

E 232/55

Untersuchungen zur Theorie der sogenannten Veratrinkontraktion.

Die Wirkung von Aldehyden
auf die Kontraktion des quergestreiften Muskels.

Von

Fritz Verzár und Magda Felter.

(Mit 9 Textfiguren.)

Dr. Jendrássik

Bonn, 1914.

Separat-Abdruck aus dem Archiv für die ges. Physiologie Bd. 158.

Verlag von Martin Hager.

17
BIBLIOTHEK
ESVETEM
A

Untersuchungen zur Theorie der sogenannten Veratrinkontraktion.

Die Wirkung von Aldehyden
auf die Kontraktion des quergestreiften Muskels.

Von

Fritz Verzár und **Magda Felter.**

(Mit 9 Textfiguren.)

Vergiftet man einen quergestreiften Muskel mit Veratrin, so kontrahiert er sich bekanntlich auf einen Einzelreiz (Induktionsschlag) auf sehr charakteristische Weise. Während beim normalen Muskel der Einzelreiz von einer Zuckung gefolgt wird, führt ein solcher vergifteter Muskel nach der Zuckung bzw. noch ehe der Muskel wieder seine Anfangslänge erreicht hat, eine zweite, sehr lange, „tonische“ Kontraktion aus (Fig. 1). Bis zur jüngsten Zeit hat sich eine grosse Zahl von Autoren mit dieser merkwürdigen Wirkung des Veratrins befasst. Die ältere Literatur über diesen Gegenstand ist neuerdings wiederholt referiert worden, z. B. im Handb. f. experim. Pathol. von Heinz¹⁾, und wir begnügen uns deshalb mit einer Anführung jener Arbeiten, welche im Laufe der letzten drei Jahre hierüber erschienen sind. Deren Zahl beweist, wie sehr diese Frage im Vordergrund des Interesses steht. Es sind zu nennen: Lamm²⁾, P. Hoffmann³⁾, v. Frey⁴⁾, Quagliarello⁵⁾, Boehm⁶⁾.

Die neueren Theorien der Veratrinkontraktion.

Das Interesse an dieser Frage erklärt sich hauptsächlich aus der Annahme, dass die zwei Phasen der Veratrinkontraktion der

1) Bd. 1. 2 S. 566—575. 1905.

2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 56 S. 223. — Zeitschr. f. Biol. Bd. 58 S. 37.

3) Zeitschr. f. Biol. Bd. 58 S. 55.

4) Sitzungsber. d. physik.-chem. Gesellsch. Würzburg 1912.

5) Zeitschr. f. Biol. Bd. 59 S. 469. 1913.

6) Arch. f. exper. Pathol. Bd. 71 S. 269. 1913.



Beweis dafür sind, dass der Muskel zwei verschiedene Kontraktionsformen besitzt und dementsprechend in ihm auch zwei verschiedene kontraktile Substanzen vorhanden sind, deren eine sich rasch verkürzt und deren Erregung die Zuckung bewirkt und eine zweite, deren Kontraktion nur sehr langsam verläuft und prinzipiell verschieden von der ersteren ist und die tonische Kontraktion hervorruft. Diese Theorie wurde von Bottazzi¹⁾ aufgestellt. Ohne einen direkten Beweis hierfür zu bringen, nimmt er an, dass die rasche Kontraktion in den Fibrillen, die langsame im Sarkoplasma abläuft. Ihm schlossen sich Mostinsky²⁾ und Joteyko³⁾ und in seinem Lehrbuch der Physiologie auch Luciani⁴⁾ an. Diese Theorie hat eine recht allgemeine Verbreitung erlangt, auch noch in der letzten Zeit, was wohl damit zusammenhängt, dass man auch sonst den zwei verschiedenen Kontraktionsformen des Muskels erneutes Interesse schenkt. Da schien es nur willkommen, dass man im Veratrin eine Substanz besass, die scheinbar gestattete, die tonische Kontraktionsform isoliert zu studieren.

Nun haben aber v. Frey und seine Schüler, Lamm und P. Hoffmann neuerdings in einer Reihe von ausserordentlich sorgfältigen und systematischen Untersuchungen die ganze Veratrinfrage wieder bearbeitet, und sie kommen zu dem Ergebnis, dass man nicht berechtigt ist, in der Veratrinkontraktion eine Doppelerregung der Muskeln, eine Zweiteilung der Kontraktion der schnell und der langsam reagierenden Substanz zu sehen, sondern, dass im Gegenteil die tonische Verkürzung der Veratrinkontraktion ein auf die Anfangszuckung folgender Tetanus ist, so wie es bereits Bezold und Hirt⁵⁾ sich vorstellten⁶⁾.

Diese Ansicht wird am meisten wohl durch P. Hoffmann's Elektrogramme von mit Veratrin vergifteten Muskeln gestützt. Be-

1) Journ. of Physiol. Bd. 21. 1897. — Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901 S. 376.

2) Schmiedeberg's Arch. Bd. 57 S. 310. 1904.

3) Trav. du labor. de physiol. publ. par P. Heger 1902 p. 229.

4) Lehrbuch Bd. 3 S. 37. Deutsche Übersetzung.

5) Unters. aus dem physiol. Laborat. Würzburg Bd. 1 S. 75. 1867. Zit. nach P. Hoffmann.

6) Wir benutzen die folgende Nomenklatur: Veratrinkontraktion und veratrinförmige Kontraktion für die an mit Veratrin vergifteten Muskeln beobachtete Kontraktionsform. Den ersten Teil derselben bezeichnen wir als Anfangszuckung, den zweiten langen Teil als tonische Verkürzung, womit aber nichts über die Natur dieser zweiten Phase ausgesagt werden soll.

reits vor längerer Zeit hatte Garten¹⁾ u. a. den Aktionsstrom der Veratrinkontraktion mit dem Kapillarelektrometer registriert und dabei der Anfangszuckung entsprechend einen regelrechten zweiphasischen Aktionsstrom, während der „tonischen“ Verkürzung dagegen nur eine lang andauernde Negativitätswelle beobachtet. Das sprach durchaus dafür, dass die tonische Verkürzung kein Tetanus, sondern eine Verkürzung anderer Art als die Zuckung ist. Mit dem Saitengalvanometer weist nun aber P. Hoffmann²⁾ nach, dass besonders in den früheren Stadien der Vergiftung auf die Anfangszuckung mit ihrem starken zweiphasischen Aktionsstrom eine rhythmische, also tetanische Aktionsstromwelle folgt; die langsame Verkürzung ist also ein Tetanus. Nur bei den stärkeren Graden der Vergiftung verschwimmen nach und nach die einzelnen Wellen derart miteinander, dass man den Eindruck einer kontinuierlichen Negativitätswelle erhält. Der Grund für dieses Zusammenfließen der Aktionsstromwellen ist nach der sehr überzeugend wirkenden Darstellung Hoffmann's der, dass beim schwervergifteten Muskel alle Teile gleichzeitig in Kontraktion geraten und dadurch keine Potentialdifferenzen auf den verschiedenen Teilen des Muskels und deshalb auch keine Negativitätswellen entstehen³⁾.

Es scheint uns also, dass auf Grund dieser Untersuchungen die Veratrinkontraktion vollkommen beschrieben ist als ein auf eine Einzelzuckung folgender Tetanus, „der sich nur durch die Unregelmässigkeit, mit der die einzelnen Fasern an ihm teilnehmen, von jeder anderen schlechthin tetanisch genannten Kontraktion unterscheidet“ (S. 27).

v. Frey sowie Lamm entwickeln nun folgende Theorie der Veratrinkontraktion: Auf einen einzelnen Induktionsschlag führt der mit Veratrin vergiftete Muskel zuerst eine Zuckung und dann einen Tetanus aus, welcher letzterer durchaus jenen Tetani ähnlich ist, welche durch die verschiedensten chemischen Substanzen bewirkt werden. „Wie bei der chemischen Erregung handelt es sich um

1) Pflüger's Arch. Bd. 77 S. 505.

2) l. c.

3) Auch S. de Boer hat mit dem Saitengalvanometer das Elektromyogramm des veratrinierten Muskels registriert. Im Gegensatz zu Paul Hoffmann hält er aber an der Lehre von der Doppelerregung fest (Zeitschr. f. Biol. Bd. 61 S. 143. 1913).

ungeordnete, bald da bald dort auftretende sogenannte fibrilläre Erregungen“ — wie das aus den unregelmässigen mechanischen und elektrischen Oszillationen des Muskels hervorgeht. Bei der Zuckung entsteht nach ihrer Annahme eine Substanz, welche mit dem Veratrin reagiert, wodurch ein Körper entsteht, welcher den chemischen Tetanus bewirkt. Für den Veratrintetanus ist also „ein unbekannter Bestandteil des tätigen, nicht ermüdeten Muskels, durch den das Veratrin erst in wirksame Form übergeführt wird“ (S. 11), verantwortlich. Wie sie sich diese Reizwirkung weiter vorstellen, geht aus den folgenden Zeilen hervor: „Irgendeines der (bei der Kontraktion) entstehenden Produkte ist dann befähigt, mit dem vorhandenen Gift zu reagieren und es in eine Verbindung zu überführen, durch welche die Oberfläche der Muskelfasern verändert (gelockert) wird, dass, wie bei einer Verletzung, Verbrühung oder Anätzung, Flimmern oder Wühlen des Muskels entsteht, das sich zu einem mehr oder weniger vollkommenen Tetanus zusammensetzen kann“ (S. 12). Lamm ging sogar so weit, dass er versuchte, diese hypothetische, mit dem Veratrin reagierende Substanz aus arbeitenden Muskeln zu isolieren, allerdings ohne beweisenden Erfolg.

Wenn nun nach der Theorie von v. Frey und Lamm das Veratrin auch nicht mehr deshalb interessant ist, weil es eine „Doppelerregung“ der Muskelsubstanz bewirkt, so wie man früher annahm, so ist es nun von einem ganz anderen Gesichtspunkte aus wichtig geworden, denn es scheint, dass es uns die Möglichkeit gibt, etwas über jene Vorgänge zu erfahren, die bei der Kontraktion bzw. bei der Erschlaffung im Muskel vor sich gehen. Ein Veratrintetanus entsteht nach ihrer Auffassung nur, wenn der Reiz eine Zuckung bewirkt hat. Ganz allgemein gefasst gehört also irgend etwas, das bei der Zuckung entsteht, dazu. Ferner ist für das Verständnis wichtig, dass man häufig beobachten kann, dass besonders bei den schwächeren Vergiftungsgraden zuerst mehrere Reize notwendig sind bzw. mehrere Zuckungen erfolgen müssen, bis eine Veratrinkontraktion (Anfangszuckung + tonische Verkürzung) auftritt. Es muss also eine gewisse Substanz (oder eine gewisse Änderung) in genügend hohem Grade vorhanden sein, ehe es zur nachträglichen Verkürzung kommt. Andererseits sieht man fast regelmässig bei wiederholter Reizung nach mehreren Veratrinkontraktionen endlich wieder normale Zuckungen auftreten

(Fig. 1, 2). Die entstandene „Substanz“ wird also aufgebraucht und dann kommt kein chemischer Tetanus mehr zustande. Alle diese Tatsachen lassen den Gedanken von v. Frey und Lamm, dass bei der Kontraktion ein Prozess abläuft, der es erst möglich macht, dass das Veratrin einen Tetanus bewirkt, sehr gut begründet erscheinen. Die Hoffnung ist also berechtigt, dass wir hier, wie gesagt, die Möglichkeit haben, etwas über die während bzw. nach der Kontraktion im Muskel ablaufenden Vorgänge zu erfahren. (v. Frey selbst bemerkt auf S. 14: „Der Veratrinetanus kann als ein Zeichen gelten, dass die durch den Momentanreiz ausgelöste Zuckung von

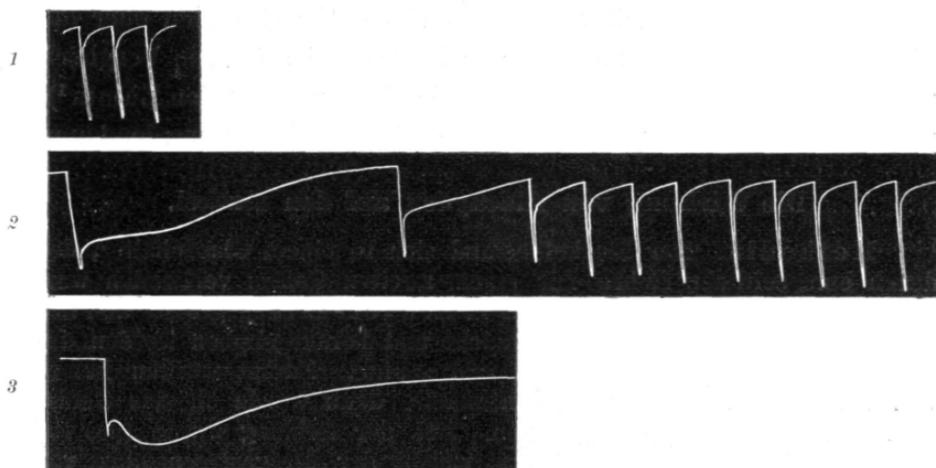


Fig. 1. Versuch vom 17. Mai 1913. Veratrin 1 : 5 000 000. 1 Normale Zuckungen. 2 1 Stunde nach der Vergiftung. Bei wiederholter Reizung verschwindet die „Veratrinkontraktion“. 3 Nach 6 Stunden.

Stoffwandlungen begleitet ist, die viel länger dauern als die sichtbare Formänderung“.)

Welcher Art sind nun jene Änderungen, die bei der Kontraktion entstehen, oder — um uns enger an den Gedankengang der Schule von v. Frey zu halten — was für Substanzen sind es, die während der Kontraktion entstehen, mit dem Veratrin reagieren und dadurch einen Tetanus verursachen?

Eine Lösung dieser Frage wird sich vielleicht so finden lassen, dass man nach Substanzen sucht, welche eine ähnliche Wirkung wie das Veratrin auf die quergestreifte Muskelfaser entfalten und dann nach gemeinsamen Eigenschaften forscht, welche diesen Substanzen zukommen.

Wir haben uns deshalb vor allem einer bestimmten Gruppe von Körpern, den Aldehyden, zugewendet, von welchen sich zeigte, dass sie in ihrer physiologischen Wirkung weitgehende Ähnlichkeit zum Veratrin zeigen.

Um jedem Missverständnis vorzubeugen, präzisieren wir hier noch einmal, was wir für charakteristisch für die Veratrinkontraktion ansehen und womit wir unsere Befunde vergleichen: vor allem die auf einen Einzelreiz eintretende Zuckung mit nachträglicher tonischer Verkürzung. Ganz isoliert sind beide nur in den schwächsten Stadien der Veratrinvergiftung; später schwimmen sie zu einer gemeinsamen langgestreckten Welle. Ferner das Auftreten der typischen Wirkung nach wiederholter Reizung und das Verschwinden oder die Abschwächung der Wirkung nach mehreren Reizen. Zum Vergleich empfehlen wir besonders die Kurvenserien in der Arbeit von Lamm¹⁾, wo jede der in Betracht kommenden Formen aufgefunden werden kann.

Die Wirkung von Aldehyden auf den Muskel.

Methodik. Der Muskel befand sich in einem Glasbehälter, der durch eine seitliche Röhre mit einem zweiten Gefäss verbunden war. Die zu untersuchende Substanz war in Ringer-Lösung gelöst, und der Muskel konnte in dieselbe eingetaucht und herausgehoben werden, indem man das zweite Gefäss hob und senkte. Zuerst wurden immer einige normale Zuckungen aufgenommen, dann wurde in das Gefäss zum Muskel Giftlösung eingelassen. Bei der Reizung wurde dieselbe immer wieder entfernt. Meistens wurde der *M. gastrocnemius* von grossen ungarischen Esculenten (Winterfröschen) benutzt; doch haben wir unsere Resultate auch an anderen Muskeln (*Sartorius* usw.) geprüft.

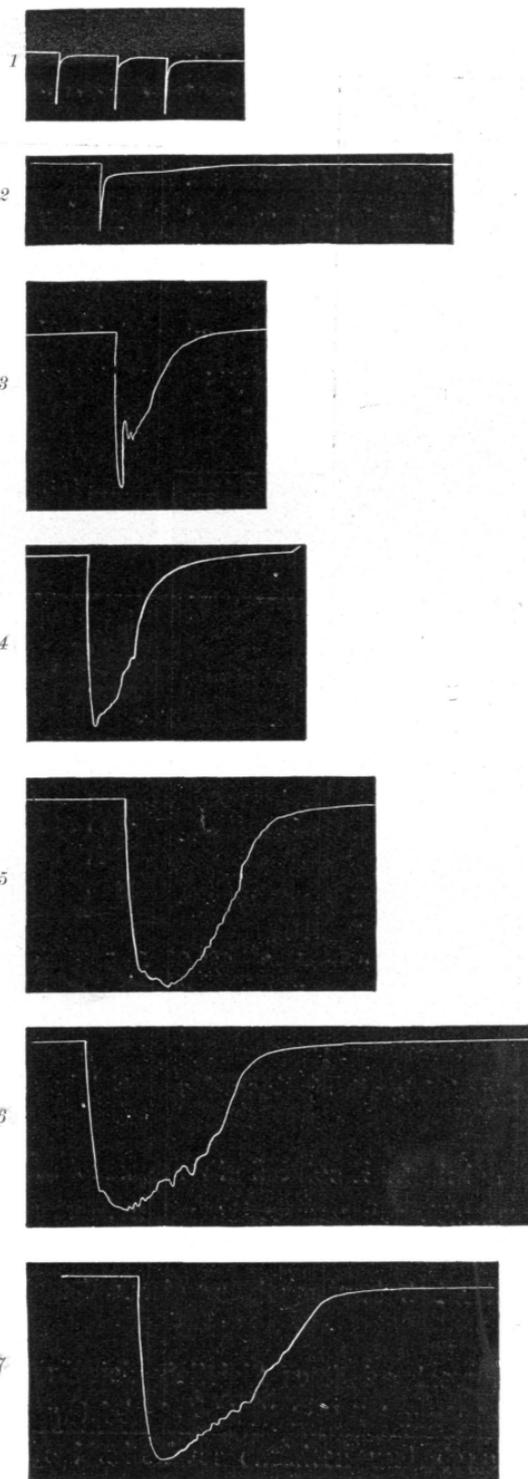
Der Muskel zog an einem Grützner'schen Federmyographion. Federspannung 75 g. Hebelvergrösserung 3,7 fach. Direkte Muskelreizung mit maximalen Öffnungs-Induktionsschlägen. Umdrehungsgeschwindigkeit der Kymographiontrommel $10 \frac{\text{mm}}{\text{sec}}$.

Vor einigen Jahren hat der eine von uns²⁾ beobachtet, dass Formaldehyd ($\text{H}\cdot\text{COH}$) typische Veratrinkontraktionen bewirkt. In Fig. 2 geben wir eine Reihe von Kurven, die die Entwicklung der „Veratrinkontraktion“ zeigen. Auf einen Einzelreiz zuckt der vergiftete Muskel, verlängert sich dann wieder und beginnt nun eine zweite langgestreckte Kontraktion (Fig. 2, 3). In späteren Stadien

1) l. c.

2) Pflüger's Arch. Bd. 128 S. 398—420. 1909.

Erklärung der nebenstehenden Fig. 2: Versuch vom 6. Februar 1913. $\frac{n}{100}$ Formaldehyd. Genese der Aldehydwirkung. 1 4^h 50' normale Zuckungen (gleich darauf eingetaucht in die Giftlösung). 2 4^h 52'. 3 4^h 55'. 4 5^h. 5 5^h 5'. 6 5^h 18'. 7 5^h 25'.



verschwindet die Teilung zwischen der ersten und der zweiten Phase immer mehr. Die tonische Verkürzung ist manchmal ganz glatt (z. B. Fig. 3, 3), manchmal oszillatorisch (Fig. 2, 6 und 7). Ebenso wie bei der Veratrinvergiftung haben wir auch hier jenen Fall, welcher bei den schwächsten Formen jener Vergiftung beobachtet wird, eine Zuckung und danach eine ganz isolierte tonische Verkürzung gesehen (Fig. 3, 4). Als bereits wirksame Konzentration erwies sich eine $\frac{n}{400}$ -Lösung; ganz sicher wirkt eine $\frac{n}{100}$. Auch in dieser bleibt der Muskel lange reizbar.

In Fig. 3, 1 und 2 haben wir Fälle registriert, in welchen ebenso wie bei Veratrinvergiftung zuerst wiederholte Reizungen nötig waren, um eine Veratrinkontraktion her-

Fig. 2.

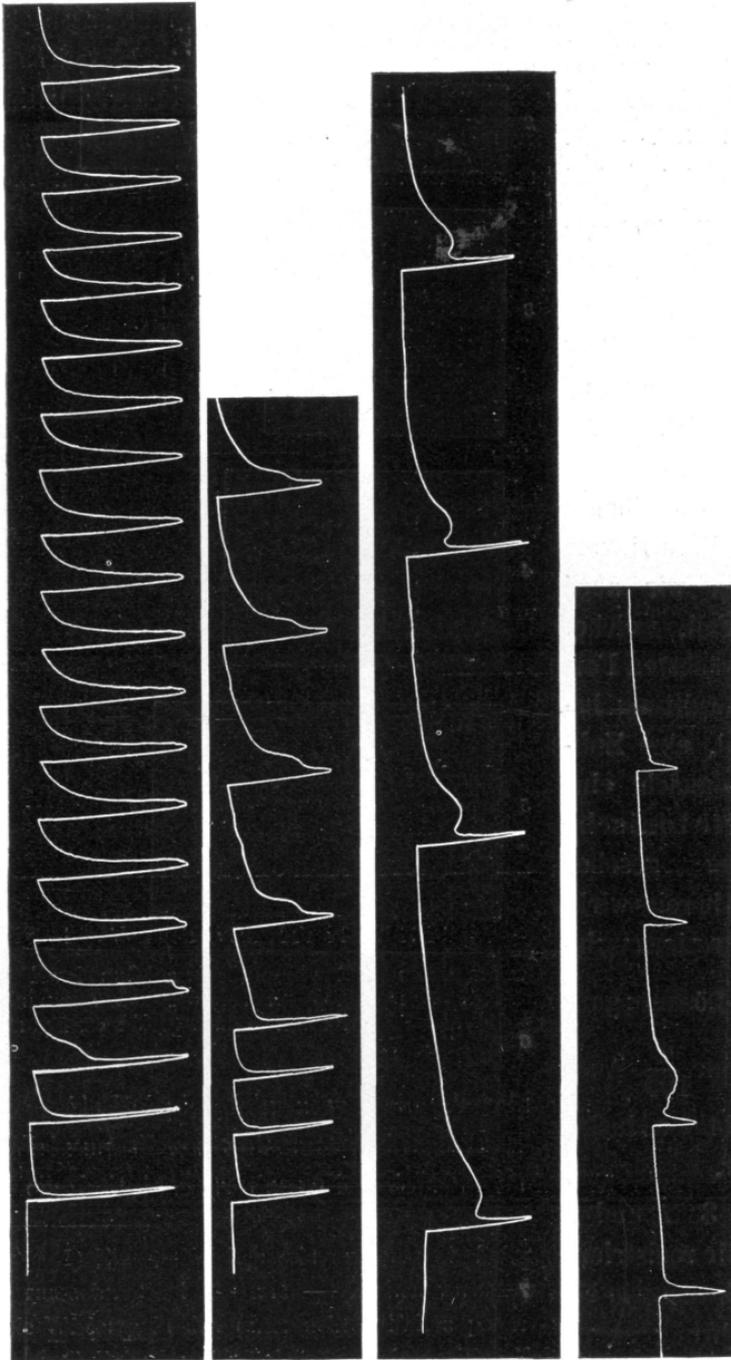


Fig. 3. Versuch vom 11. April 1913. $\frac{n}{400}$ Formaldehyd. 1 Zuckungsreihe, nach und nach Auftreten von veratrinförmigen Kontraktionen. 2 Zuckungsreihe etwas später. 3 Zuckungsreihe noch später. — Versuch vom 5. Februar 1913. $\frac{n}{100}$ Formaldehyd. 4 Zuckungsreihe, abwechselnd veratrinförmige und normale Kontraktionen.

vorzurufen. So wechselt z. B. in Fig. 3, 4 mit einer Veratrinkontraktion eine normale Zuckung ab. Es bedarf also zuerst einer Zuckung, um eine Veratrinkontraktion zu verursachen, eine gewisse „Substanz“ muss sich also zuerst genügend ansammeln; andererseits wird aber diese durch die Veratrinkontraktion „verbraucht“, und nun folgt wieder eine normale Zuckung.

Diese Wirkung des Formaldehyds ist also bis auf Einzelheiten vollkommen analog der des Veratrins.

Die einfache chemische Struktur des Formaldehyds legte nun den Gedanken nahe, ob es wohl die Aldehydgruppe sei, welche diese Wirkung hat, oder ob möglicherweise irgendeine andere Eigenschaft desselben hier wirkt. Wir haben deshalb untersucht, ob auch andere Aldehyde eine ähnliche Wirkung auf die Kontraktionskurve des Muskels haben.

Die Präparate bezogen wir von Schuchardt in Görlitz. Die Lösungen wurden immer frisch hergestellt und die Substanz immer in Ringer-Lösung gelöst. Wir fingen die Prüfung mit möglichst kleiner Konzentration an und gingen, wenn sich keine Wirkung zeigte, bis zu solchen Konzentrationen, welche den Muskel rasch unerregbar machten.

Tabelle I.

Name des Aldehydes	Chemische Formel	Gibt Veratrinkurven	Wirksame Konzentration	Anmerkung
Formaldehyd . . .	H · CHO	++++	$\frac{n}{400} - \frac{n}{100}$	
Glyoxal	CHO · CHO	+++	$\frac{n}{100}$	
Acetaldehyd . . .	CH ₃ · CHO	+++---	$\frac{n}{100}$	
Paraldehyd	(CH ₃ · CHO) ₃	+++ +---	$\frac{n}{100}$	
Acrolein	C ₂ H ₃ · CHO	+++	$\frac{n}{20}$	
Glycerinaldehyd n.	C ₂ H ₅ O ₂ · CHO	+ + ----	$\frac{n}{100}$	
„ iso	C ₂ H ₅ O ₂ · CHO	—	—	(Glycerose)
Propylaldehyd . .	C ₂ H ₅ · CHO	—	—	
Glyoxalsav	COOH · CHO	—	—	
Butylaldehyd n . .	C ₄ H ₇ · CHO	—	—	
„ iso .	C ₄ H ₇ · CHO	—	—	
Valeraldehyd n . .	C ₄ H ₉ · CHO	—	—	
„ iso .	C ₄ H ₉ · CHO	—	—	
Önanthol	C ₆ H ₁₃ · CHO	—	—	
Benzaldehyd	C ₆ H ₅ · CHO	—	—	
Oxybenzaldehyd p	C ₆ H ₄ OH · CHO	—	—	
„ o	C ₆ H ₄ OH · CHO	—	—	
Vanillin	C ₆ H ₃ · OH · OCH ₃ · CHO	—	—	(Acid. salicylosum)

In Tabelle I sind die untersuchten Aldehyde zusammengestellt ¹⁾. Ausser Formaldehyd, das immer die typische Wirkung hatte, gab Glyoxal und Acrolein immer „Veratrinkontraktionen“. Acetaldehyd hatte unter fünf Fällen dreimal, Paraldehyd unter sechs Fällen viermal, Glycerinaldehyd n unter fünf Fällen zweimal eine typische Wirkung. Alle anderen Aldehyde gaben niemals bei sehr zahlreichen Prüfungen und in keinerlei Konzentration Veratrinkontraktionen. Die Tabelle zeigt deutlich, dass je höher ein Aldehyd in der Reihe steht, um so geringer seine Wirkung wird. Warum Acetaldehyd, Glycerinaldehyd und Paraldehyd nicht immer gewirkt haben, können wir nicht erklären. Die

Präparate waren dieselben und die Lösungen waren immer frisch ²⁾. Es scheint also von den individuellen Verschiedenheiten der Muskeln abzuhängen, wie diese Substanzen wirken.

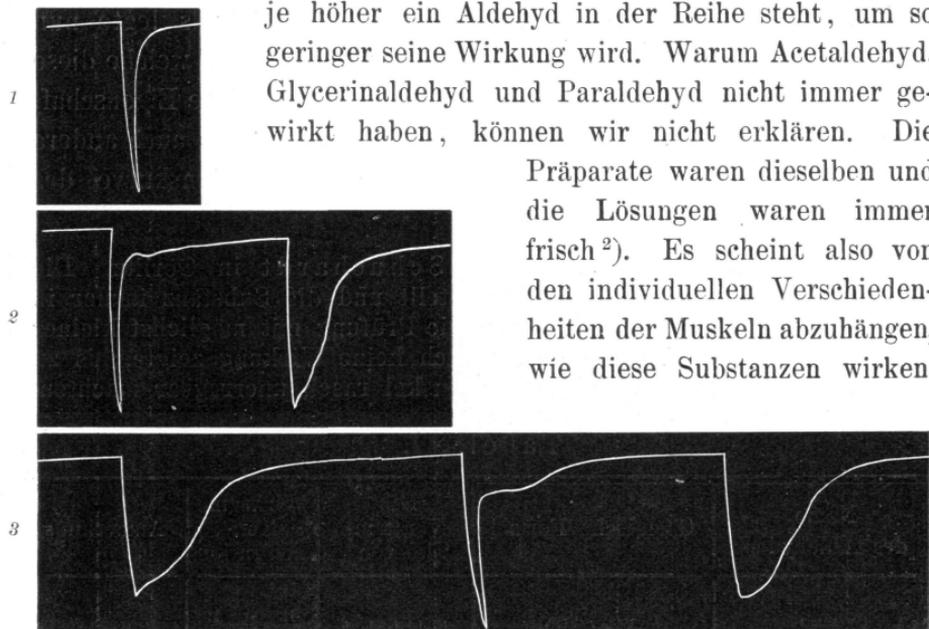


Fig. 4. Versuch vom 22. März 1913. $\frac{n}{100}$ Glyoxal. 1 Normale Zuckung. 2 Zwei aufeinanderfolgende Zuckungen im früheren Stadium der Vergiftung. Zunahme der „tonischen“ Verkürzung. 3 Drei aufeinanderfolgende Zuckungen im späteren Vergiftungsstadium. Abwechselnd stärkere und schwächere „tonische“ Verkürzung.

Als Beispiel führen wir eine Anzahl von Kurven an, welche die Wirkung dieser Substanzen illustrieren. Aus ihnen geht wohl mit Sicherheit hervor, dass diese Wirkung eine Aldehydwirkung ist und

1) Ein + -Zeichen gibt an, dass die Substanz „veratrin förmige“ Kontraktion verursacht. Sind + - und — -Zeichen vorhanden, so gibt deren Zahl an, wie oft die Wirkung in den untersuchten Fällen positiv war.

2) Beim Paraldehyd hatten wir positive Erfolge mit einem älteren, negative Erfolge mit einem neueren Präparate. Wir halten es zwar für unwahrscheinlich, können es aber nicht von der Hand weisen, dass also hierbei möglicherweise eine Zersetzung des Präparates gestört hat.

dass dieselbe durch Einführung anderer Gruppen in das Molekül zurückgedrängt werden kann.

Im einzelnen sei zur Erklärung der Kurven das folgende erwähnt:

Glyoxal (Fig. 4).

Kurve 1 zeigt die normale Zuckung. Nachdem der Muskel mit einer $\frac{n}{100}$ -Glyoxallösung vergiftet war, registrierten wir in Kurve 2 zwei Zuckungen nacheinander. In der ersten zeigt sich eine schwache tonische Kontraktion, in der zweiten ist diese Wirkung schon viel stärker. Mit Zunahme der Reize nimmt also auch die „veratrinförmige“ Wirkung zu. Andererseits ist die Wirkung nach einer Veratrinkurve schwächer, um dann wieder zuzunehmen wie in Kurve 3.

Acetaldehyd (Fig. 5)

gab ausserordentlich charakteristische Kurven, z. B. in Kurve 2, wo eine Zuckungsreihe registriert ist. Die Kurven gleichen durchaus den Veratrinkurven. In der ersten sieht man während der tonischen Kontraktion noch einige Oszillationen, später nicht mehr. Die tonische Kontraktion nimmt mit jeder Zuckung mehr und mehr ab.

In Kurve 1 sieht man umgekehrt, dass es zuerst mehrerer Reize bedarf, ehe die tonische Kontraktion auftritt. Hier ist dieselbe vollkommen getrennt von der ersten Zuckung, so wie bei den schwächsten Graden der Veratrinvergiftung (besonders deutlich in der siebenten Zuckung). Später wechseln veratrinförmige Zuckungen mit normalen ab.

Paraldehyd (Fig. 6).

1 zeigt Kurven, die den schwächsten Stadien der Veratrinvergiftung, 2 solche, die den stärkeren Vergiftungsgraden entsprechen. Deutlich ist das Verschwinden der Wirkung bei wiederholter Reizung.

Acrolein (Fig. 7).

Kurven 1, 2, 3 zeigen die Entwicklung der Vergiftung von der normalen Zuckung bis zur veratrinförmigen. Eine vollkommene Trennung der Zuckung von der tonischen Kontraktion kam nicht zur Beobachtung. Kurve 4 zeigt sehr deutlich, wie sich der Erfolg im Laufe einer Zuckungsreihe entwickelt. Ausserordentlich instruktiv sind Kurven 5 und 6. Kurve 5 zeigt normale Zuckungen, Kurve 6 die vergifteten. Bei wiederholter Reizung löst sich nach und nach die „tonische Verkürzung“ in einzelne rhythmische Oszillationen auf (jede dieser merkwürdigen Kontraktionen entstand, das ist nicht zu vergessen, auf einen Einzelreiz!). Die Auflösung geht immer weiter:

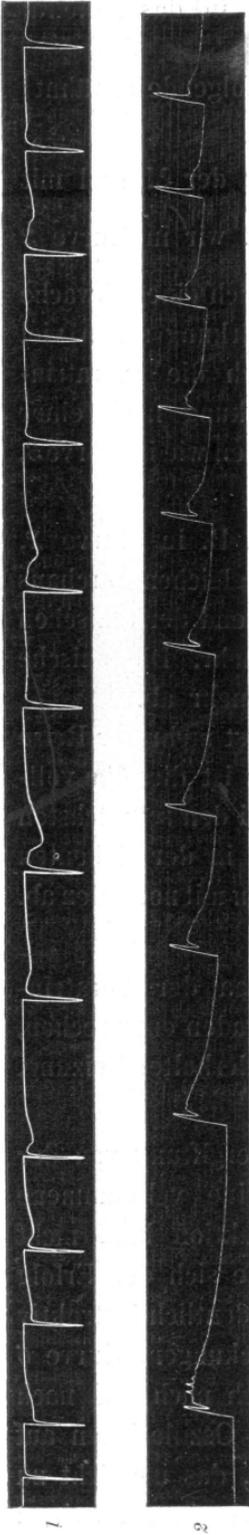


Fig. 5. Versuch vom 11. Februar 1913. $\frac{n}{100}$ Acetaldehyd. 1 Auftreten und Verschwinden von veratrinförmigen Zuckungen im Anfangsstadium. — Versuch vom 15. Dezbr. 1912. $\frac{n}{100}$ Acetaldehyd. 2 Typische, nach und nach verschwindende veratrinförmige Zuckungen.

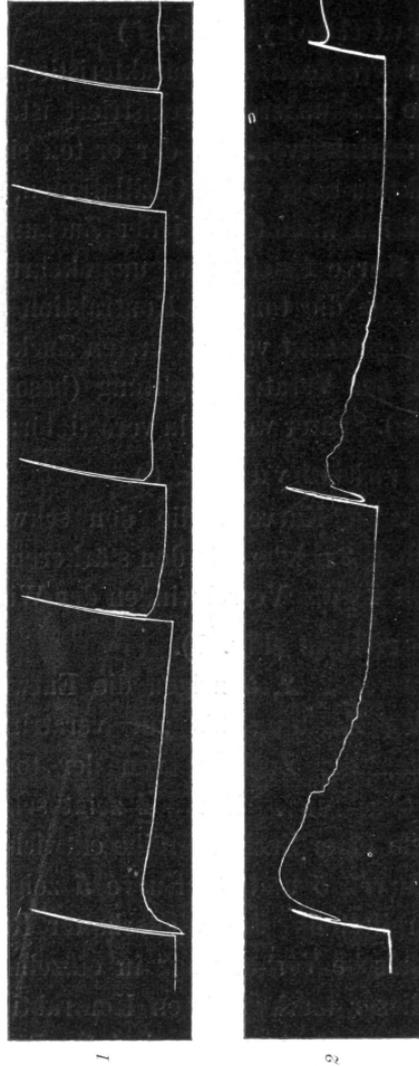


Fig. 6. Versuch vom 16. Dezember 1912. $\frac{n}{100}$ Paraldehyd (altes Präparat). 1 Anfang der Giftwirkung. Verschwinden der Wirkung bei wiederholter Reizung. 2 Stärkste Formen von veratrinförmiger Kontraktion.

Fig. 7. Versuch vom 10. Februar 1913. $\frac{n}{10}$ Acrolein. 1 Normale Zuckung. 2 Anfang der Giftwirkung. Zuckungsreihe mit nach und nach sich entwickelnden veratrinförmigen Kontraktionen. 3 Höhepunkt der Giftwirkung. — Versuch vom 22. Februar 1913. $\frac{n}{20}$ Acrolein. 4 Zuckungsreihe. Nach und nach entwickeln sich veratrinförmige Kontraktionen. — Versuch vom 20. Februar 1913. $\frac{n}{100}$ Acrolein. 5 Normale Zuckungen. 6 Zuckungsreihe. Bei wiederholten Reizen löst sich die veratrinförmige Kontraktion in mehrere Zuckungen auf, bis endlich normale Zuckungen erscheinen.



1



2



3



4



5



6



6

fünf, vier, drei, zwei und endlich folgt nur noch eine schwache Welle, und zuletzt sind die Zuckungen ganz normal, wenn auch bedeutend niedriger, weil der Muskel ermüdet ist. Diese Kurve beweist sehr hübsch, dass die scheinbar tonische Verkürzung sich aus einer Reihe von Erregungen zusammensetzt, also nichts anderes als ein Tetanus ist. Man erinnert sich bei ihrer Betrachtung an jene allbekannten Kurven, mit welchen die Genese eines Tetanus künstlich demonstriert wird. Sie kann als Beweis dafür dienen, dass man es hier mit einem oszillatorischen Vorgang (Tetanus) und nicht mit einer „tonischen“ Innervation zu tun hat. Trotzdem es uns nicht gelang, einen solchen Fall zum zweitenmal zu reproduzieren, bilden wir hier diese einzigartige Kurve ab (allerdings haben wir auch nicht viele

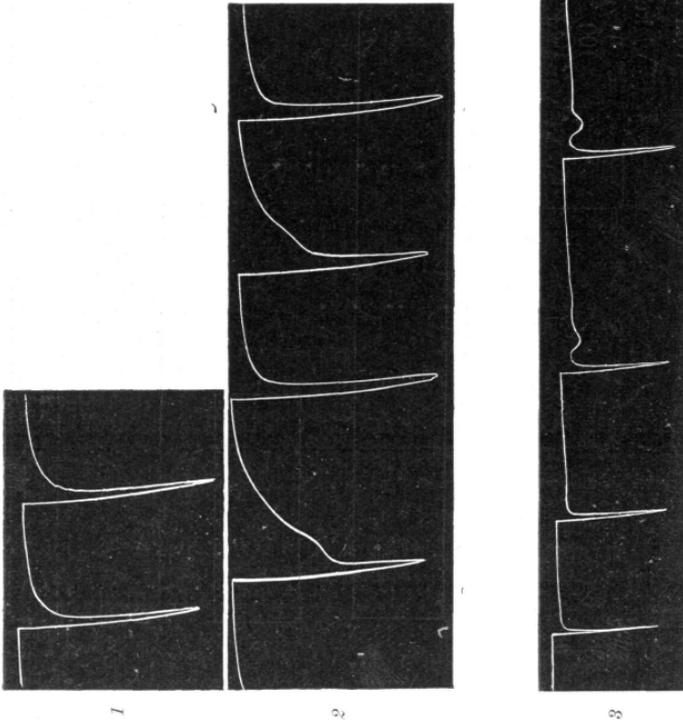


Fig. 8. Versuch vom 26. März 1913. $\frac{n}{10}$ Glycerinaldehyd. 1 Normale Zuckungen. 2 Veratrinformige Kontraktion, abwechselnd mit normalen Zuckungen. — Versuch vom 9. April 1913. $\frac{n}{10}$ Glycerinaldehyd. 3 Schwächste Form der veratrinformigen Zuckungen. Die Wirkung erscheint bei wiederholten Reizen nach und nach und verschwindet dann wieder.

Versuche mit Acrolein gemacht, denn das Arbeiten mit diesem Körper stellt wegen der unangenehmen Dämpfe gar zu grosse Anforderungen an die Überwindungskraft des Untersuchers).

Glycerinaldehyd (Fig. 8).

Kurve 1 zeigt normale, Kurve 2 veratrinförmige Kontraktionen. In der Zuckungsreihe hat jeder zweite Reiz eine normale Zuckung zur Folge. Kurve 3 zeigt eine sehr schwache veratrinförmige Wirkung. Die tonische Verkürzung entwickelt sich erst nach und nach und ist von der Anfangszuckung vollkommen isoliert, als zweite schwache Erhebung sichtbar und verschwindet bei wiederholter Reizung wieder.

Wie man sieht, erhielten wir manchmal nur jene Form der Veratrinkontraktion, welche bei den allerschwächsten Formen der Veratrinvergiftung zu beobachten ist, nämlich nach einer anfänglichen Zuckung eine ganz seichte tonische Kontraktion. In anderen Fällen wieder zeigte sich nur eine den starken Graden der Veratrinvergiftung entsprechende Form. Wir heben ausdrücklich hervor, dass wir also meistens nicht vollkommene Analoga zur Veratrinwirkung haben, indem wir nicht alle Phasen der Veratrinwirkung nacheinander sich entwickeln sehen; konstant ist aber, dass wie bei der Veratrinvergiftung auf einen Einzelreiz eine Anfangszuckung und nach dieser noch eine tonische Verkürzung folgt. Alle die verschiedenen Kurvenformen hier, ebenso wie beim veratrinvergifteten Muskel, sind nur quantitativ voneinander verschieden, indem die tonische Verkürzung früher oder später nach dem Gipfel der Anfangszuckung beginnt und länger oder kürzer, stärker oder schwächer ist. Ganz charakteristisch ist auch das Auftreten der veratrinförmigen Kontraktionen nach einigen normalen Zuckungen und ebenso das Abnehmen der Wirkung bei wiederholter Reizung, wie es mit den verschiedensten Substanzen ganz regelmässig beobachtet wurde.

Die Wirkung verschiedener Substanzen auf die Kontraktionsform des Muskels.

Ein Studium der Literatur über die Wirkung verschiedener Substanzen auf die Kontraktionsform des Muskels hat uns zu dem etwas überraschenden Resultat geführt, dass ausser dem Veratrin noch eine ganze Reihe von Körpern bekannt sind, von denen hie und da beschrieben wurde, dass sie veratrinförmige Kontraktionen bewirken. Es ist dies deshalb überraschend, weil man im allgemeinen in der Literatur dem Veratrin eine ganz spezifische Rolle einräumt.

Tabelle II.

Veratrinförmige Wirkung haben:

Elektrolyte:

Chloride von Ba, Ca, Rb, Ytt, Na, Ba, Str, Ber, Cs	[Brunton u. Cash] ¹⁾
RbCl ₂	[Blumenthal] ²⁾
CsCl ₂	[Blumenthal]
NaCl	[Blumenthal u. Locke] ³⁾
NaClO ₄	[Kerry u. Rost] ⁴⁾
NaFl	[Blumenthal]
NaBr	[Blumenthal]
H ₃ N (?)	[Schenk] ⁵⁾

Organische Säuren und Salze:

Propionsäure	[Blumenthal]
Buttersäure	[Blumenthal]
Na-Oxalat	[Bottazzi] ⁶⁾

Alkaloide und Glykoside:

Helleborein	[Bottazzi]
Digitalin	[Bottazzi]
Atropin	[Bottazzi]
Strychnin	[Bottazzi]
Coffein	[Bottazzi]
Colchicin	[Jacoby] ⁷⁾
Oxydicolchicin	[Jacoby] ⁷⁾
Glycerin (?)	[Santesson] ⁸⁾

Bereits Bottazzi⁹⁾ hat jedoch auf einige Substanzen hingewiesen, welche eine ganz ähnliche Wirkung wie Veratrin haben, und besonders zahlreiche Angaben findet man auch in einer Arbeit von Blumenthal¹⁰⁾. Letzterer nennt (nach Funke) die Anfangs-

1) Philosoph. Transact. Bd. 175 S. 197. 1884.

2) Pflüger's Arch. Bd. 62 S. 513—542. 1896.

3) Pflüger's Arch. Bd. 54 S. 501. 1893.

4) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 39.

5) Pflüger's Arch. Bd. 8 S. 236, 513.

6) l. c.

7) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 27.

8) Verh. d. Vers. nord. Naturforscher in Helsingfors 1902. Skand. Arch.

Bd. 14 S. 1. 1902.

9) l. c.

10) l. c.

zuckung „Nase“ und gibt von einer Reihe von Elektrolyten an, dass auf einen Einzelreiz eine längere Kontraktion am Anfang mit einer „Nase“ folgt. Als Beispiel, was er hiermit meint, verweisen wir auf seine Figuren Tafel XIX, 4, 7, 15, 16, wo man auch sieht, wie sich die Wirkung in einer Zuckungsreihe erst nach und nach entwickelt und dann wieder abklingt.

In Tabelle II haben wir jene Substanzen zusammengestellt, von welchen Angaben über mehr oder weniger „veratrinförmige“ Kontraktionen, das heisst auf einen Einzelreiz eintretende Zuckung und darauffolgende (tetanische oder) tonische Verkürzung, vorliegen. Es muss bemerkt werden, dass die tonische Verkürzung sich bei diesen Substanzen, soweit sich aus den bisher abgebildeten Kurven ersehen

lässt, nicht so ununterbrochen gleichmässig äussert wie beim Veratrin, sondern häufig oscillatorischer Natur ist, also auch damit ihren tetanischen Charakter verrät. Man sieht ferner aus der Zusammen-

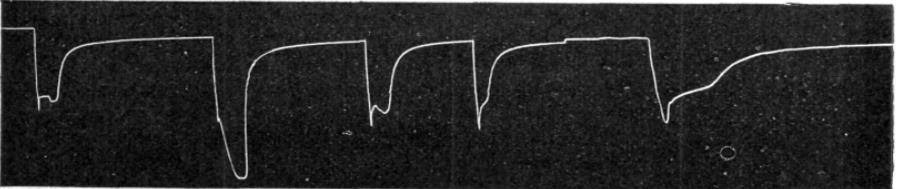


Fig. 9. Versuch vom 18. Februar 1913. Glycerin $\left(\frac{n}{1}\right)$. 1 Normale Zuckungen.
2 Zuckungen nach Vergiftung mit Glycerin.

stellung, dass diese Substanzen zu den verschiedensten chemischen Gruppen gehören. Es sind darunter Elektrolyte, organische Säuren und Salze, Glykoside und Alkaloide. Wir wollen nicht verschweigen, dass es uns möglich erscheint, dass manche der in dieser Tabelle aufgenommenen Substanzen eine andersartige, mit der Wirkung des Veratrins nicht ohne weiteres vergleichbare Wirkung haben. So ist es nicht unmöglich, dass es sich in manchen der erwähnten Fälle nur um Verkürzungsrückstände handelt, wie es z. B. ermüdete Muskeln zeigen, die äusserlich gewissen Stadien der Veratrinkontraktion ähneln können. Beim Glycerin haben wir selbst in einigen Versuchen, entsprechend den Angaben von Santesson (l. c.) Anfangszuckung mit nachträglicher tonischer (tetanischer) Verkürzung gesehen, so wie beim Veratrin (Fig. 9, 2). Aber sonst ist eine derartige vergleichende Untersuchung, welche direkt von diesem Gesichtspunkte ausgehen

würde, so wie wir es oben für die Aldehyde vorgenommen haben, für diese verschiedenen Substanzen noch nicht durchgeführt, und wir können deshalb auch noch nicht endgültig entscheiden, wie weit die Analogie mit der Veratrinwirkung geht. Eine derartige vergleichende Untersuchung, besonders auch vom elektrophysiologischen Standpunkte, möchten wir später noch ausführen.

In der Tabelle III endlich haben wir eine Reihe von ganz verschiedenen Substanzen zusammengestellt, die wir in verschiedenen bis zu den tödlichen Konzentrationen untersucht haben und die niemals eine auch nur entfernt veratrinähnliche Wirkung auf die Kontraktionskurve hatten.

Tabelle III.

Keine veratrinförmige Wirkung ¹⁾ haben:

Elektrolyte	Organische Säuren und Salze	Alkohole	Andere organische Substanzen
KOH	Milchsäure	Methylalkohol	Chloroform
NaOH	Essigsäure	Äthylalkohol	Urethan
FeSO ₄	Oxalsäure	Propylalkohol (Bl.)	Morphin
CuSO ₄	Buttersäure ²⁾	Butylalkohol (Bl.)	Toluol
ZnSO ₄	Weinsäure	Amylalkohol (Bl.)	Hydrochynon
HCl	Ameisensäure ²⁾		Acetal
H ₂ SO ₄	Natriumoxalat		
HNO ₃	Capronsäure (Bl.)		
KCN			
NaCNS			
H ₂ PO ₃ (Bl.)			

Zur Theorie der Veratrinkontraktion.

In dem bisher Gesagten wurde gezeigt, dass erstens die niederen Aldehyde charakteristische veratrinförmige Kontraktionen bewirken, so dass sich alle prinzipiell wichtigen Eigenheiten der Veratrinwirkung mit diesen Substanzen nachahmen lassen; zweitens wurde darauf aufmerksam gemacht, dass in der Literatur noch zahlreiche Substanzen aus den verschiedensten chemischen Gruppen bekannt sind, die eine prinzipiell dem Veratrin ähnliche Wirkung haben.

Was für Folgerungen ergeben sich nun hieraus für die Theorie der Veratrinkontraktion?

Wir rekapitulieren, dass nach der wohlbegründeten Lehre von v. Frey, Lamm und Hoffmann die Veratrinkontraktion eine

1) Untersucht von Blumenthal: (Bl.).

2) Haben nach Blumenthal veratrinähnliche Wirkung.

auf einen Einzelreiz folgende Zuckung mit nachträglichem Tetanus ist, welcher durchaus einem „chemischen Tetanus“ gleicht. Bis hierher können wir uns ohne weiteres der Theorie von v. Frey anschliessen. Wir können nicht nur nichts dagegen einräumen, sondern im Gegenteil haben auch unsere Beobachtungen gezeigt, dass die „tonische Verkürzung“ häufig sich in oscillatorische Erregungen, also einen Tetanus, auflöst, wie z. B. in dem interessanten Fall in Fig. 7, 6.

Der zweite Punkt der v. Frey'schen Theorie sagt jedoch aus, dass bei der Kontraktion eine Substanz entsteht, welche mit dem Veratrin reagiert, und das Reaktionsprodukt bewirkt erst den chemischen Tetanus. Der Gedanke, dass bei der Kontraktion etwas entsteht, was zum Zustandekommen des Tetanus vorhanden sein muss, ist sehr glücklich, denn er erklärt alle die beobachteten Erscheinungen ausgezeichnet. Jedoch erscheint es uns, dass die Annahme, dass eine Substanz entsteht, welche mit dem Veratrin reagierend den Tetanus bewirkt, nach dem Vorangehenden nicht mehr haltbar ist. Man müsste nämlich, nachdem nun von den Aldehyden ausführlich, von verschiedenen anderen Substanzen mit grosser Wahrscheinlichkeit eine prinzipiell mit dem Veratrin identische Wirkung nachgewiesen ist, annehmen, dass alle diese Substanzen mit jener hypothetischen Substanz, welche im Muskel bei der Kontraktion entstehen soll, reagieren und dann einen chemischen Tetanus bewirken. Das ist, da diese Substanzen zu den verschiedensten chemischen Gruppen gehören, nicht annehmbar.

Man musste sich also nach irgendeinem anderen gemeinsamen Gesichtspunkte umsehen, der die Wirkung dieser Substanzen erklärt. Dabei fiel es uns auf, dass von den meisten dieser Körper bekannt ist, dass sie in genügend grosser Konzentration angewandt von selbst (ohne dass der Muskel elektrisch gereizt wird) einen „chemischen Tetanus“ bewirken. Es scheint nun, dass sie in solchen Konzentrationen, in welchen sie sonst noch keinen spontanen Tetanus hervorrufen, bereits einen solchen verursachen, wenn vorher durch einen Reiz der Muskel erregt worden ist. Durch die Zuckung scheint also die Reizbarkeit des Muskels gesteigert zu werden. Die Theorie von v. Frey wäre demnach dahin abzuändern, dass bei der Kontraktion des Muskels eine Änderung (Substanz?) entsteht, welche die Reizbarkeit des Muskels gegenüber den vorhandenen schwachen chemischen Reizen erhöht. Dadurch

bewirken Substanzen, die sonst nur in weit grösseren Konzentrationen als Reiz wirken, einen Tetanus. Damit die Reizbarkeit genügend erhöht sei, müssen eventuell besonders bei geringeren Graden der Vergiftung mehrere Zuckungen vorangehen, ehe ein chemischer Tetanus erfolgen kann.

Die Erhöhung der Reizbarkeit kann vielleicht dadurch bewirkt werden, dass die Permeabilität der Plasmahaut durch ein bei der Kontraktion gebildetes Stoffwechselprodukt zunimmt und dadurch die als Reiz wirkende Substanz rascher eindringen kann. Zugunsten dieser Annahme spricht, dass durch eine Änderung der Plasmahaut-Permeabilität durch Ca und K die charakteristische Wirkung des Veratrins aufgehoben werden kann, wie das Lamm und v. Frey bereits hervorheben.

Mit diesem Mechanismus liesse sich auch erklären, warum nach einigen Reizungen die Veratrinkontraktion verschwindet. Wenn nämlich die als Reiz wirkende Substanz in das Innere der Faser diffundiert ist, so wird es einer gewissen Zeit bedürfen, ehe genügend neue Substanz wieder von aussen bis zur Fibrille diffundiert, um den chemischen Tetanus zu bewirken.

Man wird aber mit Recht auch noch nach anderen Anhaltspunkten dafür verlangen, dass nach einer Zuckung die Reizbarkeit des Muskels gesteigert ist. Solche sind auch vorhanden.

So hat erst neuerdings wieder Beritoff¹⁾ in Bestätigung der älteren Untersuchungen von Wedensky²⁾, F. B. Hoffmann³⁾ und Samojloff⁴⁾ gezeigt, dass nach der refraktaeren Periode eine Periode der gesteigerten Erregbarkeit folgt, welche bis zu 0,4 Sekunde dauert („Exaltationsphase“). Sie lässt sich beim Muskel ebenso wie beim Nerv nachweisen, wo sie besonders auch von Adrian und Lucas⁵⁾ beobachtet wurde. Sie wird besonders deutlich bei schwachen und nichtfrequenten Reizungen und bedingt das Anwachsen der Effekte im Laufe der Reizung.

Sie lässt sich nach Samojloff auch so nachweisen, dass man zwei Reize nacheinander auf den Muskel wirken lässt. Nach Ablauf

1) Beritoff, Zeitschr. f. Biol. Bd. 62 S. 177—178. 1913.

2) Wedensky, zitiert nach Beritoff.

3) F. B. Hoffmann, Pflüger's Arch. Bd. 103 S. 291. 1904.

4) Samojloff, Arch. f. Physiol., Suppl. Bd. 1. 1908.

5) Adrian und Lucas, Journ. of Physiol. vol. 44 p. 68. 1912.

der refraktären Periode sieht man dann, dass der gleiche Reiz einen grösseren Aktionsstrom hervorruft als vorher. Der erste Reiz hat also den Muskel in einen Zustand erhöhter Reizbarkeit versetzt.

F. B. Hoffmann bemerkt, dass man die Zunahme der Zuckungen nach einer Reizung auch so erklären könne, „dass gewisse Stoffwechselprodukte in ganz geringen Konzentrationen eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit hervorrufen, wie sie ja A. Waller und Boruttau insbesondere für die Kohlensäure angegeben haben“ (l. c. S. 306). Das passt durchaus in unseren obigen Gedankengang¹⁾.

Es wäre jetzt nur noch zu erklären, warum das Veratrin diese Wirkung in so ausserordentlich starker Weise zeigt, schon in Konzentrationen von 1 zu mehreren Millionen. Die Erklärung scheint die zu sein, dass das Veratrin von den Muskelfasern sehr stark adsorbiert wird. Lamm hat nachgewiesen, dass das Veratrin aus der Lösung, in welcher ein Muskel gehalten wird, verschwindet. Herr Dr. Berczeller hatte die Freundlichkeit, auf meine Bitte die Oberflächenspannung von Veratrinlösungen zu messen, und konstatierte eine starke Verminderung der Oberflächenspannung des Wassers durch Veratrin. Das erklärt genügend, dass das Veratrin sich in den Oberflächen, also an den Fibrillen der Muskelfaser, ansammelt. Es wird deshalb dort sehr stark und je länger, je mehr konzentriert vorhanden sein. Deshalb beobachtet man beim Veratrin um so stärkere Wirkung, je länger sich der Muskel in der Lösung befindet. Bei den Aldehyden, die die Oberflächenspannung nicht oder nur unbedeutend beeinflussen und deshalb nicht adsorbiert werden, ist das nicht oder nur viel weniger der Fall. Deshalb beobachtet man bei diesen oft stundenlang nur dieselbe Phase der Wirkung, die — je nachdem sich das Reizmittel in genügend grosser Konzentration zwischen Lösung und Muskel verteilt — schwächer oder stärker ausfällt.

Zusammenfassend können wir also über diesen Abschnitt sagen, dass die Theorie von v. Frey, dass die Veratrinkontraktion ein auf einen Einzelreiz erfolgende Zuckung mit nachfolgendem chemischen Tetanus ist, wohl zu Recht besteht, dass dagegen die weitere Annahme, dass bei der Kontraktion eine Substanz entsteht, welche mit dem Veratrin reagiert, fallengelassen werden muss.

Eine Erklärung für die auf die Anfangszuckung folgende tonische Verkürzung lässt sich aber vielleicht darin finden, dass die durch

1) Es sind aber auch andere Erklärungen möglich!

die Zuckung erhöhte Reizbarkeit des Muskels es möglich macht, dass Substanzen, die sonst nur in viel grösseren Konzentrationen als chemischer Reiz wirken, einen Tetanus hervorrufen. Das Veratrin hätte also nur insofern eine spezifische Wirkung, als es bereits in sehr kleinen Mengen und sehr regelmässig wirkt.

Die vorstehende Arbeit ist im Institut für allgemeine Pathologie und physiologische Chemie der Universität Budapest ausgeführt worden, zur Zeit, als die Leitung desselben in den Händen des Herrn Prof. F. T a n g l lag.

