

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.)

## Beiträge zur Frage über die Wirkung der Xanthinderivate.

### III. Mitteilung.

#### Über den Einflnss der Purinderivate auf die mechanischen Eigenschaften des tätigen Skelettmuskels.

Von

Dr. med. **J. W. Golowinski,**

Assistent am physiologischen Institut der Universität zu Moskau.

(Mit 10 Textfiguren.)

#### Myographische Versuche.

Bekanntlich zeigt der Muskel ausser der Elastizität noch eine andere wichtige Eigenschaft: die Kontraktilität, welche sich in der Formveränderung (Verkürzung und Verdickung) unter dem Einfluss eines Reizes äussert. Die Reizquellen können sehr verschieden sein. Als normaler Reiz dient der Nervenimpuls, der dem Muskel mittels des motorischen Nerven zugeleitet wird. Der bei physiologischen Experimenten am meisten gebräuchliche Reiz ist der elektrische Strom, den auch ich bei meinen Versuchen benutzte (Induktionsapparat von du Bois-Reymond in der Ludwig'schen Modifikation mit 10000 W.). Die Reizung des Muskels wurde mit dem Öffnungsschlag ausgeführt, die Tetanisierung desselben durch öftere Unterbrechungen mit dem Wagner'schen Hammer. Bekanntlich antwortet auf die Reizung mit dem einzelnen Öffnungsschlag der Muskel mit einer einzigen Zuckung, und auf der Kurve unterscheidet man dann zwei verschiedene Teile: einen, wo noch keine Veränderungen zu konstatieren sind, obwohl der Reiz schon ausgeführt ist; diese Phase nennt man bekanntlich die Periode der latenten Reizung des Muskels; dann einen anderen: die Kurve, welche der Hebel zeichnet, geht in die Höhe, steht eine kurze Zeit auf derselben und fällt danach auf ihr früheres Niveau. Dieser Teil entspricht dem Stadium der aktiven Zuckung des Muskels und zerfällt seinerseits in zwei Phasen: die aufsteigende Phase oder die der zunehmenden Energie, welche der Verkürzung des Muskels entspricht, und die absteigende Phase oder die der abnehmenden Energie, welche der Erschlaffung des Muskels entspricht, wobei die letztere etwas länger

dauert als die Verkürzung und nicht gleichmässig schnell vor sich geht. Die Dauer der einzelnen Zuckung in toto sowie die der einzelnen Phasen, einschliesslich der Periode der Latenzzeit, ist von verschiedenen Bedingungen abhängig. Die Latenzperiode wird gewöhnlich länger als normal: bei der Ermüdung des Muskels, bei Abkühlung, bei Sistierung der Blutzirkulation, bei Vergrösserung der Belastung, während sie sich bei entgegengesetzten Umständen verkürzt. Die Zuckungshöhe, d. h. die Verkürzungsgrösse des Muskels, welche auf die Zuckungskraft desselben hinweist, ist ebenfalls veränderlich; die Ursachen, welche die Reizbarkeit des Muskels schwächen, verkleinern gewöhnlich die Höhe der Zuckungskurve.

Um den Wirkungscharakter der Körper der Xanthingruppe auf die Darstellung solcher Kurven zu erklären, habe ich myographische Versuche (isotonische Zuckungskurven) mit dem Froschgastrocnemius — bei normaler Blutzirkulation — ausgeführt. Die Tiere wurden bewegungslos gemacht, indem ihnen die motorischen Nerven der vorderen und hinteren Extremitäten durchschnitten wurden; die Reizung des Muskels wurde durch den N. ischiadicus mit Hilfe des für jeden Muskel maximalen Reizes (Öffnungsschlag) ausgeführt.

Filehne<sup>1)</sup> konstatierte bei seinen Beobachtungen über den unmittelbaren Einfluss des Coffeins, Theobromins und Xanthins auf den quergestreiften Muskel, dass die Muskelstarre sehr stark bei Coffeinum, noch stärker bei Theobrominum ausgeprägt ist, dessen Wirkung seinerseits schwächer ist als die des Xanthins. In demselben Jahr erschien eine Arbeit von Paschkis und Pal<sup>2)</sup>, welche im Laboratorium von Stricker eine Reihe von Experimenten mit Fröschen ausgeführt haben, um die Wirkung des Xanthins, Theobromins und Coffeins auf die Tätigkeit des Skelettmuskels zu erforschen. Ihre Beobachtungen zeigten, dass die Reizbarkeit des Froschmuskels bei der Einwirkung kleiner Dosen der obenerwähnten Substanzen sich zuerst bedeutend vergrössert, nach einiger Zeit jedoch ganz verschwindet, wobei die Gesamtdauer der Zuckung am kürzesten beim Coffeinum und am längsten beim Xanthin ist. Obwohl der Charakter der Muskelkurven, welcher an Veratrinwirkung erinnert, gleichartig bei der ganzen Xanthinreihe bleibt, sind die Kraft und die Dauer der Zuckung verschieden. Die Kontraktion ist am längsten beim Coffeinum, weniger beim Theobrominum und am wenigsten

1) Arch. f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abt.) 1886 S. 72.

2) Wiener mediz. Jahrb. 1886 Nr. 7.

beim Xanthin. Während Buchheim und Eisenmenger<sup>1)</sup> bei ihren vergleichenden Untersuchungen über die Wirkung von Coffein und Theobromin die Verlängerung des herabsteigenden Teiles der myographischen Kurven beobachteten, aber keinen Unterschied in der Darstellung der Form der Kurven bei der Muskelzuckung, beobachtete Albanese<sup>2)</sup>, indem er die Wirkung der Monomethylxanthine prüfte, dass sie hauptsächlich auf dem quergestreiften Muskel sich zeigt, ähnlich der Wirkung von Xanthin, Muskelstarre erzeugend, wobei Heteroxanthin stärker in dieser Hinsicht wirkt. Solche Widersprüche in den erhaltenen Resultaten kann man wahrscheinlich einerseits dadurch erklären, dass nicht alle Autoren eine und dieselbe Art von Tieren (Frösche) benutzten, und andererseits dadurch, dass sie verschiedenen Fröschen die zu untersuchenden Substanzen in den Bauchlymphsack bald in Form leichtlöslicher Doppelsalze einführten (ohne nähere Angabe über die pro Gewichtseinheit des Tieres angewandte Menge der freien Base), bald Lösungen der verschiedenen, im allgemeinen schwerlöslichen freien Basen benutzten. Hieraus konnten verschiedene Bedingungen für die Resorption und folglich auch für die Wirkung entstehen. Die Einführung der Purinderivate in den Bauchlymphsack der Frösche ist — selbst bei leichtlöslichen Salzen — kein gleichgültiger Faktor. Wie wir wissen, üben verschiedenartig alkylierte Xanthine quantitativ verschiedene Wirkung auf den quergestreiften Muskel aus. Man behauptet gewöhnlich, dass *Rana temp.* und *Rana escul.* auf Xanthinkörper verschiedenartig reagieren, letztere hauptsächlich mit dem Nervensystem, erstere aber mit den Skelettmuskeln (Schmiedeberg). Die beiden folgenden Versuchsprotokolle mögen als Beispiele für diesen Wirkungsunterschied beim Coffein dienen:

#### Versuch 1.

*Rana temporaria*, ♂. 50 g.

- 4 h 35': Coffeinum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts in den Bauchlymphsack.
- 4 h 40': Etwas schlaffe Bewegungen.
- 4 h 48': Bemerkbare Regidität in den hinteren Extremitäten; die Bewegungen sind langsam und werden mit bedeutender Schwierigkeit ausgeführt.
- 5 h 00': Die Bewegungen der hinteren Extremitäten sind sehr schwierig geworden. Beim Tasten bemerkt man Reflexerhöhung bis zum Ausbruch tetanischer Kontraktionen in den vorderen Extremitäten, in den hinteren jedoch kaum bemerkbare Zuckungen.

1) Eckhard's Beitr. z. Anat. u. Physiol. Bd. 5 S. 73—145. 1870.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 43 S. 305.

- 5 h 15': Idem.  
 5 h 25': Bei der Berührung bekommt man fast gar keine tetanischen Kontraktionen.  
 5 h 32': Volle Entwicklung der Muskelstarre.  
 5 h 47': Mikroskopische Struktur des Muskels an verschiedenen Stellen bald verändert, bald nicht.

### Versuch 2.

*Rana esculenta*, ♂. 50 g.

- 10 h 30': Coffeinum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts in den Bauchlymphsack.  
 10 h 40': Reflexe sind etwas erhöht.  
 10 h 45': Starke Erhöhung der Reflexe.  
 11 h 00': Die Reflexe sind bis zum Ausbruch des Tetanus erhöht. Man beobachtet keine Regidität der Muskeln.  
 11 h 15': Man kann leicht strychninartigen Tetanus hervorrufen.  
 12 h 00': Idem.  
 12 h 10': Man beobachtet keine mikroskopische Veränderung der Struktur am Muskel.

Obwohl dieser Unterschied in der Wirkung der Xanthine, wie die Untersuchungen von Schmiedeberg<sup>1)</sup>, Jacobj und Golowinski<sup>2)</sup> zeigen, von der verschiedenen Empfindlichkeit des quergestreiften Muskels und des Zentralnervensystems bei beiden Froscharten abhängig ist, so ist dennoch die Hauptursache nicht hier zu suchen. Beide Froscharten zeigen bei der Präparation einen bedeutenden Unterschied in der Entwicklung des Bindegewebes, welches bei *Rana escul.* verhältnismässig stärker entwickelt ist. Weiterhin ist von Schmiedeberg<sup>3)</sup>, Paschkis und Pal<sup>3)</sup>, Albanese<sup>3)</sup> festgesetzt, dass die Muskelstarre unter dem Einfluss der Xanthinderivate von der Applikationsstelle beginnt, sich allmählich auf die benachbarten Stellen ausdehnt und endlich auch auf die weiter abliegenden. Diese Erscheinung wird stets bei *Rana tempor.* konstatiert; sie fehlt dagegen bei *Rana escul.* Wenn man jetzt die bedeutenden Unterschiede bei diesen zwei Arten von Fröschen in der Entwicklung des Bindegewebes resp. des Perimysiums beachtet, welches gerade bei der Einführung der Xanthinderivate in den Lymphsack als Scheidewand zwischen den eingeführten Substanzen und dem Muskelgewebe dient, weiterhin die Verwandtschaft dieser Stoffe zur quergestreiften Muskulatur und endlich das Bild der allgemeinen und örtlichen Wirkung dieser Substanzen bei beiden Froscharten, so fragt sich,

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 2 S. 62. 1874.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Supplbd. S. 286. 1908.

3) l. c.

ob der obenerwähnte Unterschied in der Wirkung auf diese Frösche nicht hauptsächlich durch die örtlichen Bedingungen in der Einführung der Xanthine in den Lymphsack zu erklären ist. Für die Erörterung dieser Frage habe ich einige Experimente bei beiden Froscharten mit Einführung des Coffeinum direkt ins Blut gemacht. Die Ergebnisse dieser Versuche waren von gewissem Interesse, wie es der Versuch 3 zeigen soll.

### Versuch 3.

*Rana temporaria*, ♂. 40 g.

- 2 h 00': Coffeinum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts intravenam abdominale.  
 2 h 03': Bei der Berührung bemerkt man tetanusähnliche Kontraktionen der vorderen und hinteren Extremitäten.  
 2 h 05': Idem.  
 2 h 08': Typischer Tetanus. Keine bemerkbare Erscheinung der Muskelstarre.  
 2 h 35': Idem.  
 2 h 40': Idem.  
 2 h 50': Bei der Berührung strychninartiger Tetanus. Regidität der Muskeln fehlt.  
 3 h 00': Idem. Die mikroskopische Struktur des Skelettmuskels ist nicht verändert.

*Rana tempor.* reagiert also, wie aus diesem Versuche zu ersehen ist, bei intravenöser Einführung des Coffeinum ganz ebenso wie *Rana escul.*, d. h. sie zeigt eine erhöhte Reizbarkeit des Zentralnervensystems, während die sonst hervortretende Muskelwirkung bei solcher Versuchstechnik sich nicht feststellen lässt. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass beide Froscharten fast gleichartig auf die ins Blut eingeführten Substanzen der Xanthinreihe reagieren; folglich muss der bei subkutaner Einverleibung hervortretende Unterschied abhängig sein von den verschiedenen Resorptionsbedingungen und sodann auch davon, dass der Einfluss auf das Zentralnervensystem, schon bei geringer Resorption der betreffenden Substanzen, maskiert wird durch die örtliche Wirkung auf den Muskel. Derselben Meinung ist auf Grund seiner Beobachtungen auch N. P. Krawkow<sup>1)</sup>.

Wenden wir uns jetzt zur Betrachtung der erhaltenen myographischen Kurven.

Fig. 1—10 stellen myographische Kurven des Froschgastrocnemius dar, welche mit Hilfe der elektrischen Reizung des Muskels durch den Nervus ischiadicus erhalten sind.

1) Grundriss der Pharmakologie (Russisch) 1913 S. 252.

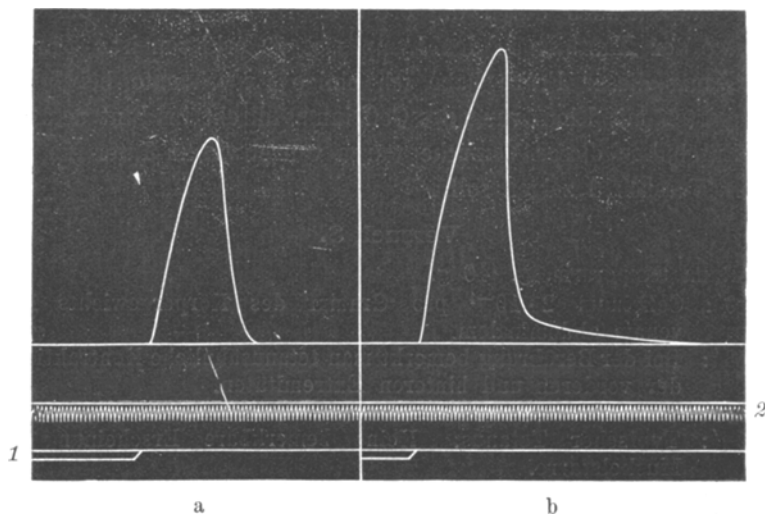


Fig. 1. *Rana temporaria*, ♂. 38 g. a) Norm. b) Coffeinum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalem. — 1 Latenzperiode. Reizung mit Öffnungsschlag. Daniel's Element 1,2 V. Abstand der sekundären Rolle 25 cm. 2 Zeit: 0,01 Sekunde.

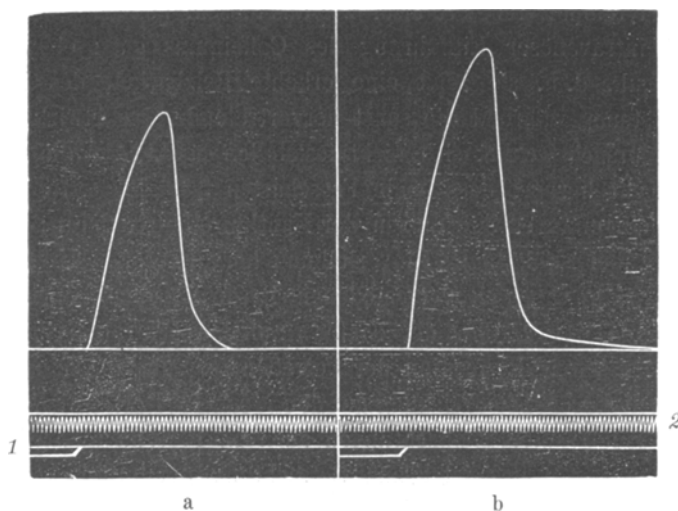


Fig. 2. *Rana temporaria*, ♂. 40 g. a) Norm. b) Äthyltheophyllum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalem. — 1 Latenzperiode. Reizung mit Öffnungsschlag. Daniel's Element 1,2 V. Abstand der sekundären Rolle 25 cm. 2 Zeit: 0,01 Sekunde.

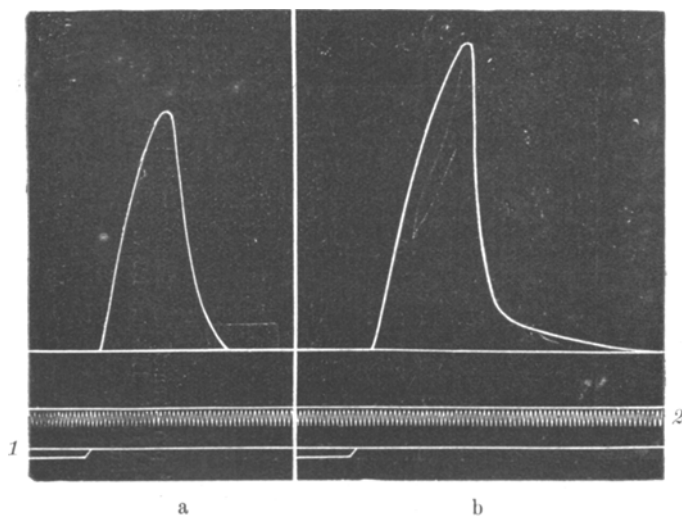


Fig. 3. *Rana temporaria*, ♂. 38 g. a) Norm. b) Äthyltheobrominum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalem. — 1 Latenzperiode, Reizung mit Öffnungsschlag. Daniel's Element 1,2 V. Abstand der sekundären Rolle 26 cm. 2 Zeit: 0,01 Sekunde.

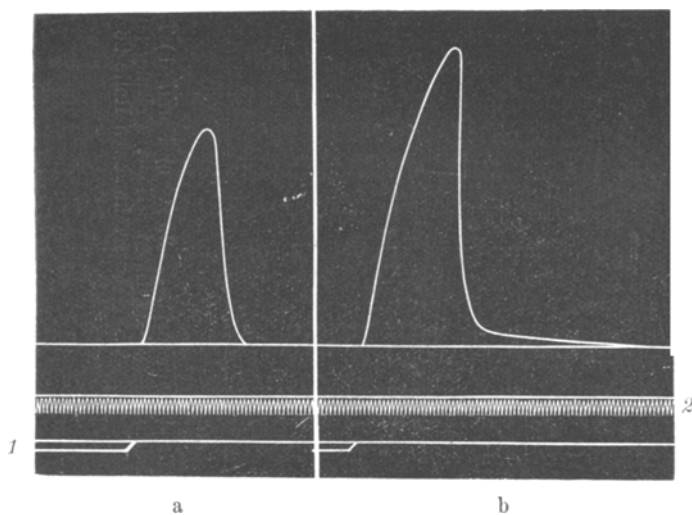


Fig. 4. *Rana temporaria*, ♂. 37 g. a) Norm. b) Äthylparaxanthinum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalem. — 1 Latenzperiode. Reizung mit Öffnungsschlag. Daniel's Element 1,2 V. Abstand der sekundären Rolle 25 cm. — 2 Zeit: 0,01 Sekunde.

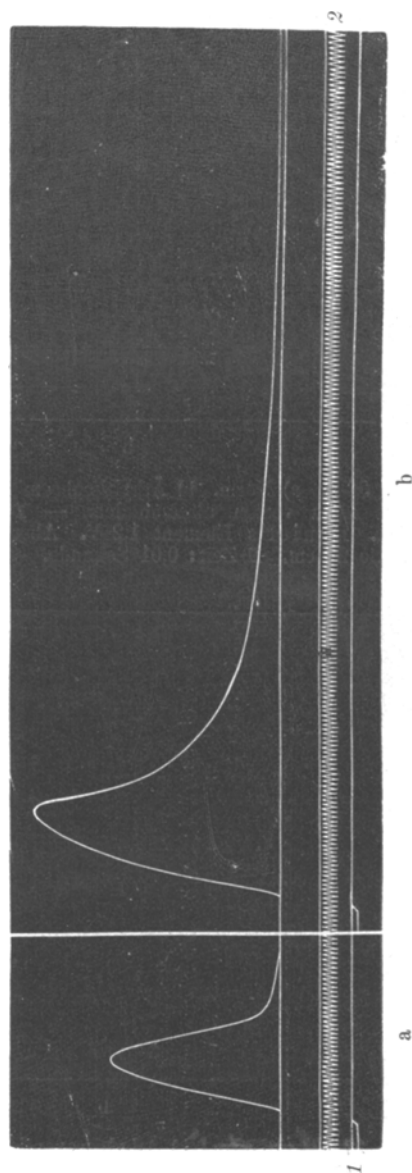


Fig. 5. *Rana temporaria*, ♂, 38 g. a) Norm. b) Theophyllinum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalen. — 1 Latenzperiode. Reizung mit Öffnungsschlag. Daniel's Element 1,2 V. Abstand der sekundären Rolle 26 cm. 2 Zeit: 0,01 Sekunde.



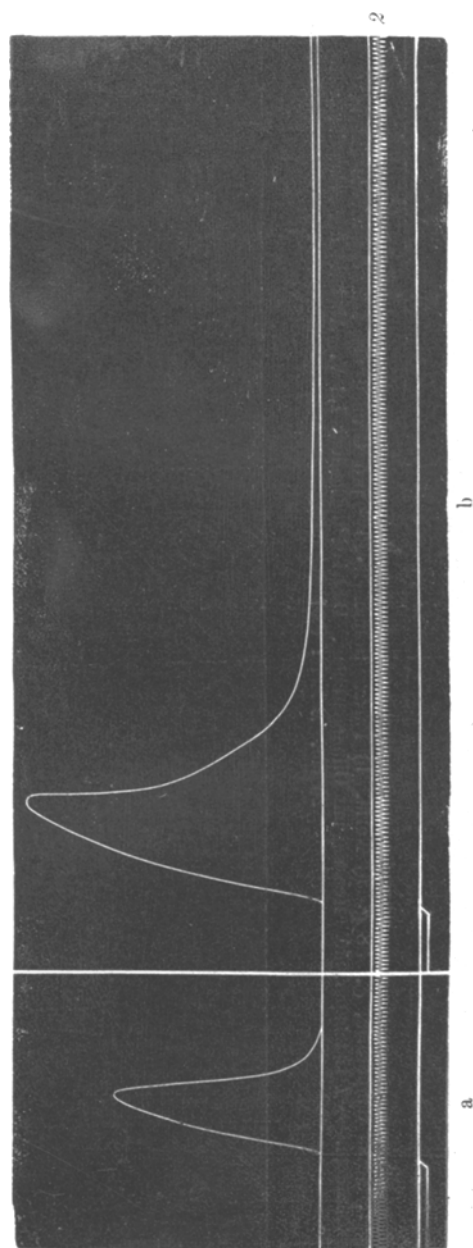


Fig. 6. Rana temporaria, ♂. 37 g. a) Norm. b) Theobrominum 2·10<sup>-4</sup> pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalen. — 1 Latenzperiode. Reizung mit Öffnungsschlag. Daniel's Element 1,2 V. Abstand der sekundären Rolle 24 cm. 2 Zeit: 0,01 Sekunde.

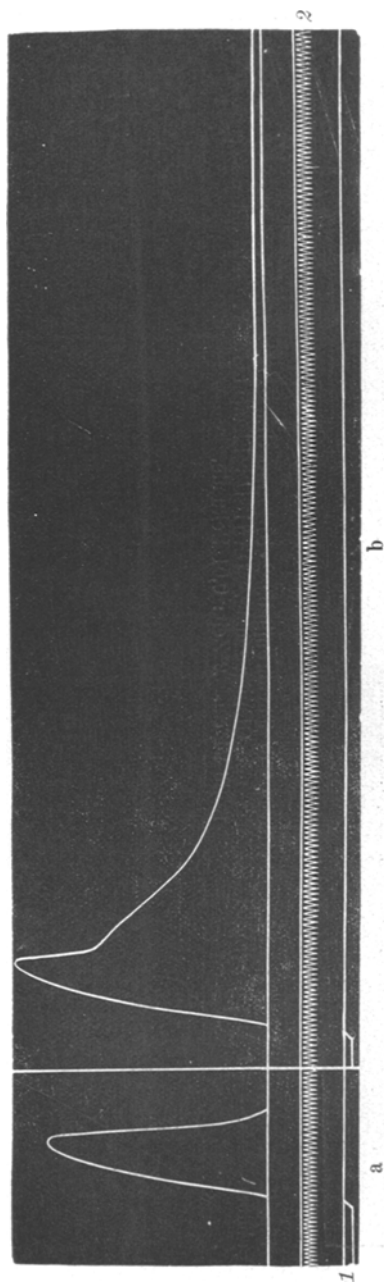


Fig. 7. *Rana temporaria*, ♂. 38 g. a) Norm. b) Paraxanthinum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalen. — 1 Latenzperiode. Heizung mit Öffungsschlag. Daniel's Element 1,2 V. Abstand der sekundären Rolle 25 cm. 2 Zeit: 0,01 Sekunde.

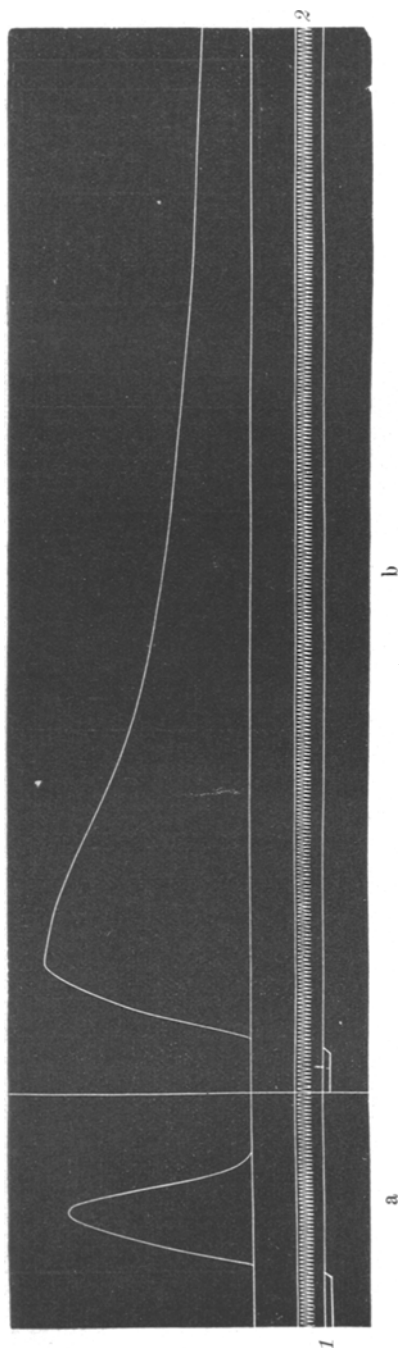


Fig. 8. *Rana temporaria*, ♂. 37 g. a) Norm. b) Heteroxanthinum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalen. — 1 Latenzperiode. Heizung mit Öffungsschlag. Daniel's Element 1,2 V. Abstand der sekundären Rolle 24 cm. 2 Zeit: 0,01 Sek.

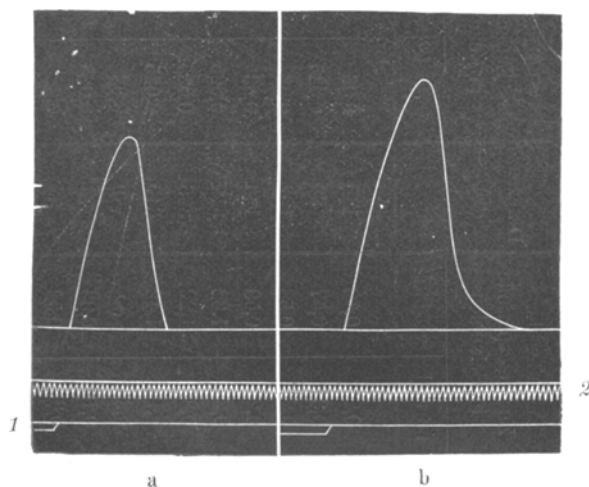


Fig. 9. *Rana temporaria*, ♂. 38 g. a) Norm. b) Methoxycoffeinum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalem. — 1 Latenzperiode. Reizung mit Öffnungsschlag. Daniel's Element 1,2 V. Abstand der sekundären Rolle 25 cm. 2 Zeit: 0,01 Sekunde.

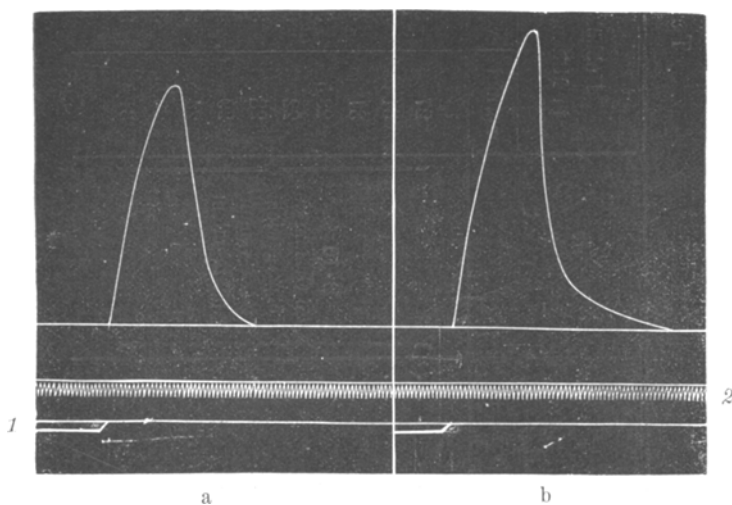


Fig. 10. *Rana temporaria*, ♂. 40 g. a) Norm. b) Äthoxycoffeinum  $2 \cdot 10^{-4}$  pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalem. — 1 Latenzperiode. Reizung mit Öffnungsschlag. Daniel's Element 1,2 V. Abstand der sekundären Rolle 24 cm. 2 Zeit: 0,01 Sekunde.

Tabelle.

Substanzen	Dose	Hubhöhe in Millimetern		Differenz in Prozenten	Dauer der Zuckungsperiode in Sekunden		Differenz in Prozenten	Dauer der Latenzperiode in Sekunden	
		normal	vergiftet		normal	vergiftet		normal	vergiftet
Coffeinum . . . . .	<div> <div> 2 · 10—4 pro Gramm des Körpergewichts intra venam abdominalem </div> </div>	27	39	44	0,25	0,60	140	0,03	0,03
Äthyltheophyllinum . . . . .		31	40	29	0,31	0,57	83	0,025	0,025
Äthyltheobrominum . . . . .		31	42	35	0,28	0,58	107	0,03	0,03
Äthylparaxanthinum . . . . .		28,5	39,5	38	0,25	0,59	136	0,03	0,03
Theophyllinum . . . . .		22	33	50	0,32	1,32	312	0,025	0,025
Theobrominum . . . . .		28	39	39	0,30	1,22	396	0,025	0,025
Paraxanthinum . . . . .		29	34	17	0,19	1,42	647	0,025	0,025
Heteroxanthinum . . . . .		24	27,5	14	0,23	~	~	0,03	0,03
Methoxycoffeinum . . . . .		25,5	33	29	0,19	0,33	73	0,025	0,025
Äthoxycoffeinum . . . . .		31,5	39,5	25	0,33	0,52	56	0,025	0,025

Alle Kurven zeigen deutlich, dass unter dem Einfluss der alkylirten Xanthine die Kraft der Muskelzuckung sich vermehrt. Diese Erscheinung hängt zweifellos mit dem Einfluss dieser Stoffe auf die Muskelsubstanz zusammen, wofür auch alle meine Elastizitätsversuche sprechen sowie auch die Tatsache, dass man ähnliche Wirkungsbilder bei direkter Muskelreizung erhält [Buchheim und Eisenmenger<sup>1)</sup>]. Diese vermehrte Erregbarkeit des quergestreiften Muskels unter dem Einfluss der Xanthinkörper, welche entsprechend den Versuchsbedingungen in keiner Abhängigkeit von dem Zentralnervensystem steht, haben nur Johannsen<sup>2)</sup>, Aubert<sup>3)</sup> und Haase<sup>4)</sup> bei ihren Versuchen mit Coffeinum nicht beobachtet. Bei dem ersteren verkleinerte sie sich sogar progressiv parallel der Vermehrung der Dosen, was mit den Beobachtungen von Albers<sup>5)</sup> übereinstimmt. Doch hierbei ist zu beachten, dass in den Versuchen von Albers und Johannsen bei subkutaner Einführung der Substanzen so bedeutende Veränderungen örtlichen Charakters eintraten, welche auch von Hoppe<sup>6)</sup> beobachtet wurden, dass der Muskel schliesslich vollständig seine normale histologische Struktur verlor infolge des spezifischen Einflusses von Coffeinum auf die Skelettmuskulatur, welche von Klemptner<sup>7)</sup> mit der Totenstarre identifiziert wird; hierin liegt zweifellos die Ursache für das Fehlen einer Vermehrung der Muskererregbarkeit. Wenn man übrigens den Xanthinkörper in kleinen Dosen einführt, so beobachtet man in solchen Fällen, wo günstige Bedingungen für die Resorption ins Blut vorhanden sind und dabei ein örtlicher Einfluss möglichst ausgeschlossen wird, nach den Untersuchungen von Paschkis und Pal<sup>8)</sup>, Milrad<sup>9)</sup>, Baldi<sup>10)</sup>, Filehne<sup>11)</sup> und Kobert<sup>12)</sup> eine Vermehrung der Muskererregbarkeit,

---

1) l. c.

2) Über die Wirkung des Coffeins. Dissertation. Dorpat 1869.

3) Pflüger's Arch. Bd. 5 S. 589. 1872.

4) Untersuchungen über die Wirkung des Coffeins. Dissertation. Rostock 1871.

5) Deutsche Klinik 1852 Nr. 51 S. 537 ff.

6) Hoppe's Schrift (therapeut.-physiol. Arbeiten) 1856 H. 3.

7) Über die Wirkungen des destillierten Wassers und des Coffeins auf die Muskeln und über die Ursache der Muskelstarre. Dissertation. Dorpat 1883.

8) l. c.

9) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 20 S. 217. 1886.

10) La Terapia moderna 1891 Nr. 12.

11) l. c.

12) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 15 S. 22—80. 1882.

welche erst dann herabgesetzt wird resp. ganz verschwindet, wenn mit Erhöhung der Dosis die Muskelwirkung der Xanthinkörper ganz zur Entwicklung kommt. Also aus dem experimentellen Befunde folgt, dass unter dem Einfluss verschiedenartig alkylierter Xanthine bei Einführung gleicher Mengen derselben ins Blut eine Verstärkung der Muskelzuckung eintritt als Resultat einer erhöhten Erregbarkeit des Muskels. Diese Vermehrung der Reizbarkeit z. B. bei trialkylierten Xanthinen tritt etwas stärker hervor unter der Wirkung des Trimethylxanthins als bei den Verbindungen, wo die Methylgruppe durch Äthyl in derselben Stellung ersetzt worden ist. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass das Muskelgewebe verhältnismässig empfindlicher gegen die methylierten Xanthine ist, was bedingt sein könnte durch seine grössere chemische Verwandtschaft zu solchen Verbindungen oder durch eine Veränderung des Teilungskoeffizienten der Xanthinkörper in bezug auf Nerven- und Muskelgewebe bei der Ersetzung dieses oder jenes Radikales. Dasselbe beobachtet man, wie aus den Versuchsergebnissen zu sehen ist, bei methoxyliertem und äthoxyliertem Coffeinum. Die dabei beobachtete Wirkung von Äthoxycoffein auf den Muskel im Sinne des Coffeins stimmt ganz mit den Versuchsergebnissen von Filehne<sup>1)</sup> überein.

Was die Bedeutung der Isomerie für die Wirkung bei Äthyl-Dimethylxanthinen betrifft, so bewirkt, ähnlich wie dies die Untersuchungen der elastischen Eigenschaften beim ruhenden Muskel ergaben, die Stellung der Alkylgruppen in der chemischen Verbindung Äthylparaxanthinum einen stärkeren Einfluss auch auf die Vermehrung der Reizbarkeit des Skelettmuskels. Diese Unterschiede in der Wirkung der alkylierten Xanthine treten, wie die Kurven selbst und die aus ihnen gewonnenen Berechnungen zeigen, noch prägnanter hervor bei einem Vergleich des absteigenden Teiles der myographischen Kurven. Bei trialkylierten Xanthinen oder äthoxy- resp. methoxylierten Coffeinen geht parallel mit der Verstärkung der Kontraktion auch die Verzögerung der Erschlaffung des verkürzten Muskels vor sich. Diese Verzögerung der Muskeler Schlaffung ist z. B. unter dem Einfluss des Methoxycoffeins um 17 % stärker ausgeprägt als beim Äthoxycoffein. Die Wirkung des Trimethylxanthins ist auch hier stärker als die der Äthyl-dimethylxanthine, und bei isomeren Verbindungen wächst die Verstärkung der Wirkung in der Reihe von Äthyltheophyllinum

---

1) l. c.

zum Äthylparaxanthinum an. Etwas anders liegen die Verhältnisse bezüglich der Schnelligkeit der Muskelerschlaffung im Verhältnis zur Stärke seiner Verkürzung unter der Wirkung von Dimethyl- und Monomethylxanthinen. Hier fällt, wie man sieht, die Stärke der einzelnen Kontraktionen des quergestreiften Muskels progressiv mit der Verminderung der Zahl der Methylgruppen im Xanthinkern, bleibt jedoch übernormal und stimmt mit der Verzögerung der Erschlaffung überein. Diese Beobachtungen sprechen einerseits dafür, dass, wenn letztere Erscheinung stärker ausgeprägt ist, die betreffende Substanz eine stärkere Wirkung auf den Muskel ausübt; anderseits aber scheinen sie einem verstärkten Einfluss auf den Muskel zu widersprechen, wenn man die Wirkungsstärke nur nach der Veränderung der Hubhöhen beurteilt. Übrigens ist dieser Widerspruch nur ein scheinbarer.

Bei der Muskelzuckung entwickeln sich bekanntlich chemische Prozesse [Helmholtz<sup>1)</sup>, du Bois-Reymond<sup>2)</sup>, Chauveau<sup>3)</sup>, Kaufmann<sup>3)</sup> u. a.], welche sich durch Spaltungen verschiedener Stoffe unter Wärmebildung [Helmholtz, Heidenhain<sup>4)</sup>, Fick<sup>5)</sup> u. a.] charakterisieren, und als Folge dieses Verbrauchs von Vorratsmaterial verzögert sich, nach den Untersuchungen von Hermann<sup>6)</sup>, Pflüger<sup>7)</sup>, Montgomery<sup>8)</sup>, Schenk<sup>9)</sup>, die Erschlaffung des Muskels.

Aus den myographischen Kurven ist klar zu sehen, dass diese Verzögerung der Muskelerschlaffung um so mehr ausgeprägt ist, je weniger alkyliert der Xanthinkern ist, aufsteigend bis zum Monomethylxanthin, bei welchem die Wirkung am stärksten hervortritt, ja, in dieser Beziehung fast ebenso stark ist wie beim Veratrin, unter dessen Einfluss der quergestreifte Muskel, wie Fick und Boehm<sup>10)</sup> gezeigt haben, eine grössere Wärmemenge erzeugt. Daraus folgt, dass eine mehr verlangsamte Muskelerschlaffung auf einen grösseren

---

1) Arch. f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abt.) 1848.

2) Hermann, Handb. d. Physiol. Bd. 1.

3) Hedon, Physiologie d. Menschen. 1907.

4) Mechan. Leistung, Wärmeentwicklung und Stoffumsatz bei der Muskel-tätigkeit. Leipzig 1864.

5) Myothermische Untersuchungen. 1872.

6) Handb. d. Physiol. Bd. 1.

7) Zitiert nach Schenk.

8) Pflüger's Arch. Bd. 15 S. 497.

9) Pflüger's Arch. Bd. 51 S. 509.

10) Myothermische Untersuchungen. 1872.

Energieverlust bei der Kontraktion hindeutet, wofür auch die Beobachtungen am ermüdeten Muskel sprechen. Wenn man nun annimmt, dass bei Verkürzung des Muskels unter dem Einfluss z. B. des Coffeins eine verstärkte Wärmeentwicklung stattfindet [was mit den Beobachtungen von Kügler<sup>1)</sup> und Fürth<sup>2)</sup> übereinstimmen würde, nach welchen das Coffein zweifellos die Spaltungsprozesse im Muskel erhöht und eine schnellere Umwandlung des Myosins in Myosinfibrin bewirkt], dann wird die Verstärkung ganz erklärlich, welche man bei der Verkürzung unter dem Einfluss der alkylierten Xanthine überhaupt beobachtet: Sie ist die Folge eines unter diesen Bedingungen stärker tätigen Muskelzustandes, ganz ähnlich wie man das beim Veratrin beobachtet. Was den Aparallelismus anbetrifft, welchen man zwischen der Stärke der Muskelverkürzung und der Schnelligkeit seiner Erschlaffung unter der Wirkung von Dimethyl- und Monomethylxanthinen beobachtet, so entsteht er, dem Anscheine nach, ausschliesslich durch die stärkere Wirkung auf den Muskel, dessen Moleküle labiler werden, so dass die Umwandlung der chemischen potentiellen Energie in die kinetische schneller und energischer stattfindet. Je stärker die Substanz wirkt, desto mehr Energie wird zwar bei der Muskelverkürzung verbraucht; aber trotz der Intensität des Prozesses kann er ungleichmässiger verlaufen, indem er hauptsächlich in den ersten Anfangsmoment der Muskeltätigkeit (der Verkürzung) fällt. In diesem Falle kann man die Hubhöhe in einem bestimmten Momente nicht vergleichen mit der des entsprechenden Momentes unter der Einwirkung anderer — schwächer wirkender — Substanzen, bei welchen vielleicht die Spaltungsprozesse weniger intensiv, aber gleichmässiger verlaufen. Infolge des grösseren Energieverlustes bei der Muskelverkürzung unter dem Einfluss wenig alkylierter Xanthine geschieht, angemessen dem Muskelzustande, die Erschlaffung sehr langsam, wie dies die Kurven anschaulich beweisen.

Nur die Verkleinerung der Hubhöhe bei der Muskelverkürzung, welche parallel geht mit der Verzögerung seiner Erschlaffung, spricht für eine stärkere Wirkung der Xanthinstoffe auf die quergestreifte Muskulatur. Deshalb hat Baldi<sup>3)</sup> nicht recht, wenn er beim Vergleich der Wirkungsstärke von alkylierten Xanthinen auf den Muskel

---

1) Über die Starre des Säugetiermuskels. Dissertation. Dorpat 1883.

2) Ergebnisse d. Physiol. Bd. 1 S. 110—123. 1902.

3) La Terapia moderna 1891 Nr. 12.



seine Folgerungen nur aus den Veränderungen der Hubhöhe bei seiner Verkürzung zieht und so zu der Behauptung kommt, dass mit der Zahl der Methylgruppen im Xanthinkern die Wirkung solcher Substanzen auf den Skelettmuskel stärker wird. Diese Wirkung haben, wie aus den obenerwähnten Versuchsergebnissen folgt, in etwas schwächerem Grade die trialkylierten Xanthine, noch schwächer methoxy- resp. äthoxylierte Coffeine; die Verstärkung der Wirkung jedoch geschieht in der Reihenfolge ihrer Dealkylierung. Von den Dimethylxanthinen ist die Wirkung beim Theophyllin verhältnismässig schwach ausgeprägt, stärker jedoch beim Paraxanthin, was mit Salomon's<sup>1)</sup> Beobachtungen übereinstimmt, welcher beim Paraxanthin besonders die Muskelwirkung an Fröschen feststellte. Dann folgt Monomethylxanthin, Heteroxanthin und schliesslich, nach Fillehne<sup>2)</sup>, Xanthin.

Die Periode der latenten Reizung des quergestreiften tätigen Muskels unterliegt, wie aus meinen Experimenten in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Paschkis und Pal<sup>2)</sup>, hervorgeht, unter dem Einfluss der obenerwähnten Xanthinstoffe keiner Veränderung.

Es bleibt mir am Ende dieser Arbeit die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Jacobj für seine gütige Unterstützung mit Rat und Tat bei Ausführung der Versuche meinen ergebensten Dank auszusprechen.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 13 S. 187. 1888.

2) l. c.