteristika	schleudernd - vorherbestimmt Ablauf unveränderbar	geführt unter ständiger Kontrolle, präzise Anpassung zwischen Ziel- und Augenbewegung
Bezeichnungen	Sakkade; ballistische oder sprungförmige Augenbewegung; Ruckbewegung	Fixationsbewegung; Fusion; gleitende Augenbewegung; Folgebewegung

Tab. 2: Klassifikation verschiedener Muskelfasertypen in der Skelettmuskulatur der Säugetiere aufgrund histochemischer und kontraktiler Eigenschaften (in Anlehnung an CLOSE, 1972)

kontraktile Eigenschaften			
Zuckungsablauf	schnell	schnell	langsam
Ermüdbarkeit	stark	mittel	gering
histochemische Eigenschaften			
oxidative Enzyme	niedrig	hoch	hoch
glykolytische Enzyme	hoch	mittel	niedrig
Myoglobingehalt	niedrig	hoch	hoch
myofibrilläre ATPase	hoch	hoch	niedrig
Faserkaliber	dick	dünn	mittelstark
Bezeichnung:			
STEIN und PADYKULA (1962)	A	C	B
HENNEMAN und OLSON (1965)	A	B	C
KUGELBERG und EDSTRÖM (1968)	A	B	C
BROOKE und KAISER (1970)	II B	II A	I
PADYKULA und GAUTHIER (1970)	white	red	intermediate
BURKE et al. (1971)	FF	FR	S
BARNARD et al. (1971)	fast-twitch-white	fast-twitch-red	slow-twitch-intermediate

Tab. 3: Übersicht über das Tiermaterial und die morphologisch untersuchten Muskeln

Spezies	Anzahl der Tiere	untersuchte Muskeln
Amphibien:		
Frosch (Rana esculenta) adult	8	alle sechs okulorotatorischen Augenmuskeln M. retractor bulbi M. iliofibularis M. semitendinosus M. sartorius
Vögel:		
Taube (Columba livia) adult	1	M. rectus superior M. rectus lateralis M. latissimus dorsi anterior
Huhn (Gallus domesticus) adult	4	alle sechs okulorotatorischen Augenmuskeln M. latissimus dorsi anterior et posterior
Säuger:		
Ratte (Wistar) adult	3	alle sechs okulorotatorischen Augenmuskeln M. soleus M. extensor digitorum longus M. tibialis anterior
Meerschweinchen adult	1	M. rectus superior M. rectus lateralis M. soleus
Katze adult	6	alle sechs okulorotatorischen Augenmuskeln Mm. retractores bulbi M. soleus M. extensor digitorum longus
2 - 24 Tage alt	6	alle sechs okulorotatorischen Augenmuskeln
Kaninchen adult	15	alle sechs okulorotatorischen Augenmuskeln M. soleus M. extensor digitorum longus
2 - 30 Tage alt	18	alle sechs okulorotatorischen Augenmuskeln
adult, 7 - 83 Tage denerviert	7	M. obliquus inferior

Tab. 4: Die okulorotatorischen Muskeln der Wirbeltiere und ihre Funktion

Muskel	Bewegung des Auges
M. rectus medialis	Adduktion
M. rectus lateralis	Abduktion
M. rectus superior	Adduktion, Heben, Einwärtsrotation
M. rectus inferior	Adduktion, Senken, Auswärtsrotation
M. obliquus superior	Abduktion, Senken, Einwärtsrotation
M. obliquus inferior	Abduktion, Heben, Auswärtsrotation

Tab. 5: Muskelfaserzahl in den äußeren Augenmuskeln von Katzen und Kaninchen (Werte von KATO, 1938 und eigene Schätzungen)

	Katze		Kaninchen	
	KATO	eigene Befunde	KATO	eigene Befunde
M. rectus medialis	17681	15000 - 20000	10748	9000 - 12500
M. rectus lateralis	14751	15000 - 19000	6095	6000 - 10000
M. rectus superior	15594	12000 - 18000	7450	7000 - 10000
M. rectus inferior	14120	12000 - 18000	9018	8000 - 11000
M. obliquus superior	6323	6000 - 9000	4440	4000 - 5000
M. obliquus inferior	6667	7000 - 10000[+]	5884	4500 - 6500
M. levator palpebrae	1055		1288	
Mm. retractores bulbi		2000 - 3000[xx]		

[+] vgl. auch ALFARADO und HORN (1975 - Abb. 14)

[xx] vgl. auch STEINACKER und BACH-Y-RITA (1968 b)

Tab. 6: Literatur über die motorischen Nervenendigungen in der äußeren Augenmuskulatur der Säuger geordnet nach Spezies und Untersuchungsmethodik

Spezies	Untersuchungsmethodik		
	histologisch	histochemisch	elektronenmikroskopisch
Maus		MAHRAN & SAKLA 1965, SALPETER et al. 1974 KACZMARSKI 1974	PACHTER et al.1976 SALPETER et al.1974 KACZMARSKI 1974
Ratte		NAMBA et al. 1965 ZENKER & GRUBER 1967a TERÄVAINEN 1968 BUCKLEY & HEATON 1968 NAMBA et al. 1969 MAYR 1971	TERÄVÄINEN 1968, 1969 a, c, d NAMBA et al. 1969 AZUMA 1969
Meerschweinchen		HESS 1961 a, b SILVER 1963 BUCKLEY & HEATON 1968	AZUMA 1969
Kaninchen	RETZIUS 1892 HUBER 1899 HINES 1931 WOLLARD 1931 FUKUDA 1958	SILVER 1963 CHENG-MINODA et al. 1968 CHENG-MINODA 1968	v. DÜRING 1967 CHENG-MINODA et al. 1968
Katze	WOLLARD 1931	HESS & PILAR 1963 HESS 1967 FLOYD 1970 MAYR et al. 1975	CHENG & BREININ 1965 PILAR & HESS 1966 v. DÜRING 1967 PLACHEY et al.1974
Hund	WOLLARD 1931		v. DÜRING 1967
Ziege		SILVER 1963	
Schaf		BARKER & HARKER 1972 HARKER 1972	BARKER & HARKER 1972 HARKER 1972
Affe	FEINDEL et al. 1952	HÄGGQVIST 1959,1960 HESS 1962 SILVER 1963 ZENKER 1964 ZENKER & ANZENBACHER 1964 ZENKER & GRUBER 1967a,b	MAYR et al. 1966 SHIKANO 1969
Mensch	WOLLARD 1931 HIRANO 1941 KIRSCHE 1951 WOLTER 1964 OPPEL 1967	KUPFER 1960 CHENG 1963 WOLTER & O'KIEFE 1963 WOLTER 1964 DIETERT 1965 ZENKER & GRUBER 1967 a, b NAMBA et al. 1968	MUKUNO 1968 AZUMA 1969 SAKIMOTO & CHENG-MINODA 1970

Tab. 9: Kontraktile Parameter der okulorotatorischen Muskeln verschiedener Säugetiere

Tier	Präp.	Reizform	Autor	KZ (ms)	1/2 EZ (ms)	LZ (ms)	FF (Hz)	EZH (g)	TH (g)	Tw : TT
Katze	RM	indirekt	COOPER+ECCLES (1930)	7,5-10			~250	~7	~80	0,09
	OI	indirekt	BROWN+HARVEY (1941)	7-8	6,5-7			0,96$\bar{x}$		
	OI	indirekt	BACH-Y-RITA+ITO (1966)	5-7,2	7-8		400	2,2-3	17-40	~0,10
	OI	indirekt	HANSON+LENNER-STRAND (1977)	5,6-8,1	10,7-15,5		346$\bar{x}$ (275-425)	~2		
	RL	indirekt	BARMACK et al. (1971)	6,4-8				10-15	80-100	0,13
		direkt								
Kanin-chen	OI	indirekt	OPITZ+SCHULZE (1973)			2-3				
	OS	indirekt	MATYUSHKIN (1972)	8,5$\bar{x}$ 7,2-10	10$\bar{x}$ 8-12	1,85	200	0,7-3,0	23	0,10
	OI	all over	eigene Ergebnisse	6,4$\bar{x}$ (5,5-7,5)	7,0$\bar{x}$ (6-8)	1,5$\bar{x}$ (1,4-1,6)	310$\bar{x}$ (280-350)	2,6 1,6-2,4	22 14-27	0,11$\bar{x}$ 0,08-0,14
tte	OI	indirekt	HANSON+LENNER-STRAND (1977)	6,4-8,5	5,4-8,7		313$\bar{x}$ (250-350)	~0,3		
	OI	indirekt	CLOSE+LUFF (1974)	5,27$\bar{x}$	5,62					
		all over		4,53$\bar{x}$	5,61			0,66	3,12	0,13
esus-e	RL	indirekt	FUCHS+LUSCHEI (1971)	6-8		2,8	400	~1-3	57	~0,05
f	OS	indirekt	BROWNE (1976)	6-8,5			280-320	19$\bar{x}$ (10-25)	166$\bar{x}$ (92-218)	~0,12

= Kontraktionszeit; 1/2 LZ = Halberschlaffungszeit; LZ = Latenzzeit; FF = Fusionsfrequenz; EZH = litude der Linzelzuckung; TH = maximale Amplitude der tetanischen Spannungsentwicklung; : TT = Tetanus-Twitsch-Verhältnis. Alle Angaben, die mit einem ~ versehen sind, wurden von uns Angaben des Autors berechnet oder aus Abbildungen des Autors bestimmt. RM = M. rectus alis; OI = M. obliquus inferior; RL = M. rectus lateralis; OS = M. obliquus superior

Tab. 10: Kontraktile Parameter des isolierten M. obliquus inferior des Kaninchens bei 35° C und bei 25° C; direkte All-over-Reizung; $\bar{x} \pm s$

Parameter	n = 39 35° C	n = 21 25° C	Q_{10}
Kontraktionszeit (ms)	6,4 ± 0,5	13,7 ± 1,0	0,47
Halb-Erschlaffungszeit (ms)	7,0 ± 0,5	16,2 ± 1,5	0,43
Latenzzeit (ms)	1,5 ± 0,1	2,4 ± 0,2	0,63
Halb-Tetanus-Anstiegs-Zeit (ms)	19 ± 3	34 ± 5	0,56
Halb-Tetanus-Abfalls-Zeit (ms)	15 ± 2	29 ± 4	0,52
Fusionsfrequenz (Hz)	310 ± 15	165 ± 15	1,89
Einzelzuckungsspannung (g/cm^2)	69 ± 9	74 ± 23$^+$	0,93
Tetanusspannung (kg/cm^2)	0,65 ± 0,06	0,54 ± 0,06	1,20
Twitch : Tetanus-Verhältnis	0,11 ± 0,02	0,13 ± 0,05$^+$	0,83
Ermüdung (%)	40 ± 8	68 ± 8	0,59

Die Kontraktionsparameter bei 25° C unterscheiden sich größtenteils signifikant ($p < 0,01$) von denen bei 35° C. Nicht signifikante Differenzen sind mit (+) gekennzeichnet.

Tab. 11: Morphologische Untersuchungen an den Augenmuskeln niederer Vertebraten

Spezies	Untersuchungstechnik	Autor
Fische (Pisces)		
Barsch (Perca fluviatilis)	Elmi	KILARSKI (1965)
Hecht (Esox lucius)	Elmi	KILARSKI (1966)
Goldfisch (Carassius auratus)	Elmi	KILARSKI & BIGAJ (1969)
	Elmi	DAVEY et al. (1975)
	Elmi	STERLING (1977)
	Histochem.	SCOTT (1977)
Karpfen (Carassius carassius)	Elmi	DAVEY et al. (1975)
Schleie (Tinca tinca)	Elmi	KILARSKI (1973)
Gründling (Gobio gobio)	Elmi/Histochem.+	KORDYLEWSKI (1974)
	Elmi	MAZANOWSKA & KORDYLEWSKI (1975)
Lurche (Amphibia)		
Frosch (Rana temporaria)	Elmi	KILARSKI & BIGAJ (1969)
(Rana esculenta)	Histochem.	ASMUSSEN & WOHLRAB (1974)
(Rana temporaria)		
(Rana esculenta	Elmi	NOWOGRODSKA-ZAGORSKA (1974 a)
Kröte (Bufo bufo)		
(Bufo viridis)	Histochem.+-	NOWOGRODZKA-ZAGORSKA (1974 b)
Laubfrosch (Hyla arborea)		
Kriechtiere (Reptilia)		
Eidechse (Lacerta agilis)	Elmi	KACZMARSKI (1969)
	Histochem.+-	KACZMARSKI (1974)
Ringelnatter (Natrix natrix)	Elmi	WITALINSKI & LOESCH (1975)
Vögel (Aves)		
Sperling (Passer montanus)	Elmi	KACZMARSKI (1970)
	Histochem.+-	DABROS & KACZMARSKI (1974)
(Passer domesticus)		
Wachtel (Coturnix coturnix jap.)	Histochem.	MAIER et al. (1972)
Kanarienvogel (Serinus canaria)		ALVARADO-MALLART (1972)
Taube (Columba livia)		
Huhn (Gallus domesticus)	Histochem.+-	SILVER (1963)
	Histochem.	ASMUSSEN & WOHLRAB (1974)

Die mit einem (+) gekennzeichneten histochemischen Untersuchungen beschäftigen sich mit Darstellungen der motorischen Nervenendigungen durch Nachweis der ACh-Esterase.

Tab. 12: Vergleich der Faserdurchmesser (µm) der verschiedenen Muskelfasertypen in der äußeren Augenmuskulatur und der Skelettmuskulatur des Frosches ($\bar{x} \pm s$). Ausgemessen wurden 100 Fasern je Muskel und Fasertyp.

Fasertyp	okulorotatorische Muskeln	M. retractor bulbi	Skelett-muskeln
tonisch	12,3 ± 3,1	-	80,6 ± 8,5
phasisch mitochondrien-reich	17,4 ± 6,3	38,3 ± 8,7	76,6 ± 15,7
phasisch intermediär	35,4 ± 8,0	59,8 ± 10,3	101,1 ± 18,1
phasisch mitochondrien-arm	55,2 ± 11,4	82,0 ± 16,5	155,0 ± 18,7

Tab. 13: Vergleich der Kontraktionsparameter verschiedener isolierter Froschmuskeln (Raumtemperatur: 20 - 23° C, direkte All-over-Reizung, $\bar{x} \pm s$)

Parameter	M. obliqus superior n = 10	M. rectus superior n = 6	M. retractor bulbi n = 9	M. iliofibularis n = 8	M. sartorius n = 7
Kontraktionszeit (ms)	18,1±1,4	15,2±1,2	26,2±2,1	31,5±2,1	30,8±2,2
Halb-Erschlaffgs.-Zeit (ms)	20,0±2,1	16,8±1,2	27,6±2,4	34,2±3,1	35,7±3,2
Fusionsfrequenz (Hz)	88 ± 8	118 ± 13	74 ± 6	62 ± 4	63 ± 5
Tetanusspannung (kg/cm^2)	1,69±0,33	1,47±0,26	1,95±0,31	3,00±0,15	3,11±0,20
Twitsch : Tetanus	0,13±0,03	0,11±0,02	0,28±0,08	0,42±0,09	0,49±0,10
Ermüdung (%)	60 ± 8	48 ± 9	36 ± 9	30 ± 8	20 ± 6

Tab. 14: Anzahl der Muskelfasern (näherungsweise bestimmt) in der Orbital- bzw. Globalregion innervierter und denervierter Mm. obliqui inferiores des Kaninchens in Querschnitten aus dem mittleren Muskeldrittel

Denervations-dauer	Orbitalregion normal	Orbitalregion denerviert	% Diff.	Globalregion normal	Globalregion denerviert	% Diff.
7 Tage	1800	1900	+ 6	3100	3300	+ 6
21 Tage	2100	1800	- 14	4200	4300	+ 2
28 Tage	1800	2100	+ 17	3700	3700	0
34 Tage	1800	2400	+ 33	3400	3500	+ 3
46 Tage	2200	2800	+ 27	3900	3800	- 3
55 Tage	1900	2800	+ 47	3900	4000	+ 3
83 Tage	1700	3000	+ 76	3500	3800	+ 9

Tab. 15: Kontraktile Parameter des isolierten, langzeitdenervierten (>30 Tage) M. obliquus inferior des Kaninchens bei 35° C und bei 25° C; direkte All-over-Reizung; $\bar{x} \pm s$ (vgl. Tab.10)

Parameter	n = 12 35° C	n = 7 25° C	Q_{10}
Kontraktionszeit (ms)	24 ± 4	49 ± 6	0,49
Halb-Erschlaffungszeit (ms)	47 ± 10	123 ± 17	0,37
Latenzzeit (ms)	2,4 ± 0,2	3,6 ± 0,2	0,67
Halb-Tetanus-Anstiegs-Zeit (ms)	34 ± 4	75 ± 12	0,45
Halb-Tetanus-Abfall-Zeit (ms)	66 ± 8	149 ± 19	0,44
Fusionsfrequenz (Hz)	118 ± 7	68 ± 10	1,74
Einzelzuckungsspannung (g/cm^2)	38 ± 9	33 ± 10+	1,15
Tetanusspannung (kg/cm^2)	0,26 ± 0,09	0,16 ± 0,08	1,63
Twitch : Tetanus-Verhältnis	0,14 ± 0,03	0,20 ± 0,03	0,70
Ermüdung (%)	65 ± 12	88 ± 10	0,74

Die Kontraktionsparameter bei 25° C unterscheiden sich signifikant ($p < 0,01$) von denen bei 35° C, Differenzen niedriger Signifikanz ($p < 0,05$) sind mit (+) gekennzeichnet.

Tab. 17: Aktivitäten von Bezugsenzymen der Glykolyse, des Fettsäureabbaus und des Citrat-Cyclus an verschiedenen Muskeln (aus PETTE, 1966).
GAPDH = Glyceraldehydphosphat-Dehydrogenase,
HAD = β-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase,
CE = condensing enzyme

Stoffwechselsystem	Bezugsenzym	M. adduct. magn. (Kaninchen)	M. soleus (Kaninchen)	M. obliqu. inferior (Kaninchen)	Herzmuskel (Ratte)
		Aktivität (μMol/h·Gramm Muskel)			
Glykolyse.....	GAPDH	87260	10850	16700	14000
Fettsäureabbau	HAD	62	250	830	4300
Citrat-Cyclus	CE	86	340	765	3900

Tab. 18: Vergleich der Kontraktionszeiten (ms) verschiedener Muskeln von Kaninchen und Katzen zum Zeitpunkt der Geburt, im ausgewachsenen und im denervierten Zustand.

Tier	innerviert		denerviert
Muskel	bei Geburt	adult	
Kaninchen			
fast-twitch	49 ± 2 (1)	24 ± 1 (1)	34 ± 2 (2)
slow-twitch	49 ± 3 (1)	83 ± 2 (1)	49 ± 5 (2)
Augen	12 (3)	6,4 ± 0,5 (4)	24 ± 4 (4)
Katze			
fast-twitch	50 ± 4 (5)	20 ± 2 (5)	50 ± 3 (6)
slow-twitch	60 ± 5 (5)	75 ± 5 (5)	121 ± 3 (6)
Augen	15 ± 1 (7)	6,5 ± 0,5 (7)	

(1) GUTMANN, MELICHNA und SYROVY (1974)
(2) SYROVY, GUTMANN und MELICHNA (1972)
(3) MATYUSHKIN (1972); ein Versuch, 3 Tage altes Tier
(4) eigene Befunde
(5) HAMMARBERG und KELLERTH (1975)
(6) LEWIS (1972)
(7) HANSON und LENNERSTRAND (1978)

Tab. 7: Zusammenfassende Darstellung bisher bekannter Eigenschaften einzelner Muskelfasertypen aus der äußeren Augenmuskulatur verschiedener Säuger I. Histologische und histochemische Eigenschaften zusammengestellt nach Angaben von ALVARADO und HORN (1975), Katze (a); ASMUSSEN et al. (1971), Katze (b) und Kaninchen; HARKER (1972), Schaf; MAYR (1971), Ratte

Lokalisation	orbital				global		
Fasertypen	1	2	3	4	5	6	
Innervation	fokal fokal	multipel multipel	fokal fokal	fokal fokal	fokal fokal	multipel multipel	Ratte Schaf
Faserdurchmesser (µm)	12,2 ($\bar{x}$)	12,2 ($\bar{x}$)	30,6 ($\bar{x}$)	22,2 ($\bar{x}$)	12,6 ($\bar{x}$)	23,2 ($\bar{x}$)	Katze (a)
	25,7±4,1	22,0±4,4	46,3±6,9	36,1±5,1	26,2±5,8	32,2±4,5	Katze (b)
	23,8±4,1	17,9±3,1	47,2±5,7	33,0±3,9	28,0±3,9	37,0±5,0	Kaninchen
	10 - 25	5 - 10	30 - 40	20 - 30	10 - 20	15 - 25	Ratte
	15 - 25	13,4 ($\bar{x}$)	26,9 ($\bar{x}$)		15-25	31,9 ($\bar{x}$)	Schaf
Anteil pro Schicht (%)	60 - 70	30 - 40	38	20	26	15	Katze (a)
	80	20	33	25	32	10	Katze (b)
	85	15	34	20	32	14	Kaninchen
	80	20	30	30	30	10	Ratte
	keine Angaben		45		48	7	Schaf
oxidative mitochondriale Enzyme (SDH)	+++	++	+	++	+++	(+)	Katze (b)
	+++	++	+	++	+++	+	Kaninchen
	++++	+	++	+++	++++	-	Ratte
	+++	+	+	++	+++	(+)	Schaf [1]
LDH	++	++	++	++	++	+	Katze (b)
	++	++	++	++	++	+	Kaninchen
ATPase, pH 9,4	++	+	+	+	+	-	Katze (b)
	++	+	+	+	+	(+)	Kaninchen
ATPase, säurestabil	++	+++	(+)	+	++	+++	Schaf [1]
ATPase, alkalistabil	++	(+)	+++	++	++	(+)	
Phosphorylase	+++	++	+	+	-	(+)	Katze (b)
	+++	++	+	+	-	(+)	Kaninchen
	+++	+	+++	++	+	(+)	Schaf [1]
Sudan-Schwarz B	+++	++	(+)	+	++	-	Katze (b)
	++	+	(+)	+	++	(+)	Kaninchen
	+++	(+)	+	++	+++	-	Ratte

[1] Aktivitätsangaben nach den Abbildungen des Autors

++++	sehr stark	+	schwach
+++	stark	(+)	sehr schwach
++	mittelstark	-	negativ

Tab. 16: Kontraktile Parameter verschiedener quergestreifter Muskeln des Kaninchen

Präparat	Reizform	Untersucher	Kontraktionszeit [ms]	Halberschlaffungszeit [ms]	Latenzzeit [ms]	Kontraktionshöhe	Tetanushöhe [kg]	Twitch : Tetanus
fast-twitch-Muskeln								
M. extensor digitorum longus	indirekt	VRBOVA (1963)	23-26	25-36		380-480		
	indirekt	PETTE et al. (1973/76)	18-24	15-25		300-700	2,5	0,24-0,28
	direkt	VIGNOS et al. (1976)					(2,2-4,0 kg/cm^2)	
M. flexor digitorum longus	indirekt	VRBOVA (1963)	20-25	18-33		300-1200		
	indirekt	DIAS & SIMPSON (1974)	22-26	17-28		230-330		
M. tibialis anterior	indirekt	VRBOVA (1963)	19-20	23-29		300-360		
	direkt	SALAFSKY (1968)	26					
	indirekt		27-30					
	direkt	HALL-CRAGGS (1968)	24-28,5					
	indirekt	PETTE et al. (1973/76) +	16-24	10-30		350-850	1,5-2,2	0,27-0,4
M. peroneus longus	all over	GUTMANN et al. (1972/76) +	20-28	15-25	2,7-3,9			
M. plantaris	indirekt	VRBOVA (1963)	21-34					
slow-twitch-Muskeln								
M. soleus	indirekt	VRBOVA (1963)	75-120	80-150		80-350		
	direkt	SALAFSKY (1965)	76-90					
	indirekt		76-80					
	all over	GUTMANN et al. + (1972/74)	75-92	95-120	6,0-7,5			
	indirekt	DIAS & SIMPSON (1974)	61-76	52-85		180-300		
	indirekt	SALMONS & SRLTER (1976)	65,5 ±2,9	74,2±5,0				0,21±0,01
	direkt	VIGNOS et al. (1976)					(3,2-4,5 kg/cm^2)	
spezielle Muskeln								
Diaphragma	indirekt	SANT' AMBROGIO & SAIBENE (1970)	32±3,5					0,21±0,02
	all over	BASS et al. (1973)	27,9±0,8	31,1±1,6	4,2±0,1			
M. stapedius	indirekt	TEIG (1972)	22,0±0,7	26,7±1,9		7,1±0,6	0,015±0,001	0,45±0,01
M. tensor tympani	indirekt	TEIG (1972)	22,8±0,6	27,1±1,5		16,0±1,5	0,032±0,002	0,43±0,02
M. thyreoarytenoideus	direkt	HALL-CRAGGS (1968)	6,5					
M. cricothyreoideus	direkt	HALL-CRAGGS (1968)	24-30					
M. obliquus superior	indirekt	MATYUSHKIN (1972)	7,2-10	8-12	1,85	0,7-3,0	0,023 (0,7 kg/cm^2)	0,10
M. obliquus inferior	all over	eigene Befunde	5,5-7,5	6-8	1,4-1,6	1,6-3,4	0,014-0,027 (0,58-0,72 kg/cm^2)	0,08-0,014

+ Werte aus Publikation des Autors mit verschiedenen Koautoren aus dem angegebenen Zeitraum.

Tab. 8: Zusammenfassende Darstellung bisher bekannter Eigenschaften einzelner Muskelfasertypen aus der äußeren Augenmuskulatur verschiedener Säuger II. Elektronenmikroskopische Eigenschaften zusammengestellt nach Angaben von ALVARADO und HORN (1975), Katze; HARKER (1972), Schaf; MAYR (1971, 1973), Ratte; PACHTER et al. (1976a), Maus

Lokalisation	orbital			global			
Fasertypen	1	2	3	4	5	6	
Myofibrillen	dünn, getrennt	dünn, schlecht getrennt	dicker, gut getrennt		dünn, gut getrennt	sehr dick, schlecht getrennt	Maus
	dünn, gut getrennt, 60 %	mittelstark, schlecht getrennt, 78 %	dünn, gut getrennt, 71 %	dünn, gut getrennt, 65 %	dünn, gut getrennt, 55 %	dick, schlecht getrennt, 83 %	Ratte
	dünn, gut getrennt	mittelstark, schlecht getrennt	dünn, gleichmäßig gut getrennt	dünn, gut getrennt	dünn, gut getrennt	dicker, schlecht getrennt	Katze
	dünn, gut getrennt	mittelstark, schlecht getrennt	dünn, gut getrennt	dünn, gut getrennt	dünn, gut getrennt	dick, schlecht getrennt	Schaf
sarkoplasmatisches Retikulum	mittelstark entwickelt	gering entwickelt	sehr gut entwickelt		mäßig gut entwickelt	gering entwickelt	Maus
	mittelstark entwickelt, 9 %	gering entwickelt, 6 %	hoch entwickelt, 16 %	hoch entwickelt, 14 %	mittelstark entwickelt, 10 %	sehr gering entwickelt, 4 %	Ratte
	mäßig gut entwickelt	wenig entwickelt	reichlich, gut entwickelt	reichlich, gut entwickelt	mäßig gut entwickelt	wenig entwickelt	Katze
	stark entwickelt	wenig entwickelt	hoch entwickelt	hoch entwickelt	hoch entwickelt	wenig entwickelt	Schaf
T-System, Triaden	gut entwickelt	weniger gut entwickelt	gut entwickelt		gut entwickelt	schlecht entwickelt	Maus
	gut entwickelt regelmäßig	schräg verlaufende T-Tubuli, wenig Triaden	gut entwickelt regelmäßig	gut entwickelt regelmäßig	gut entwickelt regelmäßig	wenig entwickelt sehr unregelmäßig kaum Triaden	Ratte
	gut entwickelt	wenig entwickelt	sehr gut entwickelt, regelmäßig	gut entwickelt	mäßig gut entwickelt	schlecht entwickelt wenig T-Tubuli	Katze
	gut entwickelt regelmäßig	wenig entwickelt unregelmäßig	gut entwickelt regelmäßig	gut entwickelt regelmäßig	gut entwickelt regelmäßig	wenig entwickelt sehr unregelmäßig	Schaf
M-Linie	–	–	+	–	–	–	Ratte
	(+)	+	+	–	(+)	+	Katze
	+	–	+	+	+	+	Schaf
Z-Linie	schmal	breit	schmal		schmal	breit	Maus
	mittelstark	breit	schmal	schmal	breit	breit	Ratte
	gerade 730 A	zick-zack 1180 A	gerade 480 A	gerade 540 A	gerade 760 A	gerade 1000 A	Katze
Mitochondrien	zahlreich mittelgroß	selten, klein	wenig, klein		viel, groß	selten, klein	Maus
	zahlreich groß, 20 %	selten, klein 6 %	selten 5 %	mäßig, viel 13 %	zahlreich groß 24 %	selten, klein 5 %	Ratte
	zahlreich	zahlreich	wenig, klein	mäßig, viel	viel, groß	wenig, klein	Katze
	zahlreich, groß	zahlreich, klein	wenig, klein	viel, mittelgroß	viel, groß	selten, klein	Schaf
Glykogengranula	+	+	+	+	+	+++	Ratte
Lipidtröpfchen	+	–	–	+	+	–	Ratte

– fehlt
(+) unregelmäßig vorhanden oder schwer nachweisbar
\+ regelmäßig vorhanden
+++ gehäuft

Abb. 98: Vergleich der Summationscharakteristika innervierter und denervierter Mm. obliqui inferiores des Kaninchens. Direkte All-over-Reizung mit Doppelimpulsen (supramaximale Intensität; 0,1 ms Dauer) von variablen Reizabstand, 35°C.

links: Abhängigkeit des Summationsverhältnisses (Amplitude der summierten Zuckung im Verhältnis zur Einzelzuckung) vom Reizabstand. Gefüllte Kreise, dick durchgezogene Linie = Mittelwertskurve normaler Muskeln (vgl. Abb. 45), leere Symbole, dünne Linien = denervierte Muskeln - Kreise, durchgezogen = 6, Vierecke, gestrichelt = 36, Dreiecke, punktiert = 71 Tage denerviert.

rechts: charakteristische Originalregistrierung, 36 Tage denervierter Muskel (Kalibrierung: 20 ms, 1 g), Reizabstand in ms.