

E 232/34

UNTERSUCHUNGEN ZUR SÄURETHEORIE  
DER MUSKELKONTRAKTION

17

VON

F. VERZÁR.

---

*Extrait des Archives Néerlandaises de Physiologie de l'Homme  
et des Animaux, tome VII, p. 68 (1922).*

Festschrift für Zwaardemaker.

E 232/34

## UNTERSUCHUNGEN ZUR SÄURETHEORIE DER MUSKELKONTRAKTION

VON

**F. VERZÁR.**

(INSTITUT FÜR ALLGEMEINE PATHOLOGIE DER UNIVERSITÄT DEBRECZEN).

Die gegenwärtig meist verbreitete Ansicht über das Wesen der Muskelkontraktion ist, dass dabei Milchsäure entsteht, durch welche die Muskelfibrillen bzw. gewisse Theile derselben quellen und sich verkürzen. Die folgenden Versuche habe ich unternommen um die Folgerungen dieser „Arbeitshypothese“, wie sie von FÜRTH 1) vorsichtig genannt wird, zu kontrollieren.

Verschiedene Autoren haben schon untersucht bei welcher  $H^+$  Konzentration eine Kontraktur zustande kommt. So fand BURRIDGE 2) maximale Säurekontrakturen zwischen  $p_H = 2.55 - 1.82$ . Die Werte differieren je nach der Art der Säure, wobei auch die Natur der Säure, ihr Dissociationsgrad etc. in Betracht zu ziehen ist. (DALE und MINES 3), KOPYLOFF 4)). In eigenen Versuchen 5) habe ich Ringerlösung ohne Carbonat durch  $HCl$  angesäuert auf verschiedene  $H^+$  Konz. gebracht und untersucht, bei welcher  $H^+$  Konzentration eine Kontraktur eintritt. Ich fand niemals eine Kontraktur oberhalb  $p_H = 3.1$ , dagegen von  $p_H = 2.5$  an eine maximale Verkürzung der Muskelfaser, die wohl die Verkürzung bei Einzelzuckung erreichte, nicht aber die bei tetanischer Kontraktion. Nachdem Säure sehr rasch und vollkommen diffundiert, sind wir berechtigt anzunehmen, dass die Säure überall in die Muskelfasern eingedrungen war und in den Fibrillen dieselbe  $H^+$  Konzentration geherrscht hat wie aussen in der Lösung, umsomehr als das von SCHWENKER 6) auch experimentell beobachtet wurde. Oberhalb  $p_H = 3$  bis  $p_H = 8$  kam gar keine Kontraktur zu stande. Man wird aus diesem Befund folgern dürfen, dass es auch in der Muskelfaser einer Acidität von  $p_H = 3$  bedarf damit eine Quellung und Verkürzung zustande kommt.

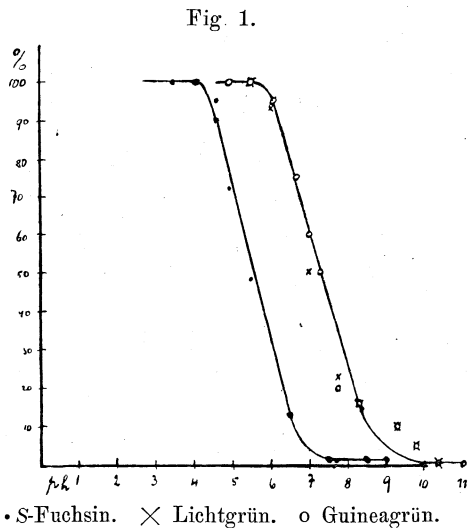
Wie verhält sich nun der Muskel bei der Kontraktion? Eine wie



starke *Acidität* entsteht dabei? PORCELLI—TITONE 7) fand eine Säuerung bei maximaler Arbeit von  $p_H = 6.80$  auf  $p_H = 6.01$ . PECHSTEIN 8) von  $p_H = 7.44$  auf  $p_H = 6.82$ . Diese Werte sind weit entfernt von jenen die nötig sind um eine künstliche Kontraktur hervorzurufen. Diese Autoren haben den Muskel zur Untersuchung zerkleinert, wobei sich die Verhältnisse natürlich weitgehend ändern können. Um nun einen Einblick zu bekommen, welche Säurewerte im Muskel erreicht werden, habe ich einen anderen Weg gewählt.

Ich injizierte vitale Farbstoffe Fröschen theils subcutan, theils direkt in die Aorta 9). Besonders geeignet ist hierfür Lichtgrün, Guineagrün, weniger das auch von DREXER 10) schon verwendete Säurefuchsin. Diese Farbstoffe werden im Körper entfärbt. Wenn man einen Fuss elektrisch bis zur Ermüdung reizt, so tritt in den Muskeln dieses Fusses die grüne Farbe des Lichtgrüns bzw. Guineagrüns auf (bzw. rot bei S. Fuchsin).

Ich untersuchte 11) nun bei welcher  $H^+$  Konzentration ein Farbenschlag dieser Farbstoffe zustandekommt und fand die folgenden Dissoziationskurven (Abb. 1).



Die Farbstoffe wurden zu Pufferlösungen von gewisser  $H^+$  Konzentration zugesetzt, die zum Theil elektrometrisch, zum Theil kolorimetrisch nach MICHAELIS 12) bestimmt worden war. Aus den Dissoziationskurven Abb. 1 geht hervor, dass Lichtgrün und Guineagrün zwischen  $p_H = 6$  und  $p_H = 8$  den Farbenschlag geben, während der Farbenschlag für S Fuchsin zwischen  $p_H = 4$  und  $p_H = 6$  liegt. Lichtgrün und weniger Guineagrün, weil es etwas giftig ist zeigt also durch seinen Farbenschlag schon eine sehr geringe Zunahme der  $H^+$  Konzentration im Muskel an, und eignet sich deshalb besonders gut zur Demonstration der Säurebildung.

Wir können aus diesen Befunden folgern, dass es nach den Licht-

grünversuchen bei erschöpfender Arbeit im Muskel zu einer Steigerung der  $H^+$  Konzentration bis auf  $p_H = 6$  kommt nach den S Fuchsinversuchen sogar auf  $p_H = 4-5$ , aber *erst, wenn der Muskel lange gearbeitet hat. Während der tetanischen Kontraktion* sieht man gar keine Farbstoffänderung. Der Farbstoff, der, wie aus dem Resultat bei Ermüdung klar ist, den ganzen Muskel durchdrungen hat, zeigt gar keine Zunahme der  $H^+$  Konzentration während der Kontraktion, nicht einmal  $p_H = 6$  entsprechend!

Ich habe die mit Lichtgrün durchtränkten Muskeln auch *mikroskopisch beobachtet*, hoffend, dass es vielleicht gelingen könnte an gewissen Stellen in der Muskelfaser die Entstehung von Säure zu sehen. Hierzu wurde der *M. sartorius* von Fröschen elektrisch gereizt und mikroskopisch beobachtet. Es gelang mir aber nicht an irgend einer Stelle der Faser z. B. in der isotropen oder anisotropen Substanz eine grüne Farbe während der Kontraktion auftreten zu sehen. Freilich kann ein negatives Resultat bei dieser schwierigen Beobachtung kein Gegenbeweis sein. Dagegen erschien der Farbenschlag, also die Säure nach einiger Zeit in den Lymphspalten neben den Muskelfasern. Auch makroskopisch lässt sich beobachten, dass der Farbstoff besonders in den Lymphspalten in grossen Quantitäten vorhanden ist, z. B. über den Ligamenten der Kniescheibe oder der Achillessehne. Besonders ist das auffallend, wenn bei der Totenstarre wieder eine Entfärbung der Muskelfasern eintritt. Dann bleiben die Lymphräume gefärbt.

Aus diesen Versuchen folgt, dass in der Muskelfaser niemals eine auch nur annähernd so grosse Ansäuerung zustande kommt, als nötig ist um künstlich eine Säurekontraktur hervorzurufen. Erst bei starker Ermüdung säuert sich der Muskel diffus an. Bei dem tetanisch kontrahierten Muskel wird kein Teil der Faser sauer, nicht einmal bis zu  $p_H = 6$ . Nun lässt sich hiergegen derselbe Einwand machen den FÜRTH (13) gegen WACKER gemacht hat, dass es nämlich zu einer Säurequellung gar nicht nötig sei, dass der quellende Teil auch sauer werde. Wenn dies auch durchaus stichhaltig ist, so glaube ich dennoch, dass man irgendwo in der Muskelfaser das Entstehen von Säure erwarten dürfte, denn am Orte ihrer Entstehung müsste nach den Kontrakturversuchen doch mindestens  $p_H = 3$  herrschen.

Aber auch schwerwiegendere Einwände musste ich mir gegen die Säuretheorie machen. Das Wesen bei der Kontraktion ist nicht die Verkürzung sondern die *Entstehung von Spannung*. Erstere ist nur eine

Folge der letzteren. Alle Untersuchungen über Kontraktur verursachende Substanzen wurden bisher mit kaum belasteten isotonischen Muskelhebeln ausgeführt. Ich untersuchte nun ob sich bei der Kontraktur durch Säure auch Spannung entwickelt und habe deshalb den einen *M. sartorius* von *R. esculenta* am isotonischen unbelasteten, den anderen am isometrischen Spannungshebel befestigt und in saure Ringerlösung von  $p_H = 2.6$  und weniger getaucht. Wie aus fig. 2 ersichtlich ist, entsteht ohne Belastung eine sehr grosse Kontraktur, während am Spannungshebel gar keine Verkürzung eintritt, das heisst es wird fast gar keine Spannung entwickelt. Die Kontraktur durch Säure am unbelasteten isotonischen Hebel ist nahezu so gross, wie eine maximale tetanische Kontraktion (doch wird die volle Grösse nach meinen Erfahrungen nie erreicht). Dagegen ist die bei tetanischer Kontraktion entstehende Spannung sehr gross etwa entsprechend 40 gm. Federspannung, während wie gesagt bei Säurekontraktur fast keine Spannung entsteht. Dagegen ist bemerkenswert, dass die Kontraktur durch Eiweissfällende Substanzen mit bedeutender Spannung einhergehen kann (l. c.).

Nachdem die Säure zweifellos in die Faser eindringt, kann man als Hilfhypothese höchstens annehmen, dass die bei der natürlichen Kontraktion entstehende Säure irgend eine andere räumliche Verteilung hat, so dass andere Teile quellen als bei der Säurekontraktur. Es dürfte jedoch schwierig sein eine solche Hypothese zu stützen.

Schon SCHWENKER 14) hat (1914) die Beobachtung gemacht, dass die Säurekontraktur mit sehr geringer Spannung einhergeht, und auch er hat schon betont, dass dieser Befund sehr dagegen spricht, dass die Säure die Kontraktion verursachen soll.

Dann wurde auch die *Dehnbarkeit* von Muskeln untersucht die in Säure kontrakturiert waren, ferner auch die Dehnbarkeit von Muskeln die durch Eiweissfällung mit Chloroform, Alkohole etc. oder Wasserentziehung durch conc. *NaCl*, Glycerin etc. in Kontraktur gelangt waren. Hierbei zeigte sich ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Kontrakturformen. Bei Säurekontraktur ist der Muskel sehr stark dehnbar, so stark, dass schon weniger als 10 gm. ihn auf die Ursprüngliche Länge dehnen und bei 20 gm. Belastung der normale und der kontrakturierte Muskel gleich lang sind. Bei Eiweissfällungskontraktur (z. B. durch Chloroform) ist die Dehnbarkeit sehr vermindert und es wurde kein Gewicht gefunden durch welches der Muskel auf seine ursprüngliche Länge gedehnt worden wäre.

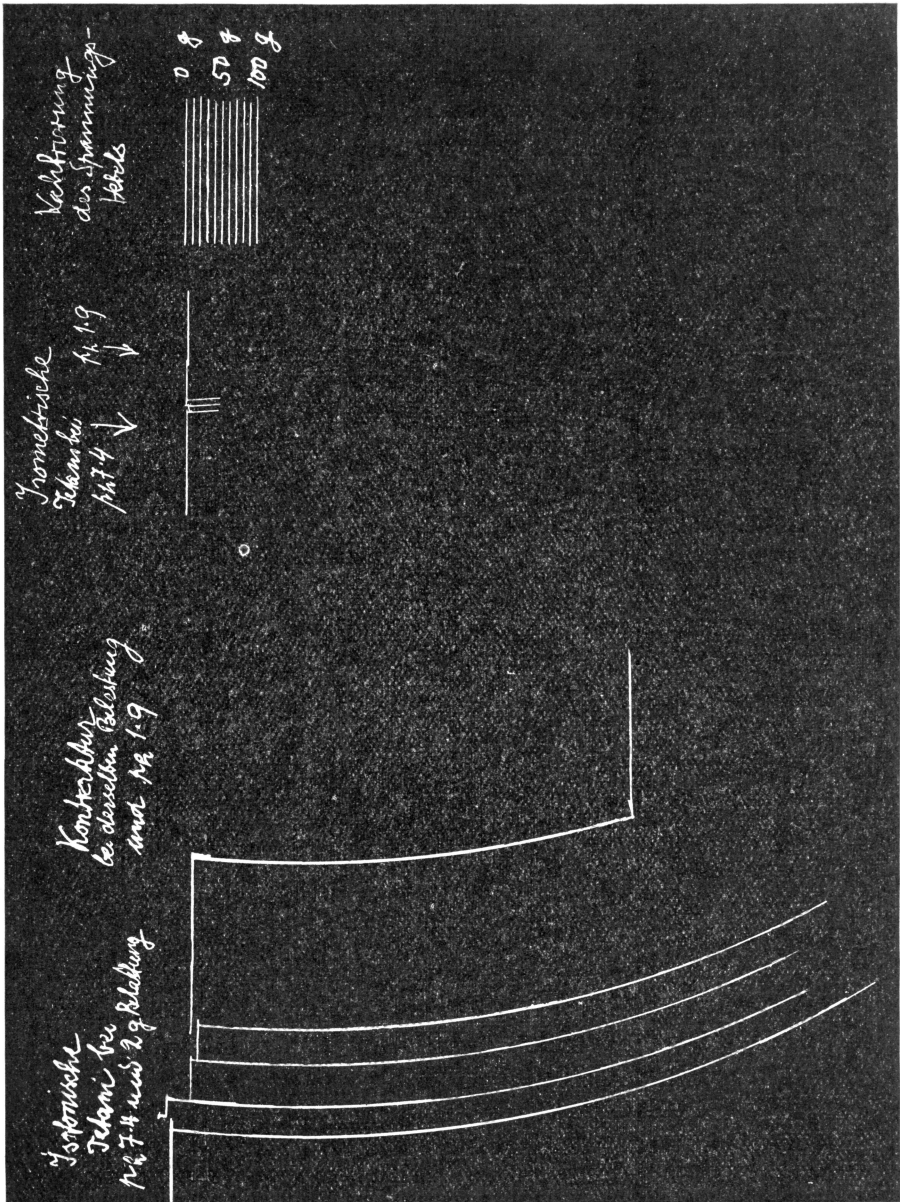


Fig. 2.

Diese verschiedene Dehnbarkeit hat zur Folge, dass die „Arbeitsleistung“ bei diesen verschiedenen Formen der Kontraktur sehr verschieden ist. Dass kann auf folgende Weise demonstriert werden:

In diesen Dehnungsversuchen (Abb. 3) wurde für jedes Gewicht auch die Verkürzung bei maximaler tetanischer Reizung registriert und die entsprechenden Punkte sind als Arbeitskurve eingetragen. Vergleicht man nun diese Arbeitskurve mit der Dehnungskurve des kontrakturierten Muskels, welche die

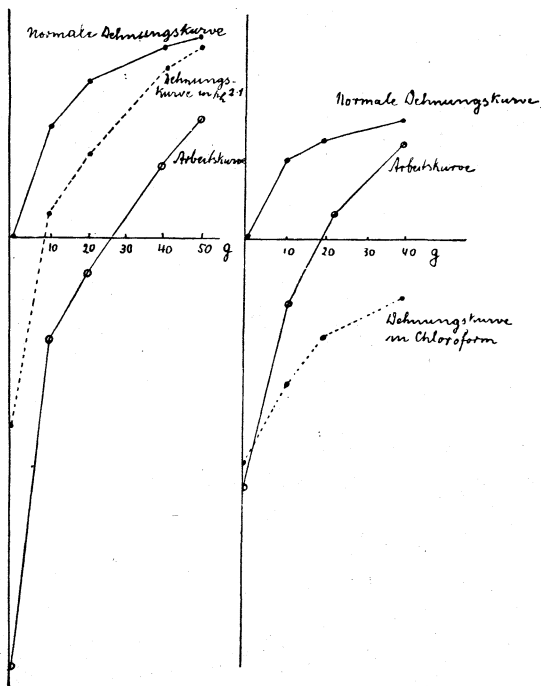
„scheinbare Arbeitsleistung“ bei der Kontraktur wiedergibt, so erhält man ganz verschiedene Resultate.

Bei Säurekontraktur liegt die Arbeitskurve *unter* der Dehnungskurve, das heisst, durch Säurekontraktur kann niemals eine so grosse Arbeit geleistet werden, wie bei natürlicher Kontraktion. Die Ursache ist nicht nur die geringe Spannung, sondern besonders die grosse Dehnbarkeit des durch Säure kontrakturierten Muskels.

Bei Kontraktur durch Eiweissfällung oder durch Wasserentziehung dagegen liegt die Arbeitskurve *oberhalb* der Dehnungskurve, das heisst die scheinbare Arbeitsleistung bei diesen Kontrakturformen ist grösser als bei tetanischer Kontraktion.

Auch aus diesem Versuch geht hervor, dass die Kontraktur durch Säure ebensowenig, bezüglich der bei der Kontraktion entstehenden Spannung, als auch bezüglich der Dehnbarkeit die Arbeitsleistung bei normaler tetanischer Kontraktion nicht erklären kann.

Fig. 3.



## ZUSAMMENFASSUNG:

Um eine Kontraktur durch Säure zu verursachen bedarf es also einer so grossen  $H^+$  Konzentration ( $p_H = 3$ ) wie sie bei der Kontraktion niemals in der Muskelfaser vorkommt. — Es lässt sich durch vitale Farbstoff-Indikatoren zeigen, dass im Muskel ein  $p_H = 6$  erst nach langer, erschöpfender Arbeit eintritt. Während einer Kontraktion lässt sich in den Fasern keine Säurebildung beobachten. — Die Kontraktur durch Säure ist sehr gross, wenn sie ohne Belastung vor sich geht, sie verläuft aber fast ganz ohne Spannung. Das ist ein wesentlicher Unterschied gegenüber der normalen Kontraktion. — Ferner ist die Dehnbarkeit von durch Säure-kontrakturierten Muskeln sehr gross, so dass die scheinbare Arbeitsleistung bei der Säure-Kontraktur geringer ist, als die bei der Kontraktion. Die physikalischen Zustandsänderungen des Muskels bei der Säurekontraktur sprechen also ebensowenig zu Gunsten der Säuretheorie der Muskelkontraktion, als die Untersuchung der  $H^+$  Konzentration bei der Kontraktion und der wirksamen Aciditäts-grenze bei der Säurekontraktur.

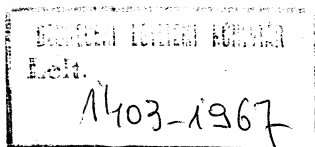
Es ist aus den Untersuchungen der letzten Jahre zweifellos, dass zwischen Milchsäurebildung und Kontraktion ein innerer Zusammenhang besteht. Aber die *Milchsäure* dürfte wohl *nur das Endglied* sein; die *Quellung durch Säure* giebt noch keine Erklärung für die Kontraktion, mit *Spannungsentwicklung und Arbeitsleistung*.

Dagegen scheint es, dass die *Totenstarre* und ähnliche Kontrakturformen wie diese (Kontraktur durch  $H_4N.OH$  oder durch gelinde Erwärmung) *als Säurekontraktur aufgefasst werden können*. BAUMANN 15) hat gezeigt, dass „ganz geringe Spannungen, die den Muskel noch nicht dehnen der Starreverkürzung entgegen wirken. Werden dieselben etwas gesteigert so können sie die Verkürzung ganz verhindern“. Die Totenstarre verläuft also auch mit sehr geringer Spannung und ist in dieser Beziehung durchaus der Säurekontraktur ähnlich. Nachdem Totenstarre entsteht, wenn im Muskel viel Säure sich anhäuft, so dürften beide identisch sein. *Der Kontraktionsvorgang dagegen kann durch Säurequellung schwerlich erklärt werden*.

Debreczen, am 15. April 1922.

## LITTERATUR.

- 1) FÜRTH, *Erg. der Physiologie*, XVII, 363, 1919.
- 2) BURRIDGE, *J. of Physiology*, 41, 285, 1910.
- 3) MINES, *J. of Physiology*, 42, 29, 1911.
- 4) KOPYLOFF, *Pflügers Arch.*, 153, 129, 1913.
- 5) VERZÁR, BÖGEL und SZÁNYI, *Bioch. Zeitschr.*, 1922.
- 6) SCHWENKER, *Pflügers Arch.*, 157, 371, 1914.
- 7) PORCELLI-TITONE, cit. nach FÜRTH, l. c.
- 8) PECHSTEIN, *Bioch. Zeitschr.*, 68, 140, 1914.
- 9) VERZÁR, *Bioch. Zeitschr.*, 90, 63, 1920.
- 10) DRESER, *Centrbl. f. Physiol.*, 1887, 195.
- 11) VERZÁR, WESZECZKY, unpublierte Versuche.
- 12) MICHAELIS und GYÉMÁNT, *Bioch. Zeitschr.*, 109, 165, 1920.
- 13) FÜRTH, *Bioch. Zeitschr.*, 121, 43, 1921.
- 14) BAUMANN, *Pflügers Arch.*, 117, 167, 1917.



# PHYSIOLOGICAL ABSTRACTS.

Prix net 5 sh. par mois. Abonnement par an 40 sh. franc de port.

Ce Journal est publié par la *Physiological Society*, en collaboration avec de nombreuses sociétés de physiologie en Grande Bretagne, Amérique et dans d'autres pays. Le rédacteur, le professeur HALLIBURTON, est assisté d'un grand nombre de collaborateurs compétents du pays et de l'étranger.

Le Journal se propose de publier rapidement des résumés des travaux de physiologie et des sciences connexes, ayant paru dans tous les pays du monde.

Il paraît un numéro au commencement de chaque mois.

Le volume VI a commencé par la livraison d'avril 1921.

On peut se procurer des livraisons des volumes I à V chez les éditeurs ou par l'intermédiaire de tout libraire. Diverses livraisons sont épuisées en ce moment; on peut se procurer celles qui existent encore au prix de 5 sh. net, à l'exception de quelques-unes, dont il ne reste plus qu'un petit nombre d'exemplaires, et qui sont en vente au prix de 10 sh. net. S'adresser aux éditeurs pour de plus amples renseignements.

Les abonnements doivent être pris d'avril à mars de l'année suivante et payés d'avance.

Editeurs H. K. LEWIS & Co., Ltd.

28 Gower Place, Londres, W. C. 1.

## ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHYSIOLOGIE.

Ces Archives, publiées par LÉON FRÉDÉRICQ et PAUL HÉGER, paraissent par fascicules de 120 pages environ. Quatre fascicules forment un volume de 480 à 500 pages, avec figures et planches.

Le prix de l'abonnement est fixé à 30 francs par volume.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction des Archives à M. LÉON FRÉDÉRICQ, Boulevard Frère-Orban 3bis, Liège.

Les abonnements se prennent chez OCTAVE DOIN, éditeur, à Paris place de l'Odéon, 8.

# Archives Néerlandaises de Physiologie de l'Homme et des Animaux.

Ces Archives paraissent par fascicules trimestriels, datés du jour de leur publication.

Chaque volume, comprenant 4 fascicules de 150 pages environ, contient, outre des travaux originaux, des analyses de livres et mémoires récents se rattachant à la Physiologie, écrits par des Hollandais.

Tout travail destiné aux Archives de Physiologie doit être adressé à M. le Prof. G. VAN RYNBERK, Laboratoire de Physiologie, Rapenburgerstraat 136, Amsterdam.

---

## Prix de l'Abonnement.

Le prix de l'abonnement est fixé à **15 florins** par volume. On s'abonne chez son libraire ou chez MARTINUS NIJHOFF, éditeur, Lange Voorhout 9, La Haye.