(Aus der medizinischen Klinik der Universität Heidelberg.)

Arbeit und Gaswechsel am Froschherzen.

III. Mitteilung¹⁾.

Ruhestoffwechsel, Frequenz, Rhythmus und Temperatur.

Von

Viktor Weizsäcker.

(Mit 2 Textfiguren.)

Die Oxydationen und die mechanische Tätigkeit des Froschherzens gehen nicht unabhängig nebeneinander her. Wenn man die mechanische Bedingung, unter der das Herz arbeitet, verändert, so wird dadurch nicht allein das mechanische, sondern auch das chemische Verhalten des Muskels beeinflusst. Diesem Parallelismus der mechanischen und oxydativen Funktion steht die Tatsache ihrer, wenn auch kurz dauernden, so doch völligen Trennbarkeit gegenüber, die Tatsache, dass die Oxydationen aufgehoben werden können, ohne dass auch die Fähigkeit zur Zusammenziehung verloren ginge. Wir können daher als erwiesen ansehen, dass die Grösse der mechanischen Leistung nicht unmittelbar durch die Grösse der Oxydationen bestimmt wird und Verbrennungen überhaupt nicht die notwendige Ursache der kontraktile Vorgänge sind²⁾. Es erhebt sich so die Frage, wie weit die Sonderexistenz der mechanischen und der chemischen Funktion geht, und nach welchen Gesetzen sie wiederum zusammenhängen.

Die Erscheinungen, welche unter diesem Gesichtspunkte zunächst herausgegriffen und hier behandelt werden, beziehen sich auf

1) I. Mitteilung Pflüger's Arch. Bd. 141 S. 457. II. Mitteilung Pflüger's Arch. Bd. 147 S. 135.

2) Vgl. meine II. Mitteilung, in der gezeigt wurde, dass im Zustande der Cyanvergiftung weder oxydative, noch CO₂ bildende, noch stärkere Säuren bildende Prozesse die Arbeit geliefert haben können. In einer späteren Arbeit werde ich über kalorimetrische Messungen an solchen Herzen berichten.

den Gaswechsel bei Arbeit und bei Ruhe, ferner auf den Einfluss von Frequenz und Rhythmus und endlich auf die Wirkungen der Temperatur.

Die Methode schliesst sich eng an die in der II. Mitteilung beschriebene an. Dabei wird die Arbeit an den Verschiebungen einer Quecksilbersäule gemessen. So gross die Vorteile dieser einfachen mechanischen Einrichtung gerade für Atmungsversuche, und so gering die theoretischen Bedenken beim langsam schlagenden Froschherzen verhältnismässig sind, so ist doch der mechanische Zustand des am Hg-Manometer arbeitenden Herzens oft nicht sehr übersichtlich, weitere Fortschritte werden wesentlich davon abhängen, wieweit sich die Stoffwechselversuche mit vollkommeneren Registrierinstrumenten kombinieren lassen. Die in ihrer Art einwandfreieste reine Druck- oder Spannungsschreibung, wie sie ja auch am Herzen von zahlreichen Autoren benutzt wurde, dürfte sich beim Froschherzen mit einer fortgesetzten guten Durchspülung kaum vereinigen lassen. Auch sind die Resultate energetisch nicht verwertbar. Und doch ist eine Fortsetzung der im folgenden angeschnittenen Fragen mit genauer Definition des mechanischen Zustandes wünschenswert. Obwohl sie die mechanischen Bedingungen nicht unmittelbar betreffen, sind doch Änderungen der Frequenz und Temperatur mit Änderungen des mechanischen Verhaltens untrennbar verbunden. Allgemein lässt sich aber sagen, dass alle hier beschriebenen Beziehungen für auxotonische Zuckungen, die meisten aber voraussichtlich auch für alle übrigen Tätigkeitsformen in ähnlicher Weise gelten.

Ich gebe im folgenden das gesamte den Gegenstand betreffende Versuchsmaterial wieder. Verworfen wurden nur einige Vorversuche, welche mit der in meiner I. Mitteilung beschriebenen Methode angestellt sind. Sie haben zwar nicht abweichende, aber relativ ungenaue Resultate geliefert. Um den Überblick über die Versuchsgenauigkeit zu erleichtern, habe ich wie früher sämtliche O_2 -Zahlen in Millimeter-Ablesung angegeben. Alles in der II. Mitteilung Angeführte gilt auch hier. Für die Temperaturversuche war der dort abgebildete Apparat mit einem Mantel aus Glas umgeben, aus dem nur der registrierende Schenkel des Hg-Manometers hervorragte; durch diese Mantelhöhle wurde aus zwei grossen Behältern mit warmem und kaltem Wasser ein Wasserstrom geleitet. Die Regulierung des Zuflusses mit der Hand genügte, um die Temperatur im Apparat während einer Versuchsperiode auf $1^\circ C.$ konstant zu erhalten. In der Kanüle *K* (vgl. *ibid.*) befand sich ein Thermometer, dessen Stand alle 3—6 Minuten notiert wurde.

Bakterienwirkungen waren bei der Kürze der Versuchsperioden im allgemeinen nicht zu befürchten. Es wurde wie früher zugleich mit jeder Versuchsanalyse eine Kontrollanalyse einer in einem Röhrchen aufbewahrten Blutprobe ausgeführt. So waren alle O_2 -Bestimmungen Differenzbestimmungen. Bei den Temperaturversuchen wurde das Kontrollröhrchen während der Versuchszeit in einem Dewar-Gefäss aufbewahrt, welches Wasser von der Versuchstemperatur enthielt. Sollte in den Versuchen bei höherer Temperatur sowie in den lange dauernden Versuchen über den Rubestoffwechsel Sauerstoffzehrung durch Bakterien stattgefunden haben, so hätte dies auf Kontrolle- und Versuchsblut gleichmässig

gewirkt. Eine weitere Kontrolle bestand darin, dass die Kontrollröhrchen der ersten und der letzten Periode eines Versuches den gleichen Ausschlag ergaben. Es hatte der Stammvorrat des Blutes seinen O_2 -Gehalt während der Versuchszeit nicht verändert, von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen. Die Durchspülungsflüssigkeit (Erythrocytensuspension) wurde stets vor dem Versuche frisch hergestellt.

Das Hg-Manometer der benutzten Apparate hatte einen Durchmesser von 4–5 mm. Wie immer, war der Anfangsdruck in allen Perioden eines Versuches derselbe.

Es kamen überwiegend ungarische Frösche verschiedenster Grösse zur Verwendung, einigemale auch Temporarien. Man wird den Tabellen entnehmen können, dass die Proportion zwischen O_2 -Verbrauch und Arbeit in gleichartigen Versuchen bei verschiedenen Tieren wenig schwankt, da ganz überwiegend ein Anfangsdruck zwischen 3 und 6 mm gewählt war. Dagegen zeigen die absoluten Grössen erhebliche Unterschiede, wenn wir sie auf die Zeiteinheit berechnen, infolge der starken Grössenunterschiede der einzelnen Herzen.

Über die Wirkung des O_2 -Partialdruckes auf den Umfang der Oxydation.

Diese Frage ist, wie sogleich gezeigt wird, von Bedeutung für die Methode der folgenden Versuche. Sie wird nur so weit behandelt werden, als zur Beurteilung der Methode nötig ist.

Die Versuche dieser Mitteilung stellen die Aufgabe, Versuchsperioden mit verschieden grossem O_2 -Verbrauch untereinander quantitativ zu vergleichen. Die Methode beruht nun darauf, dass das Herz während einer Periode einer O_2 gesättigten Blutmenge von 5 ccm den Sauerstoff entnimmt; diese wird also zunehmend venöser und wird am Ende der Periode analysiert. Es fragt sich nun, ob diese Abnahme des O_2 -Partialdruckes bewirkt, dass der O_2 -Verbrauch nicht gleichmässig erfolgt, sondern abnimmt, je venöser die Blutmenge wird. Wäre dies aber der Fall, so würden langdauernde Perioden und solche mit starkem Verbrauch das Herz unter durchschnittlich schlechtere Bedingungen setzen. Solche Perioden würden zu kleine Atmungswerte zeigen und mit Perioden geringen Verbrauches nicht quantitativ vergleichbar sein.

Um diesen möglichen Einfluss des Partialdruckes auf die O_2 -Atmung zu ermitteln, wurde folgender Weg eingeschlagen. In einer Versuchsreihe wurden unter sonst gleichen Bedingungen von Druck und Frequenz Perioden von verschiedener Länge untereinander verglichen. War der Partialdruck ohne Einfluss, so musste der O_2 -Verbrauch der Dauer einer Periode proportional sein.

Ausdrücklich sei bemerkt, dass eine Abnahme der Kontraktionshöhe während der einzelnen Versuchsperioden nicht stattfand, bei langen Perioden sowenig wie bei kurzen. Schon dies macht wahrscheinlich, dass gröbere Störungen der Verbrennungen bei zunehmender Venosität des Blutes nicht eintreten.

Ein Überblick über die O_2 -Werte zeigt, dass in der Tat in einigen Versuchen (Nr. 80, 81, 83, 84, 87) einzelne der O_2 -Werte nicht streng proportional mit der Periodendauer und Kontraktionszahl gewachsen sind, sondern nur 80–85% des bei genauer Proportionalität zu erwartenden Wertes erreichen.

Dies würde darauf hinweisen, dass mit zunehmender Venosität ein etwas schlechterer O_2 -Verbrauch stattfand. Immerhin sind die Abweichungen nicht sehr beträchtlich, und sie fehlen in den besonders gelungenen grossen Versuchen Nr. 79 und 82 vollständig.

Tabelle I.

Versuch Nr.	Perioden- dauer Min.	Zahl der Kontrak- tionen	O_2 mm	Versuch Nr.	Perioden- dauer Min.	Zahl der Kontrak- tionen	O_2 mm
78	48	1200	64	82	8	200	12,5
	24	600	26		16	400	25
	48	1200	57		23	600	39
	24	650	31		30	800	50,5
79				83	40	1000	62
	13	300	9		16	400	23
	23	600	18		16	400	22
	35	900	27		46	1200	58
	46	1200	35		38	1000	56
	62	1500	54		15	400	24
80	72	1800	60	84	21	500	27
	20	500	39		39	1000	44
	38	1000	59		19	500	25
81	20	500	36	87	13	300	9
	20	500	38		25	600	19
	38	1000	57		35	900	21
	20	500	30		12	300	9

Der Gesamt- O_2 -Gehalt¹⁾ von 5 ccm betrug 170—200 mm Ablesung. Somit wurde in keiner Periode mehr als ein Drittel des O_2 -Gehaltes verbraucht. Trotzdem muss der O_2 -Partialdruck während einer Periode sehr stark gesunken sein, wie sich aus den Dissoziationskurven des Hämoglobins bei niedrigen Temperaturen ergibt, die Barcroft und Hill²⁾ mitgeteilt haben. Danach ist bei meiner Versuchstemperatur von 16° C. das Hämoglobin ungefähr bei 2 mm O_2 noch zu 90% gesättigt. Erst wenn das Herz den Sauerstoffdruck in der Ringer-Lösung bis auf 2 mm herabgesetzt hat, beginnt weiterer Sauerstoff in stärkerem Maasse vom Hämoglobin abzu-dissoziieren.

Beim Vergleich stark verschiedener O_2 -Werte wird also die Möglichkeit zu berücksichtigen sein, dass der niedrige Partialdruck in den hier angegebenen Grenzen auf die höheren Werte verkleinernd eingewirkt hat.

Verzar³⁾ hat die Frage in anderer Weise am Warmblüterherzen untersucht und glaubt, dass der verschiedene O_2 -Druck die Werte meiner I. Mitteilung, welche die Wirkung der mechanischen Belastung angehen, beeinflusst habe. Man wird aus dem Vorstehenden entnehmen können, dass die Wirkung des Partialdruckes nicht so erheblich ist, dass die Schlussfolgerungen jener Arbeit

1) Mit der Ferricyanidmethode bestimmt.

2) Journ. of Physiol. vol. 39. 1900.

3) Journ. of Physiol. vol. 45 p. 39. 1912.

dadurch berührt werden. Im ganzen fand Verzar die Herabsetzung des Verbrauches durch verminderte O_2 -Konzentration am Warmblüterherzen erheblicher als ich am Froschherzen, wo sie, wie gesagt, überhaupt nicht immer konstatierbar ist. Darin dass das Diffusionsgefälle für diese Verhältnisse maassgebend ist, scheint mir Verzar recht zu haben. Wenn die Atmung beim Skelettmuskel in so hohem Maasse vom Partialdruck abhängt, so steht dies ganz im Gegensatz zu meinen Befunden am Herzen und kann vielleicht mit einer Verschiedenheit der Versorgungsbedingungen der Zellen zusammenhängen.

I. Der Ruhestoffwechsel.

Um den Sauerstoffverbrauch des Herzens im Zustande motorischer Ruhe zu bestimmen, wurde das Herz mittels einer etwas unterhalb der Atrioventrikulargrenze angebrachten Ligatur zum Stillstand gebracht. Ich befolgte also die auch sonst stets angewandte Methode, nur dass die rhythmische Reizung unterblieb. Je nach der Lage der Ligatur blieb dann das Herz entweder stundenlang völlig still, oder es traten in Intervallen von 2—3 Minuten 5—8 Spontanschläge (Luciani'sche Perioden) auf. Daraus ergaben sich zwei Wege zur Bestimmung des Ruhestoffwechsels. Bei völligem Stillstand wurde durch äussere künstliche Einwirkung der Herzhinhalt von Zeit zu Zeit entleert und erneuert.

Die Anordnung war genau wie in Mitteilung II, S. 145, beschrieben. Wie dort war die Herzkanüle mit Erythrocytensuspension in Ringer gefüllt; alle 3—8 Minuten wurde der Aussendruck mit Hilfe der Schraube *R* (Fig. *ibid.* S. 145) über den Innendruck erhöht, das Herz so entleert, die Flüssigkeit in *K* umgerührt und dann der ursprüngliche Füllungszustand wiederhergestellt. Der Herzhinhalt blieb so dauernd hellrot. Eine Überwachung, ob das Herz auch wirklich im Stillstand verharrte, war unnötig, weil eventuelle Kontraktionen sich auf die auch im Ruheversuch rotierende Trommel aufzeichnen mussten.

Diese primitive Methode wurde später durch eine andere ersetzt. Kontrollversuche lehrten aber, dass für die Höhe des O_2 -Verbrauchs beide Methoden gleichwertig waren. Das in den späteren Versuchen benutzte Verfahren bestand darin, dass auch hier die aktive Muskelbewegung des Arbeitsversuchs ersetzt wurde durch passive Bewegungen. Die Kanüle *K* wurde oben mit einem Gummistopfen verschlossen, durch welchen das Thermometer und ein Glasrohr gingen. Das Glasrohr war mit einem Gummischlauch verbunden, an dessen anderem Ende sich ein Gummiballon befand. Dieser Gummiballon wurde durch eine mit Motor betriebene Stange rhythmisch komprimiert in einem Tempo, das der gewöhnlich benutzten Schlagfrequenz entsprach. Die so bewirkten Druckschwankungen übertrugen sich auf das Blut in *K*, das fortgesetzt in das Herz gepresst und wieder zurückgesaugt wurde. Die Durchspülungsbedingungen unterschieden sich so in nichts von denen einer aktiven Tätigkeitsperiode. Das Manometer zeichnete eine gleichmässige Kurve auf, in der Spontankontraktionen sofort sichtbar wurden. Einige Versuche waren wegen häufiger Spontankontraktionen minderwertig.

Die Übereinstimmung der Resultate beider Methoden bestätigt die oben gezogene Folgerung, dass die Höhe des O_2 -Druckes und damit auch die Güte der Durchspülungsbedingungen von unbedeutendem Einfluss auf den O_2 -Verbrauch sein müssen.

Traten dagegen Luciani'sche Kontraktionsperioden auf, so genügten diese, um die Durchspülung zu unterhalten; es war aber dann eine Korrektur notwendig. Es musste am gleichen Herzen in einer besonderen Versuchsperiode bestimmt werden, ein wie grosser Sauerstoffverbrauch einer Kontraktion entsprach. So konnte die der Summe der Luciani'schen Kontraktionen entsprechende Sauerstoffmenge berechnet werden. Zog man diese Zahl vom Gesamtwert der „Ruhe“periode ab, so erhält man den Ruhestoffwechsel.

Tabelle IIa.
Ohne Luciani'sche Perioden.

Ver- such Nr.	Zustand des Herzens	O_2 mm	Dauer der Versuchs- periode Min.	Kubikzenti- meter O_2 pro Gramm pro Stunde	Herz- gewicht g	Tem- peratur ° C.	O_2 bei Ruhe, wenn O_2 bei Arbeit = 100 %
111	Arbeit	48	28	1,190	0,203	19,5	—
	Ruhe	21	225	0,065	—	—	5,4
	Arbeit	38	15	1,725	—	19,2	—
	Ruhe	18	90	0,136	—	—	7,5
112	Arbeit	42	15	1,920	—	—	—
	Ruhe	29	120	0,164	0,207	—	7,7
	Arbeit	54	16	2,300	—	—	—
	Ruhe	17,5	74	0,161	—	—	7,7
	Arbeit	43,5	15	1,900	—	20,0	—
116	Arbeit	36	9	3,751	—	—	—
	Ruhe	14	90	0,148	0,150	21,0	4,4
	Arbeit	28	10	2,630	—	—	—
124	Arbeit	24	20	—	—	—	—
	Ruhe	3	60	—	—	19,2	4,2
	Arbeit	19	14	—	—	—	—
129	Ruhe	12,5	60	0,227	—	27,3	4,5
	Arbeit	68	15	4,940	—	27,3	—
	Ruhe	2,5	60	0,046	0,129	8,5	4,2
	Arbeit	14	15	1,210	—	7,5	—
130	Ruhe	6	120	0,063	—	7,5	9,0
	Arbeit	23	42	0,695	—	8,0	—
	Arbeit	33	21	2,210	0,111	20,0	—
	Ruhe	9?	120	0,095?	—	20,0	4,3(?)
138	Arbeit	52	15	3,910	—	30,0	—
	Arbeit	23	15	1,730	—	20,0	—
	Ruhe	15	120	0,141	0,125	20,0	12,2
	Ruhe	18	60	0,338	—	30,0	11,5
146	Arbeit	30	14	1,435	—	17,2	—
	Ruhe	10	105	0,064	0,210	17,3	4,5
	Ruhe	22	65	0,227	—	29,7	—

Tabelle IIb.
Mit Luciani'schen Perioden.

Ver- such Nr.	Zustand des Herzens	O ₂ mm	O ₂ korrig. mm	Dauer der Versuchs- periode Min.	Zahl der Kontrak- tionen	Tem- peratur ° C.	O ₂ bei Ruhe, wenn O ₂ bei Arbeit = 100 %
113 {	Arbeit	48,5	—	20	635	—	—
	Ruhe	15	4	44	233	20,7	4,0
	Arbeit	42	—	21	635	—	—
115 {	Arbeit	38	—	15	500	—	—
	Ruhe	8	6	30	60	20,5	8,6
	Arbeit	32	—	15	500	—	—

Diese Versuche sind unsicherer als die erstgenannten, vor allem, weil die Korrekturen der Zahlen für die Ruheperiode an sich schwer zu berechnen sind [das Herz befindet sich unter „Treppen“bedingungen, unter welchen der Arbeitsstoffwechsel¹⁾ vielleicht ganz anders ist]. Zudem ist die Korrektur (Differenz zwischen der im dritten und vierten Stab angegebenen Zahl, Tab. Ib) hoch gegen den korrigierten Wert.

Beide Methoden haben Zahlen von befriedigender Übereinstimmung ergeben.

Gewöhnlich wurde in diesen Versuchen eine Ruheperiode zwischen zwei kürzere Arbeitsperioden eingeschlossen.

Die speziellere Versuchsanordnung: Periodendauer, Temperatur usw., lassen die Tabellen ohne weiteres erkennen.

Es zeigt sich, dass der O₂-Verbrauch in der Ruhe bei ca. 20° C. pro Gramm Muskelsubstanz und Stunde zwischen 0,065 und 0,164 ccm lag. Daraus ergibt sich sogleich das weitere Ergebnis, dass der Ruhestoffwechsel in allen Versuchen einen sehr ähnlichen Prozentsatz des Arbeitsstoffwechsels (auf gleiche Zeiten berechnet) ausmacht. Dieser Prozentsatz ist in Tab. I im letzten Stabe verzeichnet. Er beläuft sich auf 4—12 %. Diese für weitere Versuche wichtige Zahl hängt nun natürlich ganz davon ab, wie intensiv wir das Herz in der Zeiteinheit arbeiten liessen. Die Arbeitsbedingungen waren nun in diesen Versuchen so gewählt, dass sie eine mittlere, noch entfernt nicht maximale Herztätigkeit ergaben. Der Anfangsdruck betrug 3—5 mm Hg; nach früheren An-

1) Als Arbeitsstoffwechsel oder Arbeitsverbrauch bezeichne ich die in einer Arbeitsperiode gewonnene O₂- oder CC₂-Zahl ohne Abzug des anderweitig gemessenen Ruheverbrauchs. Vgl. Anm. S. 544.

gaben¹⁾ kann bei höherer Belastung als dieser der Stoffwechsel noch beträchtlich, fast auf das Doppelte steigen. Ferner betrug die Frequenz zwischen 25 und 35 pro Minute. Es wird weiter unten gezeigt werden, dass dies eine Frequenz ist, bei der etwa nur zwei Drittel des maximalen Gaswechsels stattfinden (maximal, sofern wir nur die Frequenzeinflüsse betrachten).

Der Ruhestoffwechsel beträgt somit bei mittlerer Herztätigkeit 4—12% des Arbeitsverbrauches, bei intensiverer Herzarbeit dagegen weniger, bei geringerer mehr.

v. Frey²⁾ fand am ruhenden Skelettmuskel des Warmblüters bei ca. 22° pro Gramm und Stunde durchschnittlich 0,05 ccm O₂-Verbrauch.

Locke und Rosenheim³⁾ haben am Säugerherzen, das durch Veränderungen des Salzmilieus zum Stillstand gebracht war, pro Gramm und Stunde eine CO₂-Abgabe von 0,54—0,36 ccm gefunden. Bei Wiederherstellung der Tätigkeit betrug die Abgabe nicht ganz das Doppelte.

Von Blix⁴⁾ ist auch die Wärmebildung des ruhenden Froschmuskels untersucht worden. In der Mehrzahl der Fälle ist eine Wärmebildung nachweisbar gewesen.

Die Temperatur hat dieses Verhältnis nicht wesentlich beeinflusst.

In den Versuchen Nr. 129, 130, 138, 146 wurden Variationen der Temperatur zwischen 7,5° und 30° vorgenommen. Es ergaben diese vier Versuche einen Temperaturkoeffizienten des Ruheverbrauchs für 10° Änderung von 2,5, 1,5, 2,4, 2,8. (Der Wert 1,5 ist wahrscheinlich falsch; denn der mit ? bezeichnete Wert in Vers. Nr. 130 fiel zu klein aus, weil äussere Gründe eine genügende Erneuerung des Herzinhaltes verhindert hatten.) Über die Arbeitsperioden dieser drei Versuche wird im III. Abschnitt nochmals berichtet.

Es fällt in den Versuchen mehrerer Autoren auf, dass die Unterschiede des Gaswechsels bei Ruhe und bei Tätigkeit verhältnismässig sehr klein gefunden wurden; so fanden Locke und Rosen-

1) Pflüger's Arch. Bd. 141.

2) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1885 S. 563.

3) Journ. of Physiol. vol. 36 p. 208.

4) Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 12 S. 94. 1901.

heim, wie schon bemerkt, am Herzen nur eine Verdoppelung, von Frey (l. c.) bei Tetanisierung des Skelettmuskels Unterschiede ähnlicher Grössenordnung. Allerdings ist über das Quantum der Muskelleistung zu wenig bekannt, als dass man ohne weiteres vergleichen könnte. Ältere Autoren haben noch kleinere Unterschiede bekommen¹⁾. Fletcher²⁾ sah die Kohlensäureproduktion in Tätigkeitsperioden, die den meinigen einigermaassen vergleichbar sind, sich der Ruhe gegenüber verdoppeln. Wahrscheinlich würde er bedeutend grössere Unterschiede bekommen haben, wenn die O₂-Versorgung ebenso günstig gewesen wäre wie in den Versuchen am Herzen. Dass die Entziehung des Sauerstoffes die Unterschiede zwischen Ruhe und Tätigkeit verkleinert, ja fast verschwinden lässt, hat Fletcher ja selbst gezeigt.

II. Die Beziehungen des Sauerstoffverbrauchs zu Frequenz und Rhythmus.

Die Methode der rhythmischen Reizung mit dem Induktionsschlag erlaubte es, diesen Beziehungen auch am Herzen bis zu einem gewissen Grade nachzugehen. Bekanntlich wird, wenn wir eine mittlere Schlagfrequenz des Herzens allmählich zunehmen lassen, sowohl die Dauer der Systole verkürzt³⁾ als auch die Höhe⁴⁾ bzw. die Arbeit⁵⁾ der einzelnen Zusammenziehungen der Kammer herabgemindert. Frequenzänderungen, die nicht von solchen Änderungen des mechanischen Verhaltens begleitet sind, dürfte es streng genommen überhaupt nicht geben, und so muss unsere Frage von vornherein lauten: Welches Verhalten zeigt der Sauerstoffverbrauch (pro Minute oder pro Kontraktion) bei einem Wechsel der Schlagfrequenz sowie dem damit verbundenen Wechsel im mechanischen Verhalten? Es wäre ja nicht undenkbar, dass nicht so sehr der Kontraktionsvorgang als vielmehr ein besonderer Erregungsvorgang unter allen Umständen eine gewisse Molekülzahl zur Reaktion bringt, gleichgültig, wie die mechanischen Bedingungen der Ausnutzung gerade beschaffen sein mögen. Alsdann würde die Häufigkeit der Erregungen über die

1) Vgl. Barcroft, *Ergebn. d. Physiol.* 1908 S. 703 ff.

2) *Journ. of Physiol.* vol. 23 and 28.

3) F. B. Hofmann, *Pflüger's Arch.* Bd. 84 S. 141. 1901.

4) Literatur siehe Nagel's *Handb.* Bd. 1 S. 246.

5) Weizsäcker, *Pflüger's Arch.* Bd. 140 S. 135.

Oxydationsgrösse vielleicht ebensosehr entscheiden wie die mechanische Leistung. Aber nach dem Vorhergehenden können wir die Frequenz eben nicht variieren, ohne die Leistung zu variieren, und so kann man in der Regel den Einfluss der beiden Momente nicht trennen. Trotzdem lässt sich unter gewissen Umständen, wie unten gezeigt wird, auch diese Trennung vornehmen.

Der allgemeine Versuchsplan war wie immer: eine Anfangs- und Schlussperiode unter identischen Bedingungen zur Sicherstellung der Reversibilität und um Absterbeerscheinungen auszuschliessen, und dazwischen die Vergleichsperioden. Da wo die Schlussperiode nicht identische, sondern infolge des „Absterbens“ zu niedrige Werte gab, wurde das Mittel aus Anfangs- und Schlussperiode genommen und allen Vergleichen zugrunde gelegt. Dies gilt auch für alle Versuche der folgenden Abschnitte.

Als Beispiel äusserst verlangsamter Tätigkeit können die unkorrigierten Werte der Tabelle IIb gelten; die Versuche 113 und 115 mit Luciani'schen Perioden kann man als Tätigkeit mit der durchschnittlichen Frequenz von 5 bzw. 2 pro Minute auffassen. Aus beiden Versuchen ergibt eine einfache Berechnung, dass gegenüber den eigentlichen Arbeitsperioden der O_2 -Verbrauch pro Minute weniger stark abnimmt als die Frequenz und auch als die Arbeit pro Minute. Man kann sagen, dass bei sehr langsamer Frequenz ein im Verhältnis zur Leistung grosser O_2 -Verbrauch stattfindet¹⁾. Es war nun nicht möglich, an ein und demselben Präparat mehr als 4–6 untereinander gut vergleichbare Perioden zu gewinnen. Um zu erfahren, wie der Sauerstoffkonsum in dem ganzen Bereich der Frequenzen, von 15 bis 100 pro Minute, sich verhalte, sah ich mich daher genötigt, etappenweise vorzugehen. An den Präparaten von Nr. 74, 75, 76, 38, 77, 108, 119 wurden Frequenzen von 15–20 verglichen mit solchen von 30–40 Schlägen pro Minute.

1) Zum Teil mag dies darauf beruhen, dass der „Grundumsatz“ hier einen verhältnismässig hohen Anteil am Gesamtumsatz hat. Ob aber Ruhestoffwechsel = Grundumsatz ist, d. h. ob im Zustand der Tätigkeit der Ruhestoffwechsel für sich unverändert fortbesteht, ist auf keine Weise zu entscheiden. Man kann die Worte daher synonym gebrauchen, hält sich aber mit „Ruhestoffwechsel“ mehr an die Tatsachen.

Tabelle III.

Versuch Nr.	Frequenz	O ₂ mm	Arbeit gcm	Zahl der Kon- traktionen	Dauer der Periode Minuten	Temp.
74	15	34	1800	600	39	—
	30	54	3400	1200	35	—
	15	30	1400	600	36	—
75	30	45	3500	1500	47	—
	15	25	1700	750	50	—
76	30	47	3100	1200	41	—
	15	28	1600	600	41	—
	30	48	3000	1200	40	—
38	17	46	3200	1100	59	—
	34	60	3800	2000	60	—
	17	40	2400	1000	60	—
77	20	26	1700	600	29	—
	40	39	2300	1200	31	—
	20	26	1300	645	33	—
108	30	25	1300	1000	31	—
	15	15	900	865	56	19,5
	60	33	2000	1530	26	—
	30	27	1300	1000	33	—
119	20	22	750	500	23	—
	30	26,5	1100	750	25	—
	40	32	1400	1000	25	—
	50	33	1500	1250	25	21,3
	60	34	1800	1500	26	—
	70	25	1500	1750	25	—
	20	12,5	370	500	27	—
131	80	61	3700	1000	12,5	26,0
	60	59	3800	1000	16	26,0
	40	52	3300	1000	25	26,0
128	70	16	1200	1100	15	—
	60	22	1900	1850	31	—
	50	22	1400	1600	31	19,1
	40	16?	1200	1200	30	—
	80	30	1300	2400	30	—
	40	24	1000	1200	30	—
126	40	46	3200	600	15	—
	50	53	4000	750	15	—
	60	50	4000	900	15	17,0
	70	52	3000	1050	15	—
	80	47	3000	1200	15	—
	40	45	3000	600	15	—
132	85	19	1500	1280	15	—
	60	16	1700	900	15	20,0
	102	18	950	1540	15	—
	60	21	1500	900	15	—

Versuch Nr.	Frequenz	O ₂ mm	Arbeit gcm	Zahl der Kon- traktionen	Dauer der Periode Minuten	Temp.
120	30	32	1700	400	13	—
	50	36	2400	700	13	—
	60	32	2800	900	14	21,5
	100	29	2500	1300	14	—
	30	15	1200	400	13	—
104	23	26	1400	400	18	—
	80	31	2300	1500	18	—
	100	6	300	400	4,5	—
	23	21	1300	400	18	—
122	100	13	450	1000	10,5	—
	40	18	900	400	10	—
	110	13	400	1100	10	18,2
	40	14,5	800	400	12	—
127	120	12	350	5400	45	17,3
	60	14	1100	2760	46	—
135	225	13	—	4500	20	—
	60	26	1900!	1200	20	20,0
124	80	24	780!	1600	20	—
	45	24	1360	900	20	19,2
137	120	25	700!	3000	25	19,5
	60	30	2200	1500	25	—

In den Versuchen Nr. 108, 119 sowie in 10 weiteren wurden sodann in möglichst wechselnder Anordnung Frequenzen von 40 bis 80 und schliesslich auch bis 120 und darüber untereinander verglichen.

Wir setzen nun in sämtlichen Versuchen den Sauerstoffverbrauch bei der Frequenz 15 = 1. Von diesem Fixum aus lassen sich dann alle Versuche in ein Diagramm (Fig. 1) eintragen, welches die Abhängigkeit des O₂-Verbrauches pro Zeiteinheit von der Frequenz darstellt. Wir beginnen, indem wir die Versuche des niedrigen Frequenzbereiches (15—40) eintragen und gewinnen so den Anfangsteil der Kurve. Den Endpunkt dieses Stücks (Frequenz 40) setzen wir wiederum als Fixum, und von hier aus neu beginnend konstruieren wir die Versuche der höheren Frequenzbereiche (40—120).

Endlich wurden auch die Versuche der Tabelle II eingetragen. Die Figur lässt sowohl die Streuung der Versuchsdaten als auch den allgemeinen Verlauf der Kurve hinreichend erkennen. (Zwei Werte von Vers. Nr. 108 weichen aus unbekanntem Grunde so sehr ab, dass sie nicht mehr in die Fläche der Figur fallen.)

Das Hauptergebnis lässt schon ein Blick auf Tabelle III hervortreten. Die relative Zunahme des O_2 -Verbrauchs ist bedeutend stärker, wenn wir die Frequenz von 15 auf 30, als wenn wir sie von 40 auf 80 verdoppeln. Daraus ergibt sich, dass der Anfangs-

Fig. 1.

teil unserer Kurve steil, ihr weiterer Verlauf flach sein muss. Es ist zu berücksichtigen, dass die O_2 -Werte nur da unmittelbar vergleichbar sind, wo alle Perioden des Versuchs gleich lang sind, was nicht überall der Fall ist.

Bei Frequenzen über 80 pflegt dann der O_2 -Verbrauch in der

Zeiteinheit wieder um ein Geringes zu sinken; darauf kommen wir nochmals zurück.

Es fragt sich nun, wie der Verlauf dieser Kurve zu erklären ist. Ein Vergleich des O_2 -Verbrauches mit der geleisteten Arbeit (3. und 4. Stab Tabelle III) zeigt, dass mit verschwindenden Ausnahmen die Abhängigkeit der Arbeit von der Frequenz denselben Verlauf hat: in den ersten Versuchen rasches, beinahe proportionales Ansteigen, dann bei Frequenz 40—80 nur noch geringe Änderung und von hier ab rasche Abnahme. Die Frequenz 40—50 bezeichnet beim Stoffwechsel wie bei der Arbeit den Punkt, wo der steile Kurventeil in den mehr horizontalen übergeht, und dies ist auch der Punkt, an dem die Einzelkontraktionen zu verschmelzen beginnen. Sie rücken immer näher zusammen, und was an Frequenz gewonnen wird, geht an Kontraktionshöhe verloren. Schliesslich nähert sich der Zustand einem unvollkommenen Tetanus, und die Arbeit nähert sich der Null.

Bei den Frequenzen über 80 ist eine nur sehr grobe Schätzung der Arbeit möglich. Das Herz verfällt hier nicht selten in Alternaus oder gerät in äusserst unregelmässige, an das Flimmern erinnernde Kontraktionen, bei denen offenbar immer nur abwechselnde Teile des Ventrikels auf den Reiz ansprechen¹⁾. Es ist daher wenig darauf zu geben, dass der Sauerstoffverbrauch wieder etwas sinkt, um so mehr als das Herz meist merklich geschädigt wird. Sicher ist aber, dass die Arbeit hier stark abnimmt, während der O_2 -Verbrauch relativ hoch bleibt. In diesem letzten Bereich weichen also die beiden Grössen erheblich auseinander.

Bisher wurden stets Sauerstoffverbrauch und Arbeit in der Zeiteinheit verglichen. Betrachtet man nun den Sauerstoffverbrauch der einzelnen Kontraktion, so ergibt sich unmittelbar, dass derselbe um so kleiner wird, je kleiner das Reizintervall wird. Die Kurve, welche O_2 pro Kontraktion darstellt, würde bei einem Maximum beginnen und bei steigender Frequenz zuerst langsam, dann rasch abfallen. Auch diese allgemeine Form teilt sie mit der Kurve, welche die Arbeit der Einzelkontraktion in ihrer Abhängigkeit der Frequenz veranschaulicht.

Wir kommen so zu dem Ergebnis, dass der Sauerstoffkonsum keineswegs der Zahl der Erregungen pro-

1) In Tabelle III mit ! bezeichnet (Vers.-Nr. 124, 135, 137).

portional geht. Vielmehr zeigt der Verbrauch Beziehungen zu der in der Zeiteinheit geleisteten Arbeit¹⁾. Er schliesst sich innerhalb gewisser Grenzen der Kurve an, welche den mechanischen Effekt in seiner Abhängigkeit von der Schlagfrequenz darstellt.

Eine Proportionalität beider Grössen besteht bei den höchsten Frequenzen sicher nicht, bei den tieferen vielleicht auch nicht. Eine gesetzmässige Beziehung beider wäre erst dann zu erwarten, wenn wir den unbekannten Verlust, den die maximal lieferbare Arbeit jeweils an den Apparaten und im Herzen selbst erleidet, kennen.

Die Temperatur ist von Einfluss auf diese Beziehungen; eine Erhöhung der Temperatur bewirkt, dass die Systole und Diastole rascher ablaufen; man kann also die Kontraktionen näher aneinanderrücken, ohne dass ihre Höhe abnimmt. Daher wird jener Punkt, an dem der steile in den flachen Teil der Kurve übergeht (Frequenz 40–50), nach der Richtung der höheren Frequenzen zu verschoben. Ein Beispiel dieses Einflusses der Temperaturerhöhung ist Versuch Nr. 26, in dem zwischen Frequenz 40 und 80 der Sauerstoffverbrauch pro Kontraktion kaum abnimmt, pro Zeiteinheit stark zunimmt. Entsprechend verhält sich die Arbeit.

Die Streuung der Versuchsdaten in Fig. 1 beruht wohl zum Teil darauf, dass die Versuchstemperatur nicht in allen Versuchen dieselbe war (vgl. Tab. III).

Die myothermischen Untersuchungen, welche über die Beziehungen zwischen Frequenz und Wärmebildung am Skelettmuskel angestellt worden sind, waren aus naheliegenden Gründen überwiegend der Untersuchung sehr hoher, tetanisierender und nahezu tetanisierender Frequenzen gewidmet. Gerade in diesem Bereich sind in meinen Versuchen Schwierigkeiten aufgetreten, die einen ins einzelne gehenden Vergleich mit den Arbeiten über Muskelwärme verbieten.

In dem Gesamtergebn stimmen sie aber überein, vor allem in zwei Punkten: 1. weniger die Zahl der Erregungen als vielmehr die Grösse der Leistung bestimmt die Wärmebildung. Dies zeigen besonders die Versuche von Schenck und Bradt über die Doppelzuckung, auf welche wir noch zurückkommen. In Versuch Nr. 104 z. B. (s. o. Tab. III) wird der O₂-Verbrauch für 400 Erregungen viermal kleiner, wenn wir die Frequenz von 23 auf 100 bringen.

1) Es ist selbstverständlich, dass diese allgemeinen Beziehungen auch zum Minutenvolum bestehen und wahrscheinlich auch zur Summe der Höhen isotonischer und isometrischer Zuckungen.

2. Eine starke Abweichung von dieser Regel zeigen die hohen Frequenzen und besonders der Tetanus, indem hier bei kleiner und fehlender Arbeitsleistung die Wärmebildung in der Zeiteinheit relativ hoch bleibt. Was von der Wärme gilt, gilt auch von den Oxydationen. Wenn der unvollkommene Tetanus in den vollkommenen übergeht, so sinkt die in der Zeiteinheit gebildete Wärmemenge allerdings wieder stark ab, wie Fick¹⁾ gefunden hat; es liess sich, wie erwähnt, nicht sicher feststellen, ob die Oxydationen am Herzen sich analog verhalten. Nie fielen sie auf weniger als die Hälfte ihres Maximums ab. Im übrigen aber lässt sich sagen, dass die Frequenz auf die Oxydation am Herzen ähnlich wirkt wie auf die Wärmebildung am Skelettmuskel.

Die Extrasystole.

Eine besondere Versuchsreihe wurde der Frage gewidmet, welchen Stoffwechsel die Extrasystole hat. War der Satz richtig, dass bei verschiedenen Frequenzen der Stoffwechsel nähere Beziehungen zum mechanischen Effekt hat als zur Zahl der Erregungen, so war zu erwarten, dass auch die Extrasystole einen um so kleineren O₂-Verbrauch habe, je früher sie erfolgt, je geringer ihre Energie somit ist. Diese Vermutung hat sich bestätigt.

Natürlich war es unmöglich, den Stoffwechsel einer einzelnen Extrasystole zu messen. Deshalb wurde das Herz mit Induktionsreizen in einen Rhythmus versetzt, den die Pathologie als Bigeminie bezeichnet. Man kann dann jeden zweiten Puls als Extrasystole auffassen und hat es durch Änderung der Reizintervalle in der Hand, jene Extrareize in einem beliebigen Punkt des diastolischen Kurventeils einsetzen zu lassen.

Der hier benutzte Unterbrecher erlaubte Induktionsschläge zu erzeugen, die abwechselnd ein längeres und ein kürzeres Intervall zwischen sich hatten. Die Proportion dieser beiden Intervalle und die Gesamtfrequenz waren unabhängig voneinander in jedem Augenblicke zu verändern. Öfteres Nachregulieren war notwendig, wenn der mechanische Effekt aller Extrasystolen eines Versuches gleich gross bleiben sollte.

Es wurden nun Versuchsperioden mit regelmässigem Rhythmus verglichen mit solchen Perioden, in denen nach jeder Systole eine solche Extrasystole eingeschaltet war. Diese Perioden unterschieden sich dann von den regelmässigen lediglich dadurch, dass jeder

1) Fick, Myothermische Untersuchungen S. 98. Wiesbaden 1889.

Systole eine mehr oder weniger kleine Extraktraktion angehängt war. Von vornherein war das Reiztempo so langsam gewählt, dass kompensatorische Pausen nicht eintraten, ja dass nicht einmal die Grössen der Hauptkontraktionen dadurch untermaximal wurden, dass kleine Extraktraktionen dazwischen eingeschaltet wurden. So war zu hoffen, dass der mit Extrasystolen verbundene Sauerstoffverbrauch sich rein zu dem der Hauptkontraktionen zuaddierte und zum Ausdruck kam. Natürlich war die Gesamtzahl der Erregungen in der Minute doppelt so gross, wenn jeder Systole eine Extrasystole angehängt war.

Tabelle IV.

Versuch Nr.	Perioden-dauer Minuten	Zahl der Kontraktionen	O ₂ mm	Prozentuale Steigerung des O ₂ -Verbrauchs	Bemerkung
110 {	43	1080	23	—	—
	43	1000 + 1000 E. S.	37	+ 60 %	Fig. 2 b
107 {	41	955	26	—	—
	36	920 + 920 E. S.	35	+ 45 %	Fig. 2 c
	37	900	25	—	—
105 {	22	620	22	—	—
	22	620 + 620 E. S.	27	+ 23 %	Fig. 2 d
	22	620	22	—	—
125 {	30	750	18	—	—
	30	750 + 750 E. S.	20	+ 20 %	zwischen Fig. 2 d u. 2 e
	30	750	14	—	—
109 {	30	800	22	—	—
	30	800 + 800 E. S.	23	+ 5 %	etwa wie Fig. 2 e
106 {	35	900	29	—	—
	35	913 + 900 E. S.	29	+ 3,5 %	Fig. 2 e
	35	900	27	—	—

Tabelle IVa.

Versuch Nr.	Perioden-dauer Minuten	Zahl der Kon-traktionen	O ₂ mm	Prozentuale Steigerung des O ₂ -Verbrauchs	Bemerkung
139 {	45	1125	25	—	Doppelreiz
	45	1100	30	0 %	Einfacher Reiz
	45	1100	30	—	Doppelreiz
140 {	60	1500	39	+ 2 %	Einfacher Reiz
	60	1500	40		Doppelreiz

Die Figur 2 zeigt oben (a) eine Normalperiode, darunter die Perioden mit Extrasystole aus den Versuchen Nr. 110, 107, 105, 106 (Tab. IV). Ich liess den Extrareiz also in verschiedenen Versuchen immer näher an den Kurvengipfel heranrücken, so dass im letzten Versuch Nr. 106 der Gipfel der Systole nur mehr zu einem Plateau verbreitert wird (Fig. 2e). Die Kurven sind von links nach rechts zu lesen; die Kontraktionen sind von oben nach unten gerichtet¹⁾.

Fig. 2.

Ein Vergleich der Figur mit dem vorletzten Stab in Tab. IV zeigt folgendes: Je mehr die Extrakontraktion an den Gipfel der Hauptkontraktion heranrückt, je mehr also der mechanische Effekt des Extrareizes abnimmt, um so geringer ist auch die prozentuale Stoffwechselsteigerung durch Extrasystolen. Wird der mechanische Effekt unmerklich (Nr. 106), so liegt auch die Stoffwechselerhöhung schon in der Fehlergrenze. Als dann haben wir bei der doppelten Zahl von Erregungen des Herzens

merklich denselben Sauerstoffverbrauch wie bei der einfachen Zahl von Erregungen. Damit ist die oben berührte Frage nach einer selbständigen Bedeutung der Anzahl der Erregungen für den Stoffwechsel erledigt (S. 544). Ihr Einfluss konnte in diesen Versuchen getrennt werden von dem der Leistung.

Schenck und Bradt²⁾ haben die Wärmebildung bei Doppelzuckungen am Skelettmuskel untersucht. Sie fanden, dass die Wärmebildung um so geringer wird, je früher der zweite Reiz einsetzt, je mehr die Doppelzuckung verschmolzen ist. Dieser wesentliche Punkt ihrer Arbeit ist von Blix³⁾ bestätigt worden. Die Versuche über die Extrasystole stehen damit in Übereinstimmung.

1) Vgl. II. Mitteilung, l. c. S. 146.

2) Pflüger's Arch. Bd. 55 S. 143. 1893.

3) Blix, Skandin. Arch. Bd. 12 S. 117. 1901.

Ob, wie Schenck und Bradt angeben, die Wärmebildung bei Reizen am aufsteigenden Schenkel wieder mehr Wärme geben, war am Herzen wegen des langen Refraktärstadiums nicht nachzuprüfen. — Es folgt aus diesen Versuchen mit Extrasystolen eigentlich von selbst, dass bei weiterem Vorrücken des Extrareizes in das Refraktärstadium hinein ebenfalls keine nachweisbare Erhöhung des O_2 -Verbrauchs eingetreten wäre. Ich habe mich hiervon auch in zwei besonderen Versuch überzeugt¹⁾, und es lässt sich danach der Satz aussprechen, dass im Refraktärstadium auch der Stoffwechsel des Herzens unerregbar ist (Tab. IV a). Besser wird die Tatsache wohl so formuliert, dass mechanisch unwirksame Reize von keinem nachweisbaren Stoffverbrauch begleitet sind. Es ist ja für die unterschwelligsten Reize von v. Kries und Metzner²⁾ und anderen gezeigt worden, dass, so lange keine Kontraktion sichtbar ist, auch keine Wärmebildung nachweisbar wird.

III. Die Temperatur.

Folgende Tatsachen sind für die Beurteilung der hier angeführten Versuche wichtig.

Die spontane Schlagfolge wird um so langsamer, je tiefer die Temperatur ist. Diese Abhängigkeit folgt im ganzen der sogenannten R. G. T.-Regel (van t' Hoff's Regel); der Temperaturkoeffizient³⁾ wird aber bei den tiefsten Temperaturen sehr hoch, bis über acht, bei den höchsten niedriger als zwei gefunden⁴⁾. Die Systole und die Diastole erfolgen um so träger, je tiefer die Temperatur ist, und dabei wird die refraktäre Phase verlängert⁵⁾. Um also bei tieferen Temperaturen noch maximale Kontraktionen zu erhalten, wird man das Reiztempo verlangsamen müssen und umgekehrt bei höherer Temperatur. Daraus ergibt sich einmal, dass das spontan schlagende Herz in der Zeiteinheit um so weniger Arbeit leistet, je mehr es ceteris paribus abgekühlt wird. Ferner folgt, dass auch bei der Methode der künstlichen Schlagfolge ein

1) Das myothermische Analogon sind die Versuche Nawalichin's-Pflüger's Arch. Bd. 4 S. 293.

2) v. Kries und Metzner, Arch. f. Physiol. 1893.

3) Unter Temperaturkoeffizient wird hier überall das Verhältnis $R_{t+10}:R_t$ verstanden, wenn R die bei t° und bei $t+10^\circ$ gemessene Grösse ist.

4) Snyders, Arch. f. Physiol. 1907 S. 118.

5) Burdon-Sanderson and Page, Journ. of Physiol. vol. 2 p. 401.

um so kleinerer Arbeitseffekt zu erzielen sein wird, je tiefer die Temperatur ist.

Trotzdem lassen sich Fälle denken, in denen die Minutenarbeit bei verschiedenen Temperaturen gleich gross bleibt. Am einfachsten ist dieser Fall wenigstens mit Annäherung durchführbar, wenn wir eine relativ langsame Schlagfolge wählen, so dass alle Kontraktionen sowohl bei höherer wie bei tieferer Temperatur trotz gleichbleibender Frequenz maximale Höhe haben.

So ergaben sich zwei Fälle für die Untersuchung der Temperaturwirkungen:

1. Variation der Temperatur ohne gleichzeitige Änderung der Minutenarbeit (optimale Kontraktionen bei konstanter und relativ langsamer Frequenz);
2. Variation der Temperatur mit entsprechendem Steigen und Fallen der Minutenarbeit (Frequenz nach der R. G. T.-Regel variiert).

Die Frage lautet nun: 1. Wie ändert sich der Sauerstoffverbrauch bei verschiedener Temperatur? 2. Hält in einem oder in beiden Fällen der Sauerstoffverbrauch mit der Arbeit gleichen Schritt, oder ändert er sich nach einem anderen Gesetz wie die Arbeit? Einfacher könnte man so formulieren: Haben Arbeit und Sauerstoffverbrauch denselben Temperaturkoeffizienten oder nicht?

Tabelle Va.
Mit gleichbleibender Frequenz.

Versuch Nr.	Temperatur ° C.	O ₂ mm	Arbeit gcm	Dauer der Perioden Min.	Zahl der Kontrak- tionen
93	6,5	13	4500	75	1000
	24,0	30,5	5800	75	985
95	8,0	12	540	64	1000
	18,0	22	510	58	1000
	7,5	18	510	57	1000
96	29,0	45	880	31	1000
	19,0	32	830	30	1000
	29,0	42	820	29	1000
138	20,0	32	3000	15	660
	30,2	52	2500	15	660
	20,0	23	2300	15	680
149	19,0	38	3200	18	600
	32,0	55	2900	19	600
	18,5	41	3400	20	600

Tabelle V b.
Mit Variation der Frequenz.

Versuch Nr.	Tem- peratur ° C.	O ₂ mm	Arbeit gcm	Dauer der Perioden Min.	Zahl der Kon- traktionen	Frequenz
99	20,0	28	2150	25	800	32
	6,0	17	1500	60	800	13
101	9,0	14	3100	34	710	21
	22,7	47	5300	34	1310	39
	8,0	19	2500	34	600	18
102	21,0	38	3900	20	800	40
	32,0	54	3800	20	1400	70
	20,0	34	3000	21	800	38
129	27,2	68	3600	15,5	900	60
	7,5	14	1200	15	320	20
130	8,0	23	2100	42	1000	25
	20,0	33	2100	21	1000	50
131	26,0	60	3750	12,5	1000	80
	12,0	42	3540	50	1000	20
132	20,0	19	1470	15	1280	85
	12,0	16	1420	30	1020	34
	20,2	21	1460	15	900	60
133	20,6	38	2700	14	900	60
	10,2	22,5	1700	30	800	27
	20,6	30,5	2300	15	900	60
134	20,9	49	3850	20	1200	60
	31,8	33	1400	10	1100	110
	21,1	43	2400	20	1200	60
136	20,8	36,5	3100	20	1200	60
	31,2	44	2700	10	1200	120
	20,0	28,5	2600	20	1200	60

Allein das Wort Temperaturkoeffizient hat hier nicht den in der Thermochemie üblichen Sinn, da wir es nicht mit einem sich selbst überlassenen Vorgang zu tun haben; denn durch die Häufigkeit der Induktionsreize ist der Stoffwechsel und die Arbeit von vornherein willkürlich bestimmt. Von Bedeutung ist, ob sich das Verhältnis zwischen Arbeit und Sauerstoffverbrauch ändert.

Die Versuche der Tabelle Va zeigten zunächst, dass bei der Erwärmung der Sauerstoffverbrauch anstieg, auch wenn die Arbeit gleich blieb. Der Anstieg war immerhin nicht bedeutend; er blieb weit hinter dem zurück, was man nach der R. G. T.-Regel erwarten müsste. Zieht man (entsprechend den Ergebnissen von Abschnitt I dieser Arbeit) noch einen Grundsatz von 5—10 %, welcher den Temperaturkoeffizienten 2,5 haben möge, ab, so sind die Zunahmen für 10° Erwärmung noch kleiner. Trotz-

dem ist eine regelmässige Abnahme des Quotienten Arbeit: Sauerstoffverbrauch nachweisbar. Es war die Frage, ob diese Tatsache bestehen blieb, wenn man dem Herzen durch eine beschleunigte Reizfrequenz Gelegenheit gab, bei der Erwärmung auch die Arbeit zu vermehren (Fall 2).

Die Tabelle Vb zeigt, dass auch dies der Fall war. Auch hier stieg ausnahmslos der O_2 -Verbrauch stärker an als die Arbeit. Die Versuche wurden wie in Abschnitt II so angeordnet, dass bald die Zahl der Kontraktionen pro Periode, bald die Dauer der Periode konstant war.

Die Resultate werden übersichtlich, wenn man den Quotienten Arbeit bei $t + 10^\circ$: Arbeit bei t° bildet und die entsprechenden Quotienten des O_2 -Verbrauches daneben setzt ($S_{t+10}:S_t$). Tabelle VI zeigt, dass diese „Temperaturkoeffizienten“ der Arbeit stets kleiner sind als die des Sauerstoffs. Endlich können wir den Quotienten aus diesen Zahlen des 2. und 3. Stabes bilden und erhalten so

$$\frac{A_{t+10}}{A_t} : \frac{S_{t+10}}{S_t} = \frac{A_{t+10}}{S_{t+10}} : \frac{A_t}{S_t},$$

d. h. wir erhalten den Temperaturkoeffizienten des Verhältnisses Arbeit:Sauerstoffverbrauch. Derselbe ist überall kleiner als 1, mit andern Worten, der Quotient Arbeit: O_2 -Verbrauch nimmt bei der Erwärmung ab. Wir dürfen unter gewissen Voraussetzungen annehmen, dass mit der Erwärmung der Wirkungsgrad in diesen Versuchen abgenommen hat. Beide Versuchsreihen zeigen hierin gute Übereinstimmung. Immerhin ist die Abnahme des Quotienten in einigen Versuchen (99, 132, 133) sehr gering, und sie beträgt im Durchschnitt nur 26,5 % für 10° Temperaturerhöhung. Eine Verallgemeinerung des Resultates für jede Form der Kontraktion ist schwerlich gerechtfertigt.

Fick hat gefunden, dass die bei der Muskelzuckung gebildete Wärme bei höherer Temperatur einen grösseren Ausschlag des Galvanometers bewirkte¹⁾, und er bemerkte dazu²⁾: „Erhöhung der Temperatur steigert also im allgemeinen, wie zu erwarten war, unter sonst gleichen Umständen den chemischen Prozess im Muskel.“ Immerhin liess, wie mir scheint, der Versuch von Fick noch keine einheitliche Deutung zu. Sein Befund konnte dadurch zustande

1) Bestätigt von Schenck, Pflügers Archiv 57, S. 572. 1894.

2) l. c. S. 293 (Myothermische Untersuchungen).

kommen, dass bei höherer Temperatur pro Kontraktion eine grössere Zahl von Molekülen in derselben Zeit in Reaktion trat. Er konnte aber auch dadurch erklärt werden, dass bei jeder Kontraktion die gleiche Zahl von Molekülen, aber bei höherer Temperatur in kürzerer Zeit verbrannt wurde. Alsdann würde zwar dieselbe Wärmemenge entwickelt¹⁾, aber in kürzerer Zeit; die Temperatur des Präparates muss alsdann um einen höheren Betrag steigen, weil der Verlust an die Umgebung nur allmählich erfolgt. Eine plötzliche Wärmebildung erhöht die Temperatur des Präparates mehr wie eine allmähliche. A. V. Hill²⁾ hat die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass die Wärmebildung unter gewissen Umständen sehr träge erfolgen kann.

Tabelle VI.

Versuch Nr.	$\frac{At+10}{At}$	$\frac{St+10}{St}$	$\frac{At+10}{St+10} : \frac{At}{St}$
93	1,3	1,6	0,81
95	1,0	1,5	0,67
96	1,0	1,4	0,71
138	1,0	1,9	0,53
149	0,9	1,4	0,64
99	2,4	2,8	0,86
101	1,4	2,0	0,70
102	1,0	1,4	0,71
129	1,7	2,2	0,77
130	1,7	2,4	0,71
131	3,0	4,1	0,73
132	2,6	3,1	0,84
133	2,8	2,9	0,96
134	0,9	1,4	0,64
136	2,0	2,7	0,74

Die vorstehenden Versuche zeigen nun ob, und in welchem Masse das erstgenannte Moment, die Vermehrung des pro Kontraktion verbrauchten O₂-Moleküle zur Erklärung herangezogen werden darf. Eine solche Vermehrung findet unzweifelhaft statt.

Anscheinend hat Fick nur hieran gedacht. Er hielt die Tatsache aber wohl für selbstverständlicher, als sie in Wahrheit ist. Bei unserer Unkenntnis über den Auslösungsmechanismus der an die Kontraktion geknüpften Reaktionen ist die thermochemische Be-

1) Von der Abhängigkeit der Reaktionswärme von der absoluten Temperatur möge hier abgesehen werden.

2) Journal of Physiology vol 42 p. 1. 1911.

trachtung keineswegs gerechtfertigt. Man kann den arbeitenden Muskel nicht einfach als chemisches System betrachten, das sich mit einer von der Temperatur abhängigen Geschwindigkeit seinem Gleichgewicht nähert. Auch bleiben die Temperaturkoeffizienten des O_2 -Verbrauchs bei gleichbleibender Reizfrequenz beträchtlich hinter den sonst bekannten (2—3 für 10°) zurück, ein Hinweis, dass die Dinge nicht einfach liegen. So schreibt auch O. Frank in seinem Referat¹⁾ über Fick's Versuch:

„Die Steigerung der Wärmebildung durch die Erhöhung der Temperatur ist eigentlich nicht sehr beträchtlich. Sie beträgt nach meiner Berechnung für ein Intervall von 10° bis über 27° für die isotonischen Zuckungen höchstens 60%, für die isometrischen noch weniger.“ Dies ergäbe einen Temperaturkoeffizienten von ca. 1,4 (für 10° Änderung). Dieser Wert stimmt überein mit den Zahlen unserer Versuche mit gleichbleibender Frequenz (3. Stab in Tab. VI Vers. 93—138). Diese Zahlen sagen aber nichts aus über die Reaktionsgeschwindigkeit, da bei dem oscillatorischen Charakter der Vorgänge die Zahl der pro Zeiteilchen umgesetzten Moleküle vielleicht schwankt, jedenfalls nicht berechenbar ist. In jedem Falle würde aber der „Temperaturkoeffizient“ der Oxydation als auffallend niedrig zu bezeichnen sein, niedriger als er bei fast allen darauf untersuchten biologischen Vorgängen gefunden wurde²⁾, niedriger vor allem auch, als die Koeffizienten, welche ich an denselben Herzen für den Ruheverbrauch festgestellt habe. (Zwischen 2 und 3, vgl. S. 542.)

In dieser Verschiedenheit der Koeffizienten des Ruheverbrauchs und des Arbeitsverbrauchs (bei gleichbleibender Frequenz) wird man einen Hinweis darauf erblicken müssen, dass der Eintritt der Verbrennungen im arbeitenden Muskel an Bedingungen geknüpft ist, die prinzipiell abweichen von denen, die für alle anderen Zellen, ja für den ruhenden Muskel selbst maassgebend sind.

Niedrige Temperaturkoeffizienten von etwa 1,5 kommen vor bei Reaktionen im heterogenen System; nach Nernst dann, wenn die Reaktionsgeschwindigkeit von der Diffusionsgeschwindigkeit abhängig³⁾ ist. Da die Diffusion in viel geringerem Maasse von der Temperatur beeinflusst wird, als der Zerfall der

1) *Ergebn. d. Physiol.* 1904 S. 469.

2) Vgl. die Zusammenstellung in Oppenheimer's *Handb. d. Bioch.* Bd. 1.

3) Nernst, *Ztschr. f. physikal. Chemie* 47, 56. 1904.

Moleküle, findet man bei solchen Reaktionen niedrige Temperaturkoeffizienten der Reaktionsgeschwindigkeit¹⁾.

Fick bemerkt weiterhin: „Der grösseren Wärmeentwicklung entspricht keineswegs etwa eine grössere Arbeitsleistung. Die Zuckungshöhen waren beim kalten Muskel ebenso gross wie beim warmen“²⁾. Aus neuerer Zeit liegen Untersuchungen von Bernstein³⁾ und von Fröhlich⁴⁾ darüber vor, ob die Zuckungshöhe bei der Erwärmung zu- oder abnimmt. Beide Autoren fanden in der Regel etwa bei Zimmertemperatur ein Minimum. Trotzdem gelangen sie zu entgegengesetzten Schlussfolgerungen. Eine dynamische Bearbeitung der Frage für das Herz liegt bisher nicht vor; ihre Beziehung zu den Versuchen dieses Abschnittes kann daher nicht erörtert werden.

Da aber Bernstein Anschauungen vertritt, welche scheinbar mit den Ergebnissen dieses Abschnittes übereinstimmen, muss auf die erwähnte Publikation kurz eingegangen werden. Gestützt auf Fick nimmt Bernstein an, dass die Änderung der Gesamtenergie U mit steigender Temperatur T zunimmt. Da nun die Arbeit F zugleich abnimmt, wie Bernstein festgestellt hat, so scheint eine einfache Betrachtung der Gleichung

$$F = U + T \frac{dF}{dT}$$

a fortiori zu lehren, dass der Temperaturkoeffizient der maximalen Arbeit ein negatives Vorzeichen haben muss. Allein, wie Bernstein selbst hervorhebt, ist die Gleichung nur gültig, wenn man die freie Energie, d. h. die maximale Arbeit F , kennt. Wir messen aber in Wirklichkeit einen — vielleicht nur kleinen — Bruchteil der maximalen Arbeit. Angenommen, wir erhielten bei hoher Temperatur einen kleinen, bei tiefer einen grossen Bruchteil von F , so würden wir über das wahre thermodynamische Verhalten des Muskels völlig getäuscht werden. Eine solche Möglichkeit ist nicht von der Hand

1) Vgl. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1911. S. 498.

2) l. c. S. 293. Auf die den Fick'schen entgegengesetzten Ergebnisse von A. V. Hill Journ. of Physiol. vol. 42 p. 23. 1911) kann nicht eingegangen werden, weil dort nähere Angaben über die Wärmebildung bei verschiedenen Temperaturen fehlen.

3) Bernstein, Pflüger's Archiv 122, S. 129; 124, S. 462.

4) Fröhlich, Pflüger's Archiv 123, S. 696. Zeitschr. f. allg. Phys. 7, S. 461.

zu weisen. Ähnliche Bedenken hat eine Vergleichung der Grösse U im Sinne obiger Gleichung mit der aus dem Sauerstoffverbrauch erschlossenen oder sonst wie bestimmten Energieproduktion. Denn es könnte Teil der chemischen Prozesse einem anderen als dem direkt Arbeit liefernden Mechanismus angehören. (Grundumsatz.)

Somit glaube ich Bernstein nur so weit folgen zu können, als er annimmt, dass der „Nützlichkeitskoeffizient“, d. h. das technisch realisierte Verhältnis Arbeit: Gesamtenergieänderung, mit steigender Temperatur abnimmt. Für die Betrachtung der Ökonomie des Herzmuskels als Motors im Kreislauf ist diese Betrachtungsweise auch die allein maassgebende, und wir dürfen behaupten, dass bei auxotonischen Zusammenziehungen unter Anfangsdrucken von 3—6 mm Hg der Herzmuskel in der Wärme unökonomischer arbeitet als in der Kälte. Über die thermodynamische Beschaffenheit des Muskels sagen dagegen die Versuche nichts aus.

Schluss.

1. Der Ruhestoffwechsel des Froschventrikels beträgt bei 20° C, 0,065—0,164 ccm O₂ pro Gramm und Stunde. Bei höheren und tieferen Temperaturen ändert sich derselbe um Beträge, die etwa der R. G. T.-Regel entsprechen, d. h. er steigt auf das zwei- bis dreifache bei Erwärmung um 10°.

2. Bei einer mittleren Herztätigkeit von etwa 30 Schlägen pro Minute und einem Anfangsdruck von 3—5 mm Hg beträgt der Ruhestoffwechsel 4—12 % des Arbeitsstoffwechsels.

3. Mit zunehmender Schlagfrequenz (15—40) nimmt der Sauerstoffverbrauch zunächst in der Zeiteinheit zu. Solange dabei das Schlagvolumen und damit die Arbeit einer Systole nicht wesentlich kleiner werden, geht die Oxydationssteigerung der Frequenzsteigerung einigermaassen parallel.

4. Wenn die Frequenz so hoch wird (40—80), dass sie von einer starken Abnahme von Schlagvolumen und Arbeit der einzelnen Kontraktion begleitet ist, dann hat auch die Oxydationssteigerung ihre Grenze erreicht. Es findet sich hier ein Bereich, innerhalb dessen Änderungen der Frequenz von keinen wesentlichen Änderungen der Oxydationsgrösse pro Minute begleitet sind.

5. Bei sehr frequenter Reizung des Herzens (80—225) nimmt der O₂-Verbrauch pro Zeiteinheit wieder um mässige Beträge ab. Die Deutung dieses Befundes begegnet Schwierigkeiten.

6. Die Einschiebung von Extrasystolen ohne kompensatorische Pause erhöht den O_2 -Verbrauch. Diese Erhöhung ist um so grösser, je grösser der mechanische Effekt der Extrasystole ist; sie wird unmerklich, wenn der mechanische Effekt unmerklich wird.

7. Über die Beziehung zwischen Reiz und chemischer Funktion lässt sich zusammenfassend sagen, dass nicht die Zahl der Erregungen für die Grösse des Sauerstoffverbrauchs maassgebend ist, sondern dass derselbe nahe Beziehungen zum mechanischen Effekt besitzt. Nur bei sehr hohen, ausserhalb der physiologischen Breite liegenden Frequenzen ist der Stoffwechsel unverhältnismässig hoch gegenüber dem mechanischen Effekt.

8. Die Erhöhung der Temperatur bewirkt eine Erhöhung des Arbeitsstoffwechsels sowohl bei gleichbleibender als bei mit der Temperatur steigender Schlagfrequenz. Im zweiten Falle beträgt die Zunahme aber bedeutend mehr, entsprechend der hierbei stattfindenden Zunahme der Minutenarbeit.

9. Bei gleichbleibender Frequenz und Erwärmung nimmt der Stoffwechsel zu, ohne dass die Arbeit zunimmt. Auch im zweiten Fall mit steigender Frequenz nimmt die Oxydation in höherem Maasse zu wie die Arbeit. Also ist in beiden Fällen Temperaturerhöhung gleichbedeutend mit Abnahme des Quotienten Arbeit : O_2 -Verbrauch, und zwar gilt dies für den Temperaturbereich von $5-30^\circ C$. Die Temperaturkoeffizienten des Verhältnisses Arbeit : Sauerstoffverbrauch werden somit stets kleiner als 1, im Durchschnitt = 0,74 gefunden.

10. Bei gleichbleibender Arbeit ist der Temperaturkoeffizient der Oxydation = 1,6, im Durchschnitt wesentlich kleiner als die van't Hoff'sche Zahl.

Es wurde im einzelnen bereits darauf hingewiesen, dass einige wesentliche Punkte mit den myothermischen Ergebnissen im Einklang stehen. Eine solche Übereinstimmung besteht für die Wirkung höherer Anfangsbelastung¹⁾, für die Wirkung verschiedener Frequenzen und der Doppelzuckung und für die der Temperatur, ferner am Warmblüterherz für die Anfangsbelastung und den Vergleich isometrischer und isotonischer Zuckungen²⁾. Endlich ist auch der aus dem Stoffwechsel berechnete Wirkungsgrad beim Säuger wie beim Froschherzen von ähnlicher Grössenordnung wie der von Fick ge-

fundene¹⁾²⁾). Sollte es sich auch weiterhin bestätigen, dass die Messung der Oxydationen ein Spiegelbild der myothermischen Messungen liefert, so folgt daraus noch nicht, dass bei den letzteren nur Oxydationswärme zur Beobachtung kam, was ja in mancher Hinsicht sogar unwahrscheinlich ist. Dagegen darf jetzt schon behauptet werden, dass die energetische Betrachtungsweise, welche die Stoffwechsel- und die Wärmemessungen verbindet, bisher nur Übereinstimmung zwischen Herz- und Skelettmuskel erkennen lässt.

Sauerstoffverbrauch und Wärmebildung dürften somit unter gewöhnlichen Umständen einigermassen parallel gehen. Anders vielleicht bei der künstlichen Anoxybiose. Wir besitzen aber in den sogenannten Ermüdungserscheinungen offenbar ein ziemlich sicheres Kriterium dafür, ob Anoxybiose stattfindet. Sobald teilweiser oder völliger Sauerstoffmangel vorliegt, sehen wir die Arbeitsfähigkeit nach einiger Zeit sinken, und die Sauerstoffmessung hört vielleicht auf, ein Maassstab für die Wärmebildung zu sein. Bei intaktem Oxydationsvermögen aber stellt sich der Zusammenhang zwischen der Oxydation und den mechanischen und anderen Bedingungen, wie Frequenz, Temperatur usw., als ein weit engerer dar, als man nach den Tatsachen der Anoxybiose hätte erwarten können.

Die Analogien zwischen Atmung und Wärmebildung stützen ohne Zweifel die energetische Verwertung von Sauerstoffzahlen auch am isolierten Organ. Trotzdem sind die vorliegenden Resultate nicht zu thermodynamischen Erwägungen herangezogen worden; dies gilt besonders für die Temperaturversuche. Es liegt dies daran, dass die Gleichungen der Thermodynamik nur da anwendbar sind, wo ein System maximale Arbeit liefert, d. h. wo wir es mit reversibeln Vorgängen zu tun haben. Unser System aber liefert nur einen Bruchteil der unbekannten maximalen Arbeit.

Die Übereinstimmung zwischen Gaswechseluntersuchungen und myothermischen Beobachtungen macht weiterhin wahrscheinlich, dass in den letzteren nicht etwa Dinge beobachtet wurden, die bloss für den Moment der Einzelzuckung gelten. Es wäre ja nicht undenkbar, dass z. B. die Unterschiede der Wärmebildung bei hoher und geringer Belastung und ebenso die anderen Erscheinungen im Gesamtumsatz des Muskels, der ja dem Thermoelement entgeht, verschwänden, oder

1) Vgl. I. Mitteilung, l. c.

2) Rohde, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 68 S. 401.

dass bei stationären Zuständen ein Ausgleich solcher Unterschiede im Gesamthaushalt stattfindet. Dagegen lässt sich nunmehr sagen, dass in den stationären Gaswechselversuchen von 10—60 Minuten Dauer von solchen Ausgleichvorrichtungen nichts zu bemerken war, und dass sie sich in dieser Hinsicht prinzipiell von den myothermischen Versuchen nicht unterscheiden. Vielmehr müssen wir auf Grund der vorstehenden Versuche annehmen, dass das Thermoelement ein in den allgemeinen Zügen zutreffendes Bild auch des Gesamtstoffwechsels im Muskel ergeben hat. Dieser Satz behält seine Richtigkeit unabhängig davon, ob die beobachtete Wärme Oxydationswärme ist oder ob sie aus einer anderen, durch Oxydation gelieferten Energieform entsteht.