Über den Einfluß der nicht erregenden Dauerdurchströmung auf den Permeabilitätszustand von Froschmuskeln.

Von
Herrmann Weiss.

(Aus den physiologischen Instituten der Universität Frankfurt.)

(Ausgeführt mit Unterstützung der Manfred Bernhard Schiff-Stiftung.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Dezember 1921.)

Aus einer Reihe kürzlich veröffentlichter Untersuchungen geht hervor, daß es bei der Muskeltätigkeit zu einem stark vermehrten Austritt von Phosphorsäure aus dem Muskelinnern kommt¹⁾. Diese Steigerung der Phosphorsäureausscheidung ist allem Anschein nach bedingt oder jedenfalls mitbedingt durch eine Vermehrung der Durchlässigkeit von Muskelfasergrenzschichten, die während der Muskelruhe nur äußerst geringe Phosphorsäuremengen durchlassen. Wird der Muskel nicht bis zur stärkeren Ermüdung gereizt, so verschwindet die vermehrte Phosphorsäureausscheidung bald wieder, d. h. der in der Ruhe vorhandene Zustand geringer Permeabilität wird rasch wiederhergestellt.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn die Reizung bis zur stärksten Ermüdung erfolgte. Unter diesen Umständen bleibt die vermehrte Phosphorsäureausscheidung solange bestehen, wie die Ermüdung andauert und parallel mit der Wiederkehr der Erregbarkeit nimmt sie ab. Allem Anschein nach wird die Ermüdung zu einem wesentlichen Teil durch längeres Andauern des durch die Tätigkeit hervorgerufenen Zustandes vermehrter Permeabilität und einer damit verbundenen verminderten Alterationsfähigkeit von Grenzschichten verursacht. Nach den entwickelten Vorstellungen beruht also die Verminderung der Erregbarkeit während der Ermüdung zum großen Teil auf einer gesteigerten Durchlässigkeit von Muskelfasergrenzschichten.

Ebenso konnte auch der in isotonischer Rohrzuckerlösung eintretende Erregbarkeitsverlust auf das Auftreten abnormer Durchlässigkeit von membranartigen Muskelfasergrenzschichten zurückgeführt werden. Mit der Wiederkehr der Erregbarkeit nach dem Zurückbringen von Rohrzuckermuskeln in Ringerlösung wird ähnlich wie bei der Er-

¹⁾ Embden u. Adler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **118**, 1. 1922.

holung eines ermüdeten Muskels der Zustand vermehrter Durchlässigkeit wieder beseitigt.

Auch die allmählich beim Aufbewahren des ruhenden Froschmuskels in sauerstoffversorgter Ringerlösung auftretende Erregbarkeitsminderung entspricht einer Steigerung der an Hand der Phosphorsäureausscheidung beurteilten Permeabilität.

In weiteren Untersuchungen konnte dargetan werden, daß es bei den eben geschilderten, verschieden verursachten Zuständen gesteigerter Durchlässigkeit nicht nur zu einem vermehrten Austritt von Phosphorsäure, sondern auch zu einem beschleunigten Eintritt von Kaliumionen kommt, wobei sich bis zu einem gewissen Grade als Maß der Eintrittsgeschwindigkeit des Kaliums der Zeitpunkt des Auftretens völliger Unerregbarkeit des Muskels auf einen bestimmten Reiz verwenden ließ¹⁾.

In ihrer Gesamtheit sprechen die eben erwähnten Untersuchungen dafür, daß für die Erregbarkeit des Muskels dem Permeabilitätszustand von Grenzschichten eine entscheidende Bedeutung zukommt. Bis zu einem gewissen Grade ist die Muskelerregbarkeit eine um so bessere, je geringer die Durchlässigkeit der Grenzschichten ist.

In der nachstehenden und einer später erscheinenden Arbeit habe ich nun untersucht, ob sich durch den Einfluß elektrischer Ströme, die keinerlei mechanische Kontraktionserscheinungen hervorrufen, Permeabilitätsänderungen nachweisen lassen. In der vorliegenden Arbeit habe ich zunächst die Einwirkung der Durchströmung mit konstantem Strom geprüft.

I. Teil.

Methodik:

Zu den Versuchen wurden Froschmuskeln, teils die Gastrocnemien, teils die im allgemeinen geeigneteren Semimembranosi von *Rana esculenta* verwandt. Zu besonderen ergänzenden Versuchen dienten Sartorien. Für die Ausführung der Versuche war es notwendig, daß die Muskeln ähnlich, wie von Embden und Mitarbeitern beschrieben, dauernd in Flüssigkeit gehalten wurden. Fortwährende gute Sauerstoffversorgung gewährleistete eine längere Ausdehnung der Versuche.

Der Muskel war an 2 Glashaken aufgehängt, von denen der obere (Abb. 1 o) mit einem Schreibhebel verbunden war, während der untere (u) mit dem Stativ in fester Verbindung stand. Bei Verwendung des Gastrocnemius wurde die Achillessehne zur Befestigung des unteren Glashakens durchbohrt, während der obere direkt in der Muskelsubstanz befestigt wurde. Bei Verwendung des Semimembranosus mußten beide Haken im Muskel selbst angebracht werden. Umgeben waren Muskel und Aufhängeapparat von einem cylindrischen Glasrohr (150 mm Länge, 16,2 mm innerer Durchmesser), das auf der einen Seite (oben) mit einem engeren, U-förmig gebogenen (R_1), auf der anderen Seite (unten) mit einem rechtwinklig gebogenen Glasrohr von geringem Durchmesser (R_2) kommunizierte. Haupt- und

¹⁾ Hans Vogel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **118**, 50. 1922.

Nebenröhren waren während des Versuchs mit Flüssigkeit gefüllt. In die beiden Nebenröhren tauchten oben Platinelektroden ein (E_1 u. E_2). Die große Entfernung

Abb. 1.

der Elektroden vom Muskel war nötig, um die an ihnen ausgeschiedenen elektrolytischen Produkte mit Sicherheit vom Muskel fern zu halten, wo sie die membranartigen

Grenzschichten beeinflusst hätten.

In Blindversuchen mit Methylrot zum Nachweis saurer Reaktion und Phenolphthalein zum Nachweis alkalischer Reaktion wurde festgestellt, daß die Fortwanderung der OH-Ionen von der Kathode in der Richtung auf die Anode und der H-Ionen von der Anode in der Richtung auf die Kathode in der für die Versuche in Betracht kommenden Zeit von $\frac{3}{4}$ —1 Stunde noch nicht zu einer Reaktionsveränderung in der Umgebung des Muskels führte. Um ganz sicher zu sein, wurde der Strom während der Durchströmung alle 10 Minuten gewendet, indem mit Hilfe eines Schieberheostaten aus- und eingeschlichen wurde, um jeden Einzelreiz zu vermeiden. Zuckungen traten beim Ein- oder Ausschleichen nicht auf.

Versuche, bei denen Flimmern des Muskels zur Beobachtung gelangte, wurden verworfen. Der Strom wurde unmittelbar aus der Gleichstromleitung mit 120 Volt Spannung entnommen. Bei dieser Anordnung trafen Stromschleifen den Muskel, die stark genug waren, bei plötzlicher Öffnung oder Schließung des Stromes deutliche Kontraktionen hervorzurufen, die auf einem Kymographion registriert wurden. Die

Einzelreize erfolgten, falls ein Kontrollmuskel im Versuch war, bei diesem sowie bei dem Versuchsmuskel gleichzeitig. Bei gleichzeitiger Reizung waren die Muskeln nebeneinander geschaltet. Die Stromstärke, die durch ein Milliampèremeter gemessen wurde, betrug 1,5—3,5 Milliampère.

Im einzelnen gestalteten sich die Versuche folgendermaßen: Nach möglichst sorgfältiger, schonender Präparation des Muskels wurde er in der oben beschriebenen Weise aufgehängt, das Versuchsgefäß mit 30 ccm Ringerlösung (0,6% NaCl, 0,02% KCl, 0,03% CaCl_2 , in den späteren Versuchen 0,01% und 0,02% NaHCO_3) gefüllt und alsbald mit der Sauerstoffdurchleitung in langsamem Strom begonnen.

Wie bereits erwähnt, scheidet der Muskel zunächst unter Einwirkung des Präparationsreizes merkliche Phosphorsäuremengen aus. Nach mehrmaliger Auswaschung durch wiederholtes Wechseln der Ringerlösung läßt die Menge so nach, daß sie je nach Größe und Beschaffenheit des Muskels in den für die Versuche in Betracht kommenden Zeitabständen von $\frac{1}{2}$ —1 Stunde sich nicht nachweisen läßt.

Nachdem nun der Muskel z. B. während einer Stunde keine erkennbaren Phosphorsäuremengen an die umgebende Flüssigkeit abgegeben hatte, wurde er in der nächsten Stunde in der oben beschriebenen Weise durchströmt, sodann eine weitere Stunde zur Erholung in Ringerlösung gelassen.

Nach jeder Periode wurde die Ringerlösung gewechselt und in der von Emden¹⁾ beschriebenen Weise auf Phosphorsäure untersucht (3 ccm Flüssigkeit auf 1 ccm Reagens). Am Schlusse der Vor- und Hauptperiode sowie während des gesamten Verlaufs der Erholungsperiode wurde die Erregbarkeit des Muskels geprüft und zwar so, daß die bei der Reizung durch die Durchlässigkeitsänderung der Grenzschichten ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte nicht in die später auf Phosphorsäure untersuchte Ringerlösung traten.

In einer Reihe von Versuchen wurde der Muskel am Schlusse der Durchströmung in isotonische Kaliumsulfatlösung oder in Ringerlösung gebracht, in der unter Wahrung der Isotonie ein Teil des Kochsalzes durch Kaliumsulfat ersetzt war. Als Testobjekt wurde der unter denselben Bedingungen gehaltene, aber nicht durchströmte Muskel der anderen Extremität benutzt. Als relatives Maß des Permeabilitätszustandes beider Muskeln diene die bis zum Eintritt völliger Lähmung verstreichende Zeit. Hierbei wurde so selten wie möglich gereizt, um eine Beschleunigung des Lähmungseintritts durch Reizung zu vermeiden (s. Vogel a. a. O.). Bei Wiederholung der Versuche wurden gewöhnlich die Muskeln miteinander vertauscht, derart, daß der zuerst durchströmte Muskel als Kontrollmuskel diene und umgekehrt.

Es folgen nun Protokollauszüge verschiedener Versuche:

Versuch 13. 10. 3. 1921.

6^h 30' p. m. Gastrocnemius von *Rana esculenta* (großes Tier) präpariert, eingespannt, Apparat mit 30 ccm Ringerlösung gefüllt. O₂-Zufuhr.

Der Muskel ist gut erregbar. (11 mm Zuckungshöhe.)

bis 7^h 30' Ringerlösung öfter gewechselt. Während der Nacht O₂-Zufuhr.

11. 3. 1921.

9^h 25' a. m. Ringerlösung (R. L.) gewechselt. Auf Phosphorsäure untersucht (Phosphors.-Reaktion): Starke Trübung.

9^h 30' gut erregbar (10 mm). Bis 10^h 10' R. L. öfters gewechselt.

10^h 55' R. L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: negativ. Erregbarkeit 10 mm.

10^h 59' R. L. gewechselt.

11^h $\frac{3}{4}$ Std. Dauerstrom, 1,7 Mill.-Amp. Alle 10 Minuten Wendung des Stromes unter Verwendung des Schieberheostaten. Während der ganzen Zeit keine Kontraktionserscheinungen.

11^h 45' Dauerstrom ausgeschaltet. R. L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: deutlich positiv (geringe Trübung).

11^h 50' Die Zuckungszöhe hat abgenommen (7 mm).

11^h 55' R. L. gewechselt.

12^h 40' R. L. gewechselt. Phosphors.-Reakt. negativ.

12^h 45' p. m. Die Zuckungshöhe hat zugenommen (10 mm).

3^h 30' R. L. gewechselt. Bis 4^h 5' R. L. öfter gewechselt.

4^h 50' R. L. gewechselt. Phosphors.-Reakt. negativ.

4^h 55' R. L. gewechselt. Erregbarkeit 9,7 mm.

¹⁾ Näheres bei Emden und Adler a. a. O.

5^h $\frac{3}{4}$ Stde. Dauerstrom. 1,75 Mill.-Amp. Alle 10 Minuten Wendung des Stromes.
 5^h 45' Dauerstrom ausgeschaltet. R. L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: Trübung
 5^h 50' Die Zuckungshöhe hat abgenommen (6,5 mm).
 5^h 55' R. L. gewechselt.
 6^h 40' R. L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: negativ.
 6^h 45' Die Zuckungshöhe hat zugenommen (9,5 mm). Schluß des Versuchs.

Aus dem Versuch geht also hervor, daß der Gastrocnemius nach der $\frac{3}{4}$ stündigen Durchströmung eine vermehrte Phosphorsäureausscheidung sowie eine Abnahme der Erregbarkeit zeigte. Eine Wiederholung des Versuchs führte zu demselben Ergebnis.

Mit der Abnahme der Erregbarkeit war eine deutliche Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung verbunden: jedes Mal war nach der $\frac{3}{4}$ stündigen Durchströmungsperiode die Phosphorsäurereaktion in der Ringerlösung positiv, während sie in den vor- und nachgehenden Perioden ohne Durchströmung negativ ausfiel.

Die unter dem Einfluß der Durchströmung eingetretene Erregbarkeitsminderung war also mit vermehrter Phosphorsäureausscheidung verbunden. Sie verschwand parallel mit der raschen Wiederkehr der ursprünglichen Erregbarkeit.

Außer dem geschilderten Versuch wurden elf andere, gleichsinnig verlaufene an Gastrocnemien angestellt. Nur ließ sich z. T. nach den einzelnen Durchströmungsperioden dieser Versuche bei Anwendung von Gastrocnemien die vermehrte Phosphorsäureausscheidung trotz der stets am Ende des Versuchs vorhandenen Erregbarkeitsminderung nicht nachweisen; das war z. T. sicher darauf zurückzuführen, daß die beim Gastrocnemius verwendbaren Stromstärken nur relativ geringe waren, weil unter Einwirkung stärkerer Ströme leicht Flimmern auftrat.

Günstiger lagen die Verhältnisse bei Verwendung des M. semimembranosus, an dem bei vorsichtigem Einschleichen niemals Flimmern beobachtet wurde.

Noch aus einem anderen Grunde wurde bei den späteren Versuchen der letztgenannte Muskel bevorzugt. Behrendt¹⁾ hat nämlich in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit gezeigt, daß die bei der Kontraktion auftretende Steigerung der Phosphorsäureausscheidung beim Semimembranosus größer ist und längere Zeit andauert als beim Gastrocnemius, was er auf eine zartere Beschaffenheit der membranartigen Muskelfasergrenzschichten des ersteren Muskels zurückführt. Für die zartere Beschaffenheit der Grenzschichten des Semimembranosus konnte Behrendt noch einige weitere Anhaltspunkte gewinnen, worauf hier nicht näher eingegangen werden soll.

Es wurde erwartet, daß ebenso wie bei der Kontraktion auch bei der nicht zur Kontraktion führenden konstanten Durchströmung eben

¹⁾ Behrendt, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **118**, 123. 1922.

wegen der zarteren Beschaffenheit der Grenzsichten am Semimembranosus eine stärkere Phosphorsäureausscheidung eintreten würde. In der Tat zeigte sich, daß die Versuche an diesem Muskel leichter gelingen und deutlicher ausfallen als am Gastrocnemius: Bei der von vornherein größeren Zuckungshöhe des Semimembranosus tritt seine Erregbarkeitsabnahme weit stärker als am Gastrocnemius in Erscheinung und mit der größeren Abnahme der Zuckungshöhe geht eine stärkere Vermehrung der Phosphorsäure-Ausscheidung einher.

Ebenso wie am Gastrocnemius verschwinden aber auch am Semimembranosus Erregbarkeitsminderung und Erhöhung der Phosphorsäureausscheidung rasch wieder, sodaß auch hier nach einer fast unmittelbar auf die Durchströmungsperiode folgenden, gleichlangen Erholungsperiode die ursprüngliche Erregbarkeit wieder hergestellt wird und die Phosphorsäurereaktion in der Ringerlösung negativ ausfällt. Von mehreren am Semimembranosus angestellten Versuchen soll ein einzelner im Protokollauszug wiedergegeben werden.

Versuch 16. 16. 3. 1921.

4^h p. m. Semimembranosus von *Rana esculenta* (mittelgroßes Tier) präpariert, eingespannt, Apparat mit 30 ccm Ringerlösung gefüllt. O₂-Zufuhr. Zuckungshöhe 32 mm. Bis 5^h gut ausgewaschen. Während der Nacht O₂-Zufuhr.

17. 3. 1921.

9^h a. m. R.-L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: starke Trübung. Bis 9^h 40' R. L. öfter gewechselt.

10^h 15' R. L. gewechselt.

11^h R. L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: negativ. Zuckungshöhe 32 mm.

11^h 10' ³/₄ Std. Dauerstrom. — Periode A — 1,65 Mill.-Amp. Alle 10 Minuten Wendung des Stromes.

11^h 55' Dauerstrom ausgeschaltet. R.-L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: Trübung. Erregbarkeit ist herabgesetzt: 16 mm.

12^h 5' R.-L. gewechselt.

12^h 0' R.-L. gewechselt. Phosphors.-Reakt. neg. Erregbarkeit hat zugenommen: 29 mm.

2^h 10' R.-L. gewechselt.

2^h 50' R.-L. gewechselt. Phosphors.-Reakt. negativ. Erregbarkeit 32 mm.

3^h ³/₄ Stunde Dauerstrom — Periode B — 1,7 Mill.-Amp. Alle 10 Min. Wendung des Stroms.

3^h 45' Dauerstrom ausgeschaltet. R.-L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: Trübung. Die Erregbarkeit ist herabgesetzt: 14 mm.

3^h 55' R.-L. gewechselt.

4^h 40' R.-L. gewechselt. Phosphors.-Reakt. negativ. Die Erregbarkeit hat wieder zugenommen. 31 mm. Während der Nacht O₂-Zufuhr.

18. 3. 1921.

9^h 30' a. m. R.-L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: starke Trübung. Bis 10 Uhr R.-L. öfters gewechselt.

10^h 45' R.-L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: klare Lösung. Erregbarkeit 30 mm.

10^h 55' ³/₄ Stunde Dauerstrom. — Periode C — 1,6 Milli.-Amp. Alle 10 Min. Wendung des Stroms.

11^h 40' Dauerstrom ausgeschaltet. R.-L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: Trübung.
Die Erregbarkeit hat abgenommen. 15 mm.

11^h 50' R.-L. gewechselt.

12^h 35' R.-L. gewechselt. Phosphors.-Reakt.: neg. Die Erregbarkeit hat wieder zugenommen 30 mm. Schluß des Versuchs.

In diesem Versuche wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen die Durchströmung dreimal während je 45 Minuten stets mit dem Ergebnis angestellt, daß der Semimembranosus während der Durchströmungsperioden von $\frac{3}{4}$ Stunden deutlich nachweisbare Phosphorsäuremengen in die Ringerlösung abgab, was in der gleichlangen Vor- und Nachperiode ohne Durchströmung nicht der Fall war. Mit der gesteigerten Phosphorsäureausscheidung war eine deutliche Erregbarkeitsminderung verbunden, die — ebenso wie der vermehrte Phosphorsäureaustritt — nach Aufhebung der Durchströmung rasch wieder verschwand.

Schon auf Grund der immer wieder festgestellten Tatsache, daß es während der Durchströmung zu vermehrter Phosphorsäureausscheidung kommt, mußte es namentlich unter Berücksichtigung der von Embden und Adler sowie von Behrendt gewonnenen Versuchsergebnisse als sehr wahrscheinlich angesehen werden, daß die Steigerung der Phosphorsäureausscheidung bei der Durchströmung der Ausdruck vermehrter Durchlässigkeit von Muskelfasergrenzschichten ist. Dennoch erschien es als wünschenswert, den Durchlässigkeitszustand dieser Grenzschichten am Schluß der Durchströmungsperiode mit dem in der Vor- und Nachperiode vorhandenen noch an Hand einer anderen Methode zu vergleichen.

Vogel hat gezeigt, daß unter sonst gleichen Umständen die Lähmung eines Muskels durch Kaliumsalze um so früher eintritt, je größer die Permeabilität seiner Grenzschichten ist. Alle Einwirkungen, welche die Durchlässigkeit steigern, so z. B. Muskularbeit, namentlich wenn sie Ermüdung hervorruft, oder kurzdauernde, noch nicht zu erkennbarer Erregbarkeitsminderung führende Behandlung mit isotonischer Rohrzuckerlösung, führen nicht nur zum verstärkten Austritt von Phosphorsäure, sondern ebenso auch zum beschleunigten Eintritt von Kalium. Die Erleichterung des Kaliumeintritts in das Muskelinnere läßt sich unter sonst gleichen Umständen an dem beschleunigten Auftreten der Kalilähmung erkennen.

Wenn einerseits die von Vogel auf Grund seiner Versuche geäußerten Vorstellungen über den Mechanismus der Kalilähmung richtig sind und andererseits der vermehrte Phosphorsäureaustritt nach lang andauernder Durchleitung eines konstanten Stromes durch den Muskel wirklich als Ausdruck der Permeabilitätssteigerung von Muskelfasergrenzschichten anzusehen ist, so mußte der Eintritt der Kalilähmung durch eine unmittelbar vorangehende Durchströmung beschleunigt werden.

Dies ist nun, wie aus zahlreichen Versuchen hervorgeht, von denen nur einer geschildert sei, in der Tat ganz regelmäßig der Fall.

Versuch XXVI.

Zeit	Muskel A		Muskel B		Bemerkungen
	H ₃ PO ₄ - Reaktion	Zuckungs- höhe mm	H ₃ PO ₄ - Reaktion	Zuckungs- höhe mm	
6. IV. 21. 6 ^h 20' p. m.		32		31	2 Semimembranosi von Rana esculenta präpariert, ein- gespannt. Beide Apparate mit Ringerlösung gefüllt. O ₂ -Zufuhr Gereizt Beide Muskeln bis 7 ^h 30' öfters ausgewasch. nachts O ₂ -Zufuhr
7. IV. 21. 7 ^h 50' a. m.	stark		stark		Ringerlösung gewechselt. Beide Muskeln bis 9 ^h öf- ters ausgewaschen
9 ^h 45'	klar	30	klar	30	Ringerlösung gewechselt.
9 ^h 55'					Muskel B. $\frac{3}{4}$ Std. Dauer- strom 1,75 Milli.-Amp. (Periode I)
10 ^h 40'	klar	30	Trübung	14	Ringerlösung gewechselt.
10 ^h 55'					Beide Muskeln werd. gleich- zeitig in ein Gemisch von gleichen Teil. isotonisch. K ₂ SO ₄ -Lösung (1,57%) u. Ringerlösg. gebracht. Bei beiden plötzlich hohe Con- tractur, die allmählich zurückgeht.
10 ^h 56'		19		6	Zu den ausgegebenen Zeiten beide Muskeln gleichzei- tig gereizt.
10 ^h 58'		18		1	
10 ^h 59'		17		gelähmt	
11 ^h 4'		20		"	
11 ^h 8'		12		"	
11 ^h 10'		7		"	
11 ^h 11'		2		"	
11 ^h 12'		gelähmt		"	
11 ^h 13'					Beide Muskeln werden in Ringerlösung gebracht u. b. 11 ^h 50' öft. ausgewasch.
4 ^h 15'		28		28	Ringerlösg. gewechselt. Die Contractur ist bei beiden Muskeln inzwischen ganz verschwunden. Bis 4 ^h 40' Ringerlösung öfters ge- wechselt.
5 ^h 25'	klar	28	klar	28	Ringerlösung gewechselt.

Versuch XXVI. (1. Fortsetzung.)

Zeit	Muskel A		Muskel B		Bemerkungen
	H ₃ PO ₄ - Reaktion	Zuckungs- höhe mm	H ⁺ PO ₄ - Reaktion	Zuckungs- höhe mm	
5 ^h 30'					Muskel A. $\frac{3}{4}$ Std. Dauerstrom 1,75 Milli.-Amp. (Periode II)
6 ^h 15'	Trübung	12	klar	28	Ringerlösung gewechselt.
6 ^h 20'					Beide Muskeln kommen in K ₂ SO ₄ -Lösung wie oben. Contractur.
6 ^h 21'					
6 ^h 22'		4		12	
6 ^h 23'		1		11	
6 ^h 27'		gelähmt		10	
6 ^h 30'		"		11	
6 ^h 32'		"		8	
6 ^h 34'		"		5	
6 ^h 35'		"		Flimmern	
6 ^h 36'		"		gelähmt	
8. IV. 21.					Beide Muskeln werden in Ringerlösung gebracht u. bis 7 ^h 15' öfters ausgewasch. Nachts O ₂ -Zufuhr.
8 ^h 25'	stark	27	stark	27	Ringerlösung gewechselt. Contractur gänzlich verschwunden
Bis 9 ^h					Ausgewaschen
9 ^h 45'	klar	27	klar	27	Ringerlösung gewechselt
9 ^h 55'					Muskel B. $\frac{3}{4}$ Std. Dauerstrom. 1,75 Milli.-Amp. (Periode III)
10 ^h 40'	klar	27	Trübung	12	Ringerlösung gewechselt
10 ^h 50'					Beide Muskeln kommen in K ₂ SO ₄ wie ob. Contract.
10 ^h 51'		11		2	
10 ^h 52'		11		Flimmern	
10 ^h 53'		7		gelähmt	
10 ^h 57'		10		"	
11 ^h		3		"	
11 ^h 4'		1		"	
11 ^h 5'		gelähmt		"	
11 ^h 7'					Beide Muskeln kommen in Ringerlösung und werden b. 11 ^h 40' öft. ausgewasch.
3 ^h 20'		25		25	Ringerlösung gewechselt. Contractur verschwunden.
4 ^h 45'	klar	25	klar	25	Bis 4 ^h ausgewaschen
5 ^h					Ringerlösung gewechselt. Muskel A. $\frac{3}{4}$ Std. Dauerstr. 1,75 Milli.-Amp. (Per. IV)

Versuch XXVI. (2. Fortsetzung.)

Zeit	Muskel A		Muskel B		Bemerkungen
	H ₃ PO ₄ - Reaktion	Zuckungs- höhe mm	H ₃ PO ₄ - Reaktion	Zuckungs- höhe mm	
5 ^h 45'	Trübung	10	klar	25	Beide Muskeln kommen in K ₂ SO ₄ wie ob. Contract.
5 ^h 50'					
5 ^h 51'		Flimmern gelähmt		10	
5 ^h 52'				8	
5 ^h 56'		"		8	
6 ^h		"		4	
6 ^h 2'		"		1	
6 ^h 3'		"		Flimmern gelähmt	Schluß des Versuches
6 ^h 4'		"			

In Übereinstimmung mit den oben besprochenen Versuchen ergab der eben geschilderte deutlich, daß die Phosphorsäureausscheidung des durchströmten Semimembranosus größer ist als seine Ausscheidung vor der Durchströmung, größer ferner als die des nicht durchströmten Vergleichsmuskels. Vor allem aber ist ersichtlich, daß nach der Durchströmung der Eintritt der Kaliumlähmung weitaus rascher erfolgt, als am nicht durchströmten Kontrollmuskel.

In Durchströmung I der vier völlig gleichsinnig verlaufenden Einzelversuche wurde Muskel B durchströmt, Muskel A diente als Kontrolle. Unter Einwirkung des Kaliumsulfats nahm die Erregbarkeit des Kontrollmuskels relativ langsam ab: erst nach 17 Minuten war die Lähmung vollständig, während der durchströmte Muskel B schon nach 4 Min. völlig unerregbar war. In Durchströmung II diente Muskel B als Kontrolle und A wurde durchströmt. Jetzt trat die Lähmung des Muskels A bereits nach 3 Min. ein, während bis zur völligen Unerregbarkeit des Muskels B 15 Min. vergingen. Nach nochmaliger Umkehr der Versuchsanordnung bei Durchströmung III wurde der als Kontrolle benutzte Muskel A in naher Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Durchströmung I nach 14 Min., der durchströmte Muskel B bereits nach 2 Min. gelähmt. Schließlich wurde bei Durchströmung IV wie bei II Muskel A durchströmt; jetzt führte die Nachbehandlung mit Kalium bereits nach 2 Min. zu vollständiger Lähmung, während bei Kontrollmuskel B bis zum Lähmungseintritt 14 Min. vergingen.

Man sieht also aus den Versuchen, daß am durchströmten Muskel eine außerordentlich starke Beschleunigung der Kaliumlähmung eintritt, wenn der Muskel unmittelbar nach dem Aufhören der Durchströmung in Kalilösung verbracht wird. Die Zeit bis zum völligen Verschwinden der Erregbarkeit beträgt in allen geschilderten Versuchen nur einen Bruchteil der am nicht durchströmten Kontrollmuskel beobachteten.

Tabelle I.

Versuch	Muskel	Durchströmung	P. Reaktion	Erregbarkeit	Lähmung nach K ₂ SO ₄ Zusatz	Konzentration des K ₂ SO ₄ Lösung
XX Semimembranosus	A	—	klar	normal	15 Min.	K ₂ SO ₄ 1,57 %
	B	$\frac{3}{4}$ Std. 1,4 M. Amp.	schwache Trübung	herabgesetzt	sofort	
	A	$\frac{3}{4}$ Std. 1,4 M. Amp.	schwache Trübung	herabgesetzt	sofort	
	B	—	klar	normal	5 Min.	
XXI Gastrocnemius	A	$\frac{3}{4}$ Std. 1,7 M. Amp.	fast klar	herabgesetzt	sofort	K ₂ SO ₄ 1,57 %
	B	—	klar	normal	11 Min.	
	A	—	klar	normal	3 Min.	
	B	$\frac{3}{4}$ Std. 1,7 M. Amp.	keine wahrnehmbare Trübung	herabgesetzt	sofort	
XXII Gastrocnemius	A	—	klar	normal	17 Min.	K ₂ SO ₄ 1,57 % + Ringerlösung (1 : 1)
	B	$\frac{3}{4}$ Std. 1,75 M. Amp.	keine wahrnehmbare Trübung	wenig herabgesetzt	12 Min.	
	A	$\frac{3}{4}$ Std. 1,75 M. Amp.	?	herabgesetzt	3 Min.	
	B	—	klar	normal	8 Min.	
	A	$\frac{3}{4}$ Std. 1,75 M. Amp.	fast klar	herabgesetzt	4 Min.	
	B	—	klar	normal	8 Min.	
	B	$\frac{3}{4}$ Std. 1,75 M. Amp.	klar	normal	7 Min.	
XXIII Semimembranosus	A	—	klar	normal	18 Min.	K ₂ SO ₄ 1,57 % + Ringerlösung (1 : 1)
	B	$\frac{3}{4}$ Std. 1,55 M. Amp.	Trübung	herabgesetzt	3 Min.	
XXV Semimembranosus	A	$\frac{3}{4}$ Std. 1,65 M. Amp.	Trübung	herabgesetzt	3 Min.	K ₂ SO ₄ 1,57 % + Ringerlösung (1 : 1)
	B	—	klar	normal	16 Min.	
	A	—	klar	normal	17 Min.	
	B	$\frac{3}{4}$ Std. 1,65 M. Amp.	geringe Trübung	herabgesetzt	3 Min.	
XXVI Semimembranosus	A	—	klar	normal	17 Min.	K ₂ SO ₄ 1,57 % + Ringerlösung (1 : 1)
	B	$\frac{3}{4}$ Std. 1,75 M. Amp.	herabgesetzt	Trübung	4 Min.	
	A	$\frac{3}{4}$ Std. 1,75 M. Amp.	geringe Trübung	herabgesetzt	3 Min.	
	B	—	klar	normal	15 Min.	
	A	—	klar	normal	14 Min.	
	B	$\frac{3}{4}$ Std. 1,75 M. Amp.	Trübung	herabgesetzt	3 Min.	
	B	$\frac{3}{4}$ Std. 1,75 M. Amp.	Trübung	herabgesetzt	2 Min.	
	B	—	klar	normal	14 Min.	

Das Ergebnis des Versuchs XXVI ist um so beweisender, als in den Einzelversuchen die beiden Muskeln abwechselnd durchströmt wurden, bzw. als Kontrollmuskeln dienten. Es ergibt sich ohne weiteres auch bei der gewählten Versuchsanordnung, daß die durch die Durchströmung hervorgerufene, zu beschleunigtem Eintritt der Kalilähmung führende Veränderung des Muskels ebenso wie die oben geschilderte Erregbarkeitsminderung und die vermehrte Phosphorsäureausscheidung wieder vollständig verschwindet.

Die Ergebnisse einer Reihe weiterer Versuche und die des oben geschilderten Versuchs XXVI sind in der Tab. I zusammengestellt. Die Werte für die Lähmungszeiten der verschiedenen Versuche sind schon deswegen nicht unmittelbar miteinander vergleichbar, weil von Versuch zu Versuch verschieden konzentrierte Kaliumsulfatlösungen verwandt wurden, wie im einzelnen aus Stab 7 der Tabelle ersichtlich ist. Ohne weiteres sieht man, daß die Lähmung in isotonischer Kaliumsulfatlösung rascher erfolgt als bei Anwendung verdünnterer Lösungen.

II. Teil.

Bei den bisherigen Versuchen mußte es unentschieden bleiben, ob die Änderung der Membrandurchlässigkeit und damit die Verminderung der Erregbarkeit auf die Stellen beschränkt ist, an denen nach der üblichen Anschauung die Erregung stattfindet, d. h. dort, wo der Strom aus den Muskelfasern aus- bzw. eintritt (also an den Enden des Muskels), oder ob sie sich auf den ganzen Muskel erstreckt, ferner, wenn das letztere der Fall sein sollte, ob die Erregbarkeitsminderung an allen Teilen des Muskels gleich groß sei.

S. Pollitzer, der über die Erregbarkeit von Froschmuskeln gearbeitet und gefunden hat, daß selbst die korrespondierenden Muskeln desselben Tieres nicht die gleiche Erregbarkeit besäßen, hat den *M. sartorius* am geeignetsten befunden. Dieser wurde auch in den folgenden Versuchen benutzt.

Methodik.

Nach sorgfältiger Präparation des *Sartorius* wurde er auf ein isoliertes, mit Filtrierpapier bedecktes Feinsilberblech gelegt, das Papier wurde mit Ringerlösung benetzt (Abb. 2). Dieses Blech war durch einen Draht mit der sekundären Spirale eines Induktionsapparates verbunden. Der andere Pol der sekundären Spirale stand mit einem zugespitzten Feinsilberdraht in Verbindung, der in ein Glasrohr eingeschmolzen war und einige Millimeter herausragte. Gereizt wurde mit Öffnungsschlägen, welche so gerichtet waren, daß die Kathode des Öffnungsschlages an der Spitze der auf den Muskel aufgesetzten Elektrode lag. Die Reizung fand an 4 Stellen des Muskels statt, die im folgenden immer mit I—IV bezeichnet sind (s. Abb. 2). Allein die Schwellenbestimmung konnte im vorliegenden Fall für die Untersuchung in Frage kommen; daher wurde festgestellt, mit welchen Rollenabständen des Induktionsapparates von den bezeichneten 4 Stellen aus gerade noch eine Kontraktion hervorgerufen werden konnte. Darauf wurde der Muskel in den Apparat (Abb. 1) eingespannt, ausgewaschen, durchströmt, alles genau in der gleichen Weise wie oben beschrieben. Gerade wie bei den Versuchen am *Gastrocnemius* und *Semimembranosus* wurde auch hier bei plötzlichem Schließen und Öffnen des konstanten Stromes nach der Dauer-Durchströmung eine Ab-

Abb. 2.

nahme der Zuckungshöhe festgestellt. Hierauf wurde der Muskel in schonendster Weise auf das Silberblech zurückgebracht und nun von neuem an denselben 4 Punkten, die auf dem Filtrierpapier vorher bezeichnet waren, die Erregbarkeit festgestellt. Zur Erholung kam nun der Muskel für die Dauer einer Periode, die genau der Durchströmungszeit entsprach, in eine mit Ringerlösung gefüllte, mit O₂ versorgte Schale. Nach Ablauf der Periode wurde die Erregbarkeit von neuem festgestellt, hierauf gegebenenfalls eine weitere Erholungsperiode angeschlossen, der eine abermalige Feststellung der Reizschwellenwerte folgte.

Versuchsergebnisse.

Es stellte sich nun heraus, wie es von Pollitzer¹⁾ schon angegeben wurde, daß in den mittleren Teilen des Muskels (mit II u. III bezeichnet), den Stellen der Nervenausbreitung, größere Rollenabstände genügten, um gerade noch eine Kontraktion hervorzurufen, als an den Enden des Muskels: Die erneute Feststellung der Reizschwellenwerte nach der Durchströmung des Muskels ergab eindeutig, daß die Erregbarkeit in allen Teilen des Muskels abnimmt, und zwar in der Weise, daß die Erregbarkeitsminderung an seinen Enden größer ist als an den mittleren Teilen.

Ferner zeigte sich, daß in einer der Durchströmungsperiode angeschlossenen, gleichlangen Erholungsperiode die Erregbarkeit wieder zunahm, ohne jedoch die anfängliche Schwellenerregbarkeit wieder zu erlangen. Auch in der in verschiedenen Versuchen folgenden erneuten Periode gelang es nicht, vollständig die ursprüngliche Erregbarkeit zu erreichen. Es ist das wohl so zu erklären, daß bei isolierten Muskeln auch ohne Durchströmung allmählich eine Erregbarkeitsminderung eintritt, wie dies auch in der Tat bei nicht durhströmten Kontrollmuskeln beobachtet wurde.

Es folgt nun der Protokollauszug eines Versuchs:

Versuch XXXII.

13. V. 1921.

11^h. Sartorius von *Rana esculenta* präpariert, in der oben beschriebenen Weise die Reizschwellenwerte festgestellt (vgl. a in Tabelle II). Bis 11^h 20' öfters R.-L. gewechselt.

11^h 25' gereizt.

11^h 30 ³/₄ Stunde Dauerstrom. 3,45 Milli.-Amp. Alle 10 Min. Wendung des Stromes.

12^h 15'. Ausschaltung des Dauerstromes. Gereizt. Zuckungshöhe hat abgenommen.

12^h 20' Reizschwellenwerte festgestellt. (Vgl. b der Tab. II).

12^h 20'—1^h 5'. Erholungsperiode in Ringerlösung mit O₂.

1^h 5' Reizschwellenwerte festgestellt. (Vgl. c der Tab. II).

4^h 30'. Reizschwellenwerte festgestellt. (Vgl. d der Tab. II).

Diese Versuche wurden in der gleichen Weise öfters wiederholt, sie führten stets zu dem gleichen Ergebnis, außerdem wurde in einem Versuch der Sartorius eines stark curarisierten Frosches verwandt (auch

¹⁾ Journ. of physiology **7**, 274. 1886. — Vergleiche auch Hofmann u. Blaas. Pflügers Arch. **125**, 137. 1908.

der Flüssigkeit im Durchströmungsgefäß waren auf 30 ccm 4 Tropfen einer 1 proz. Curarelösung zugesetzt). Auch hier wurde ein entsprechendes Ergebnis erzielt. Ferner wurde, um ganz sicher zu sein, daß

Tabelle II.

Rollen- abstände	27	26 ¹ / ₂	26	25	24 ¹ / ₂	24	23 ¹ / ₂	23	22 ¹ / ₂	22	21 ¹ / ₂	21	20 ¹ / ₂	20	19 ¹ / ₂	18 ¹ / ₂	18	17 ¹ / ₂	17	16	15 ¹ / ₂	15	14 ¹ / ₂		
a	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	I.
b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	+	+	+	+	
c	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
d	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
a	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	II.
b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
c	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
d	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
a	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	III.
b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
c	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
d	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	IV.
b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	
c	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	
d	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	

a = vor der Durchströmung.
b = nach ³/₄ Std. Durchströmung,
c = nach ³/₄ Std. Erholung.
d = nach weiterer Erholung.

11⁰⁰ a. m.
12³⁰ p. m.
1⁰⁰ p. m.
4³⁰ p. m.

I, II, III, IV bedeuten die in Abbildung II
angegebenen Stellen des Muskels.

nicht doch die durch die Elektrolyse an den Platinelektroden entstandenen Produkte die Erregbarkeitsminderungen hervorriefen, während eines Versuches den 30 ccm Ringerlösung jeweils 4 ccm einer isotonischen Pufferlösung zugegeben, die aus einem Gemisch von 3,5 Teilen primärem und 6,5 Teilen sekundärem Natriumphosphat bestand. Dieser Versuch lieferte dasselbe Ergebnis wie die vorhergehenden.

Hierauf wurden, um ein objektives Bild der Erregbarkeitsabnahme nach der Durchströmung an den einzelnen Stellen des Muskels zu gewinnen, mit Hilfe des ballistischen Galvanometers die Rollenabstände des benutzten Induktionsapparates in relativen Elektrizitätsmengen ausgedrückt. In bekannter Weise fiel die Kurve erst steil ab, um dann bei größer werdenden Rollenabständen einen flacheren Verlauf zu nehmen.

Aus dieser Eichung ging hervor, wie aus einem Vergleich der Kurvenabbildungen 3 und 4 ersichtlich ist, daß, im Maß der Elektrizitätsmengen ausgedrückt die Erregbarkeitsabnahme nach der Durchströmung in der Mitte des Muskels bedeutend geringer ist, als es, in den Rollenabständen ausgedrückt, den Anschein erweckte.

In Abb. 3 sind als Ordinaten die zunehmenden Rollenabstände, in Abb. 4 die sinkenden relativen Elektrizitätsmengen eingetragen. Die römischen Zahlen geben die Reizpunkte an, die Buchstaben die Reizschwellen in den verschiedenen Perioden des Versuchs.

Am Ende der Versuchsreihe wurde noch festgestellt, welche Stärke des konstanten Stromes bei plötzlicher Schließung im Durchströmungsgefäß notwendig ist, um bei den benutzten Muskeln (Gastrocnemius, Semimembranosus, Sartorius) gerade noch eine minimale Zuckung zu

Abb. 3.

Abb. 4.

bewirken. Vergleichsweise wurden Öffnungsinduktionsschläge durch das Durchströmungsgefäß hindurchgeschickt und so auch beim eingetauchten Muskel die Reizschwelle in Rollenabständen festgestellt. Es ergab sich für den

Gastrocnemius
0,9 M. Amp.
 $5\frac{1}{2}$ Roll. Abstand

Semimembranosus
1,9 M. Amp.
 $2\frac{3}{4}$ Rollenabstand

Sartorius
0,6 M. Amp.
4 Rollenabstand

Zum Schluß wurde noch die Stromstärke des Reizschwellenwertes auf den Quadratmillimeter Muskel berechnet. Es ergaben sich unter der Annahme, daß die Leitfähigkeit des Muskels nicht sehr von der der umgebenden Flüssigkeit verschieden war, für den

Semimembranosus Sartorius Gastrocnemius
0,0092 M. Amp pro mm² 0,0078 M. Amp. pro mm² 0,0044 M. Amp. pro mm²

Diese Zahlen haben nur relativen Wert.

Schlußbetrachtungen.

Aus der Gesamtheit der mitgeteilten Versuchsergebnisse geht hervor, daß unter Einwirkung der Dauerdurchströmung mit konstantem Strom, ohne daß es zu irgend welchen Kontraktionserscheinungen kommt, die Permeabilität der Muskelfasergrenzschichten gesteigert wird. Ver-

minderte Erregbarkeit des Muskels, vermehrte Ausscheidung von Phosphorsäure, beschleunigtes Eintreten der Kalilähmung sind sicherlich als Ausdruck dieser Permeabilitätssteigerung anzusehen.

Hiernach hat also der Zustand verminderter Erregbarkeit nach der Durchströmung Ähnlichkeit mit dem Ermüdungszustand, der, wie Embden und Adler in ihren bereits erwähnten Untersuchungen zeigten, ebenfalls mit einer Steigerung der Durchlässigkeit verbunden und durch diese wesentlich mitbedingt ist.

Unentschieden bleibt zunächst die Frage, ob die Permeabilitätssteigerung in diesen Durchströmungsversuchen von vermehrter Milchsäurebildung, ebenso wie das bei der Muskeltätigkeit und Muskelermüdung der Fall ist, begleitet ist. Es wäre auch denkbar, daß die Änderung der Konzentration von Neutralsalzen an den Plasmahäuten im Sinne Nernsts¹⁾ oder eine Verschiebung der H-Ionenkonzentration an den Membrangrenzen im Sinne Bethes²⁾ und Toropoffs die Ursache der reversiblen Membranschädigung ist. Über diese Frage könnten vielleicht entsprechende Bestimmungen des Milchsäuregehaltes Aufschluß geben.

Wie aber auch das Ergebnis derartiger Untersuchungen sein mag, soviel steht schon heute fest, daß bei der dauernden Durchströmung eines Muskels mit einem nicht zur Erregung führenden konstanten Strom charakteristische Änderungen der Durchlässigkeit von Muskelfaser-grenzschichten im Sinne einer Steigerung auftreten, und es liegt jedenfalls sehr nahe, die beobachtete Durchlässigkeitssteigerung mit den zuerst von Nernst angenommenen Akkommodationsvorgängen in Zusammenhang zu bringen.

Zusammenfassung.

Bei der elektrischen Dauerdurchströmung von Froschmuskeln unter Vermeidung jeder sichtbaren Kontraktion, was durch Ein- und Ausschleichen des Stromes erreicht wurde, wurde gefunden:

1. Vermehrte Phosphorsäureausscheidung.
2. Früheres Eintreten der Kalilähmung.
3. Verminderte Erregbarkeit in allen Teilen des Muskels, besonders aber an den Ein- und Austrittsstellen des Stroms.

Sämtliche Vorgänge sind in sehr vollkommener Weise reversibel.

¹⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **122**, 275. 1908.

²⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **163**, 147. 1916.