

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Leipzig.)

Studien über den Tetanus.

I.

Ueber die Abhängigkeit des Tetanusverlaufs von der Reizfrequenz bei maximaler indirecter Reizung.

Von

Privatdocent Dr. **F. B. Hofmann**, Leipzig.

(Mit 29 Textfiguren.)

Die Versuche, über die im Folgenden berichtet werden soll, bilden die Fortsetzung der gemeinsam mit Herrn Professor Amaya begonnenen Untersuchung über die scheinbaren Hemmungen am Nervmuskelpreparate. Wir waren in der letzten Abhandlung über diesen Gegenstand dahin gelangt, einen engen Zusammenhang zwischen dem Erfolg zeitweiliger Doppelreizung des Nerven an zwei verschiedenen Stellen und den von Wedensky (1886) beschriebenen Erscheinungen beim Wechsel der Reizstärke und der Reizfrequenz während des Tetanisirens anzunehmen, und hatten uns die weitere Aufgabe gestellt, uns einen möglichst klaren Einblick in diese Vorgänge zu verschaffen. Ich begann daher, — anfangs (1899) noch gemeinschaftlich mit Herrn Prof. Amaya — eine Nachuntersuchung der Angaben von Wedensky, und wir konnten dabei seine Beobachtungen in ihren grossen Zügen durchaus bestätigen.

Da nach dem eben Gesagten die Experimente von Wedensky gewissermaassen die Grundlage und den Ausgangspunkt der vorliegenden Abhandlung bilden, so lasse ich die Wedensky'sche Beschreibung von dem Verhalten des Tetanus bei verschiedenen Reizfrequenzen unter Weglassung alles dessen, was erst später zur Sprache kommen wird, mit den Worten des Autors selbst (nach dem deutschen Résumé 1886 S. 337 ff.) folgen: „1. Tetanisirt man indirect

den Muskel mit starken Inductionsströmen von grösserer Frequenz (unten sub 21), so erschlafft derselbe schnell und geräth dabei in einen besonderen Zustand, der nicht auf die Erschöpfung seiner contractilen Kräfte zurückzuführen ist.

2. Aus diesem Zustande kann der Muskel einfach durch Abschwächung der tetanisirenden Ströme bis zu einem gewissen Grade — Optimum der Reizstärke in diesem Augenblicke (vgl. sub 21) — in einen starken Tetanus übergeführt werden, während derselbe durch neue Verstärkung der Reize — bis zum Pessimum der Reizstärke — wieder sofort in den früheren Zustand — Pessimumzustand — versetzt wird.

7. Die sub 2 beschriebenen Erfolge (d. h. bei Abschwächung resp. Verstärkung der Reize) lassen sich auch durch einen plötzlichen Wechsel der Reizung von einer grösseren Reizfrequenz auf diejenige von einer geringeren Frequenz, beide von maximaler Intensität, erreichen.

8. Der Grund hierfür liegt in dem Umstande, dass jedem Ermüdungsstadium sein eigenes Optimum der Reizfrequenz zukommt, indem jede höhere Frequenz (stets bei maximaler Reizintensität) alsdann in einem gewissen Grade als Pessimum der Reizfrequenz einwirkt und jede geringere Frequenz ebenfalls nicht im Stande ist, den Tetanus auf dem Maximum der Verkürzung zu erhalten.

9. Für einen frischen Froschmuskel liegt das Optimum der Reizfrequenz, d. h. derjenigen Frequenz, durch welche der höchste Tetanus in kürzester Zeit erreicht wird, bei ca. 100 Schw. in 1 Sec.¹⁾.

10. Sowohl bei viel geringerer (A sub 21) als auch bei viel höherer (C sub 21) Frequenz erhält der Muskel in keinem Stadium des Tetanisirens sein mögliches Maximum der Verkürzung

21. Es lassen sich die Tetanuserscheinungen in ihrer Abhängigkeit von der Reizfrequenz bei maximaler Reizstärke auf folgende Weise resumiren:

1) Hierzu ist zu bemerken, dass Wedensky das Nervenmuskelpräparat mit Inductionsströmen reizte und die Aenderung der Reizfrequenz durch Aenderung der Unterbrechungsfrequenz des primären Stromes bewerkstelligte. Die Schwingungen (Schw.), von denen er spricht, beziehen sich also auf den Unterbrecher (Wagner'schen Hammer).

A. Niedrige Reizfrequenz.

- a) Am meisten typisch bei ca. 20 Schw. in 1 Sec.;
- b) der Tetanus steigt sehr langsam an, erreicht gewöhnlich nicht das mögliche Maximum der Verkürzung und fällt darauf (in Folge der Erschöpfung) sehr allmählich herab;
- d) das Optimum der Reizstärke fällt während des Tetanisirens stets auf das Maximum derselben (es entstehen also beim Wechsel der Reizstärke keine den sub 2 beschriebenen entsprechende Erscheinungen).

B. Mittlere Reizfrequenz.

- a) Zwischen 60 und 150 Schw. in 1 Sec.;
- b) die Tetanuscure steigt schnell (und zwar desto schneller, je höher die Frequenz zwischen den angegebenen Grenzen liegt) an und erreicht dabei das mögliche Maximum der Muskelverkürzung, worauf bald ein rasches, mehr oder weniger ausgeprägtes Erschlaffen des Muskels eintritt; dem letzteren folgt das secundäre Ansteigen des Tetanus u. s. w.¹⁾
- d) das Maximum der Reizintensität fällt nur im Beginne des Tetanisirens mit dem Optimum der Reizstärke zusammen; dann rückt das letztere allmählich unter das Maximum herab (es entwickeln sich also die Bedingungen für die sub 2 angegebenen Erscheinungen).

C. Hohe Reizfrequenz.

- a) Typisch von 250 Schw. und mehr;
- b) die tetanische Curve steigt sehr rasch an, erreicht aber niemals das Maximum der Muskelverkürzung; dann folgt das primäre Erschlaffen, das secundäre Ansteigen u. s. w.;
- d) das Optimum der Reizstärke liegt schon von Anfang an (am frischen Muskel) unter dem Maximum der letzteren (es treten also sofort in einem gewissen Grade die sub 2 angegebenen Erscheinungen ein.“

Wie schon aus den citirten Sätzen zu entnehmen ist, hat Wedensky seine Schlüsse zumeist aus den Beobachtungen beim Wechsel der Reizfrequenz bzw. Reizstärke während des Tetanisirens gezogen. Ich habe nun gesucht, auf einem anderen Wege in den Gegenstand einzudringen und vor allen Dingen durch eine ganz

1) Das Genauere darüber siehe unten S. 193.

systematische Weiterführung der Untersuchung neue Thatsachen zur Erklärung der eigenartigen Vorgänge beizubringen. Dass dabei der Vollständigkeit halber auch mehrfach Versuche vorgenommen werden mussten, die in gleicher oder ähnlicher Weise schon von Wedensky angestellt worden waren, ist selbstverständlich. Dort, wo dies der Fall ist, werde ich das stets noch besonders hervorheben, soweit ich mich bei meiner mangelhaften Kenntniss der russischen Sprache überhaupt darüber orientiren konnte. Auch die hierhergehörigen Angaben anderer Autoren werden später bei den betreffenden Capiteln der Abhandlung noch besonders citirt.

Bei der Durcharbeitung des Problems bin ich nun schliesslich zu einer Auffassung des Sachverhalts gelangt, die, wie nach allem mir Bekannten scheint, von der Wedensky'schen wesentlich abweicht. Die Grundprincipien derselben wird der Leser schon in dieser Abhandlung durchblicken sehen. Die ausführliche Darlegung derselben kann aber, wenn Wiederholungen und unbewiesene Voraussetzungen möglichst vermieden werden sollen, erst gegeben werden, wenn das gesammte Beobachtungsmaterial vorliegt. Ich habe mich daher entschlossen, zunächst in einzelnen Abhandlungen die Thatsachen mitzutheilen und dann erst in einem Schlusssatz die theoretischen Folgerungen daraus abzuleiten.

In dieser ersten Abhandlung soll zunächst behandelt werden der Einfluss der Reizfrequenz auf den Tetanusverlauf bei maximaler, indirecter Reizung.

1. Versuche am frischen, unvergifteten Nervmuskelpräparate.

Versuchstechnik. Die Analyse der Wedensky'schen Erscheinungen wird dadurch erschwert, dass man es dabei (abgesehen von der Belastung, die ich stets constant gehalten habe) mit drei Variablen zu thun hat: der Reizfrequenz, der Reizstärke und dem augenblicklichen Zustand des Muskels, der bei länger dauernden Versuchen schon in Folge der fortschreitenden Ermüdung in einer fortwährenden Veränderung begriffen ist. Um zu klaren Vorstellungen zu gelangen, fragen wir uns zuerst: wie verhält sich der Tetanus, wenn von diesen drei Factoren bloss der eine variiert wird — die Reizfrequenz —, während die beiden anderen möglichst gleich gehalten werden? Die Reizstärke nehmen wir vorerst übermaximal, d. h. wir verwenden Ströme, die noch etwas stärker sind als jene,

welche bei sehr niedrigen Reizfrequenzen erfahrungsgemäss eben den höchsten Tetanus geben. Um den Zustand des Muskels möglichst gleich zu halten, führte ich die Untersuchung am blutdurchströmten, in situ belassenen Muskel aus¹⁾ und machte zwischen den einzelnen, nur wenige Secunden dauernden Tetanis mehrere Minuten lange Pausen. Auch bei diesem Versuchsverfahren wird ja der Muskel während des Tetanisirens etwas ermüden, aber in der Pause kann er sich von der vorhergehenden Reizung doch wieder fast vollständig erholen. Wir haben also den Muskel wenigstens am Anfang des Tetanus ungefähr unter den gleichen Bedingungen und können eine eventuelle Veränderung des Tetanusablaufs hierbei bloss auf Rechnung der Veränderung des äusseren Reizes setzen. Eine ganz allmählich eintretende Ermüdung lässt sich — wenn man nicht ganz lange Pausen machen will — allerdings auch hier nicht ausschalten. Wenigstens zeigen bei längeren (1—2ständigen) Versuchsreihen die letzten Tetani schon Andeutungen jener Ermüdungserscheinungen, die wir in einem späteren Capitel kennen lernen werden. Es ist daher zweckmässig, die Vergleichscurven immer unmittelbar nach einander aufzunehmen.

Im Einzelnen war der Gang der Versuche folgender: Einem Frosche wurde in Aethernarkose der N. ischiadicus auf einer Seite durchschnitten und unter Schonung der Blutgefässe frei präparirt. Nach vollständiger Erholung von der Narkose wurde das Thier auf ein Froschbrettchen gebunden, der Ober- und Unterschenkelknochen am Kniegelenk durch eine Klemme so festgehalten, dass die Circulation im Unterschenkel erhalten blieb, und die freigelegte Achillessehne vermittelst eines Fadens mit einem Schreibhebel (Bogensreiber) verbunden, der die Contractionen des Musculus gastrocnemius bei isotonischer Anordnung in dreifacher Vergrösserung verzeichnete. Damit die Contraction der übrigen Unterschenkelmuskeln keine Störung in der Curve verursachen konnte, wurde die Pfote in extremer Beugestellung zurückgebunden. Zur Reizung dienten in

1) Zu den ersten, orientirenden Versuchen auf diesem Gebiet kann man sehr wohl auch das frisch ausgeschnittene Nervmuskelpreparat verwenden. Wenn man, wie oben beschrieben, zwischen den einzelnen kurzen Reizungen längere Pausen einschaltet, so unterscheiden sich die ersten 6—8 Tetani kaum von denen des blutdurchströmten Muskels. Später allerdings treten trotz der Pausen ganz deutliche Ermüdungserscheinungen auf.

den Vorversuchen Inductionsströme eines Du Bois'schen Schlitten-inductoriums, in dessen primären Kreis ein Bernstein'scher akustischer Stromunterbrecher eingeschaltet war, dessen Quecksilber-contact mit einer Spülvorrichtung versehen wurde. Für eine bestimmte Nervenstelle wurde rasch die Reizschwelle aufgesucht und dann mit einem beträchtlich geringeren Rollenabstande ein Tetanus von 2—5 Secunden Dauer erzeugt, der graphisch verzeichnet wurde. Während der 5—10 Minuten langen Pause bis zur neuerlichen Reizung konnte bequem durch Einziehen einer neuen Feder oder durch Variirung der Länge derselben die Unterbrechungsfrequenz geändert werden. Während der Pause wurde der Nerv, um seine Eintrocknung zu vermeiden, in die Wunde versenkt und vor jeder neuen Reizung an derselben Stelle über die Elektroden gebrückt. War dies geschehen, so wurde die secundäre Spirale in jene Entfernung von der primären eingestellt, bei welcher bei der ersten Reizung die Schwelle erreicht worden war, und nun durch Einschalten oder Ausschalten von Widerständen im secundären Kreis (mittelst eines Graphitrheostaten) die Stromstärke so variirt, dass die Reizschwelle wieder bei dieser Stellung der secundären Spirale lag. Diese Bestimmungen wurden möglichst rasch ausgeführt und bis zur nachfolgenden Reizung, die wieder mit demselben geringen Rollenabstand ausgeführt wurde wie die erste, noch eine Pause von etwa einer halben Minute eingeschaltet.

Die bei diesen Versuchen beobachteten Veränderungen der Reizschwelle können verschiedene Gründe haben. Abgesehen davon, dass bei meinen Versuchen nicht immer genau dieselbe Nervenstelle auf den Elektroden lag, konnte sich auch die Erregbarkeit des Nerven während der langen Versuchsdauer ändern. Ferner muss man berücksichtigen, dass bei der angegebenen Versuchsanordnung eine Aenderung des Reizwerthes der einzelnen Inductionsströme auch schon mit der Frequenzänderung an und für sich verbunden sein kann. Führt man nämlich die letztere durch einen Wechsel der Unterbrechungsfrequenz des primären Stromes herbei, so kann erstens bei den höheren Unterbrechungsfrequenzen auch die Schliessungsdauer des primären Stromes so weit abnehmen, dass er nicht mehr seine volle Stärke erlangt, und zweitens ändert sich die Geschwindigkeit der Unterbrechung selbst (der Lösung und Herstellung des Contactes). Dadurch wird nun auch die Stärke und der Ablauf der einzelnen Inductionsströme (mithin auch ihr physio-

logischer Reizwerth) geändert. Nun kann man allenfalls die Aenderung der Stromstärke durch Ein- oder Ausschalten von Widerständen ausgleichen (wobei man übrigens wieder die Art der Elektricitätsbewegung ändert), nicht aber den ganz unberechenbaren Einfluss der Veränderung im Stromverlauf. Es sind daher, ehe man aus diesen Experimenten weitere Folgerungen zieht, Controlversuche mit einem Verfahren, welches einen ganz reinen Wechsel der Reizfrequenzen ohne jede Aenderung des Charakters der Einzelreize gestattet, dringend erforderlich¹⁾. Ich habe zu diesem Behufe einen besonderen Interruptor für Wechselströme verwendet, den ich in einer späteren Mittheilung beschreiben werde. Da die Controlversuche mit diesem Apparate indessen ganz so ausfallen wie — unter den von mir eingehaltenen Vorsichtsmaassregeln — die Vorversuche mit dem Bernstein'schen Unterbrecher, so kann ich trotzdem die Resultate dieser letzteren Versuche bei den weiteren Ausführungen mit verwerthen.

Ganz ähnliche Versuche wie am Frosch habe ich ferner am Kaninchenmuskel vorgenommen. Beim Kaninchen wurde in Aethernarkose der Nervus ischiadicus freigelegt und durchschnitten, das Bein im Kniegelenk festgeklammt, die Pfote in starker Beugestellung zurückgebunden, und die frei präparirte Sehne des Musculus gastrocnemius durch einen Faden mit einem Schreibhebel verbunden. Die Resultate dieser Versuche stimmen, wie dies auch schon Wedensky bei seinen Versuchen beobachtete, vollkommen überein mit denen beim Frosch, so dass also die daraus abgeleiteten allgemeinen Sätze für den Skeletmuskel sowohl der Amphibien als auch der Säugethiere Geltung haben.

Literatur. Experimente über den Verlauf des Tetanus bei verschiedenen Reizfrequenzen sind natürlich auch vor Wedensky schon mehrfach ausgeführt worden²⁾. Alle Autoren stimmen darin

1) Die Versuche von Wedensky über den Einfluss der Reizfrequenz sind alle ohne Berücksichtigung dieses Factors ausgeführt worden. Wedensky stellte, um die Reizfrequenz zu ändern, entweder die Contactschraube des Wagner'schen Hammers an einem Du Bois'schen Schlitteninductorium, dessen secundäre Ströme zum Nervmuskelpräparat abgeleitet wurden, oder er benutzte zwei Inductionsapparate mit verschiedener Unterbrechungsfrequenz des primären Stromes.

2) Ich sehe hier ganz ab von der Literatur über die „Anfangszuckung“ welche in der vorliegenden Untersuchung gar nicht berührt wird. Die der

überein, dass bei höheren Reizfrequenzen der Tetanus rascher absinkt als bei niedrigeren. Man fasste das allgemein dahin auf, dass der Muskel bei frequenteren Reizungen eher ermüdet als bei seltneren, und Kronecker (1880) setzte diese Erscheinung geradezu in Analogie mit dem Ergebniss seiner Ermüdungsreihen mit Einzelzuckungen, dass nämlich die Ermüdung nur abhängig ist von der Zahl der Reizungen, nicht aber von der geleisteten Arbeit. Wedensky hat hinzugefügt (1886 § 26 S. 51 ff.), dass unter der Einwirkung von Pessimusreizen auf das bekannte rasche („primäre“) Absinken des Tetanus nach einiger Zeit eine zweite, nicht so hohe, aber länger als die erste dauernde Erhebung nachfolgt, die „secundäre tetanische Erhebung“. Nach dem Abfallen der secundären Erhebung (dem „secundären Abfall“) kommt es manchmal noch zu einer dritten Erhebung. Aber die letztere ist niemals so hoch wie die secundäre und verläuft auch viel allmählicher. Nach dem secundären Abfall sieht man öfter eine Zählung an der Curve und am Muskel fibrilläre Zuckungen. Ob diese von geringen Unregelmässigkeiten im Unterbrecher herrühren, oder ob sie in den Eigenschaften des Nervmuskelpreparates ihren Grund haben, ist schwer zu sagen. Da man die Zählung bald sieht, bald nicht, so scheint es ihm, als ob beide Ursachen zusammenwirken könnten. Das Thal zwischen der ersten und zweiten Erhebung kann sehr schwach ausgesprochen sein, ist aber, wenigstens am frischen Präparat, immer vorhanden. Bei ausgiebig tetanisirten Präparaten kommen dagegen keine secundären Erhebungen mehr vor. Beim „Optimumreiz“ erhebt sich der Tetanus etwas langsamer als bei pessimaler Reizung und fällt nur ganz langsam ab, ohne secundäre Erhebung.

Während sich die bisherigen Angaben mehr auf das Verhalten des Tetanus bei andauernder Reizung beziehen, hat eine sehr sorgfältige Studie von Bohr (1882) das Verhalten des Tetanusanstieges bei verschiedenen Reizfrequenzen zum Gegenstande. Bohr fand, dass unter gewissen Voraussetzungen, nämlich 1. wenn der Tetanus überhaupt glatt und regelmässig verläuft; 2. wenn er keine Contractur hinterlässt; 3. wenn der Muskel auf zwei gleiche, mit geringem

Anfangszuckung auf den ersten Blick ähnlichen „Anfangstetani“, die ich später beschreibe, beruhen auf ganz anderen Bedingungen, was schon daraus hervorgeht, dass die Anfangszuckungen durch ganz schwache, eben an der Schwelle liegende Ströme hervorgerufen werden, die Anfangstetani aber erst bei übermaximalen Strömen auftreten.

Intervall nach einander applicirte Reize mit gleich grossen Einzelschüben antwortet (also Treppe und Ermüdungsabfall ausgeschlossen sind!), die tetanische Curve in Form einer gleichseitigen Hyperbel ansteigt. Die Veränderung des Tetanus bei verschiedenen Reizfrequenzen lassen sich nach Bohr folgendermaassen charakterisiren: Der Grenzwert, welchem der Tetanus zustrebt (der Abstand der Asymptote der Hyperbel von der Abscisse der Ruhelage), bleibt unverändert. Dagegen steigt die Tetanuscurve bei höheren Reizfrequenzen jäh empör. Copirt man Tetanuscurven verschiedener Reizfrequenzen so über einander, wie ich es bei meinen eigenen Curven zu thun pflege, dass ihre Anfangspunkte sich decken, so müssen dieselben nach Bohr anfangs (wegen des steileren Anstiegs der Curven höherer Reizfrequenzen) divergiren, später aber müssen

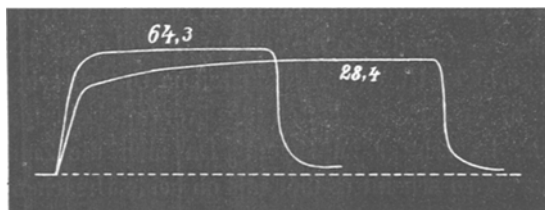


Fig. 1. Die Zahlen an den Curven geben die Anzahl der Reize in der Secunde an.

sie, da sie alle demselben Grenzwerthe zustreben, wieder convergiren. Um ein anschauliches Bild dieser Veränderung zu geben und den Vergleich mit meinen später folgenden Curven zu erleichtern, habe ich in Fig. 1 die Curven 8 (28,4 Reize in der Secunde) und 9 (64,3 Reize in der Secunde) von Bohr's Tafel V, Versuch IV in der beschriebenen Weise über einander copirt.

Gegen diese Darstellung von Bohr sind allerdings später von zwei Seiten her (Wedensky 1886 und Kohnstamm 1893) Einwände erhoben worden. Indessen habe beide Autoren weder Messungen angestellt noch darauf geachtet, ob bei ihren Versuchen die oben erwähnten Bohr'schen Bedingungen erfüllt waren.

Eigene Beobachtungen. Obwohl die Frage nach der Form des Tetusanstiegs für die eigentlichen Ziele meiner Untersuchung nur eine untergeordnete Bedeutung besitzt, so habe ich doch zu meiner eigenen Orientirung einige Messungen nach Bohr's Vorgange ausgeführt, und zwar verglich ich mit einander den Tetanus

bei indirecter Reizung des frischen unvergifteten Muskels bei erhaltenem Kreislauf und den Tetanusanstieg bei directer Reizung des frischen, curaresirten Muskels ebenfalls bei erhaltenem Kreislauf. Bei diesen Versuchen wurden — abweichend von allen übrigen — die Contractionen mittelst Stirnschreibers verzeichnet, die Zeit mit einer Stimmgabel von 110 V in der Secunde gemessen. Dann projecirte ich die Curve mit dem Episkop in ungefähr zehnfacher Vergrößerung auf ein Millimeterpapier, dessen Genauigkeit vorher untersucht worden war. Der untere Rand der projecirten Curve wurde auf dem Papier sauber nachgezeichnet und nachher erst ausgemessen. Die Messungsfehler bei diesem Verfahren dürften 1 mm bei ungefähr zehnfacher Vergrößerung, also etwa 0,1 mm an der Originalcurve kaum erreichen. Die Ausmessung ergab, dass der Tetanus, wenn man von seinem ersten, raschen Anstieg (den auch Bohr immer unberücksichtigt liess) absah, in der That bei directer Reizung, wenigstens bei den ersten Curven, solange jede Ermüdung noch ausgeschlossen war, in Hyperbelform anstieg. Dagegen zeigte sich in meinen Versuchen bei indirecter Reizung schon bei der ersten Curve am frischen Muskel ein stetig zunehmendes Zurückbleiben der Tetanuscure hinter der Hyperbel; der Bohr'sche Werth für $\cotg v$ (der Genzwerth der Hyperbel) nahm continuirlich ab. Da ich grobe Messungsfehler nicht gemacht habe, andererseits auch gar kein Grund vorliegt, an der Zuverlässigkeit und Sorgfalt der unter Ludwig's Leitung ausgeführten Messungen von Bohr irgendwie zu zweifeln, da ich noch dazu in den eigenen Probeversuchen bei directer Reizung wenigstens für den auf den ersten, rascheren Anstieg folgenden Theil des Tetanus dasselbe Resultat erhalten habe wie Bohr, so schliesse ich aus dem oben erwähnten Versuchsergebniss, dass bei indirecter Reizung die Voraussetzungen von Bohr auch schon beim unermüdeten Muskel nicht immer zutreffen. Das Resultat liesse sich ungezwungen erklären, und in diesem Falle würde es sich ohne Weiteres meinen übrigen Ermittlungen anreihen, wenn man annähme, dass bei indirecter Reizung auch dann schon, wenn der Tetanus noch ansteigt, die einzelnen Zuckungen, aus denen er sich zusammensetzt, kleiner und kleiner würden. Ich will damit nicht sagen, dass nicht vielleicht unter ganz besonders günstigen Bedingungen — bei sehr kräftigen und gesunden Thieren und niedriger Reizfrequenz — auch bei indirecter Reizung ein hyperbolischer Anstieg des Tetanus vorhanden sein kann.

Wenigstens hat dies Bohr anscheinend (1882 S. 236 oben) in einigen Versuchen gesehen (die weitaus meisten Versuche von Bohr sind allerdings bei directer Reizung ausgeführt worden). Das für mich Wesentliche aber ist, dass man dies Resultat nicht einmal am frischen Muskel, noch weniger am wiederholt gereizten sicher erwarten kann. Es folgt daraus, dass ich eine so streng mathematische Definition der Tetanuscurve, wie sie Bohr geliefert hat, bei meinen Versuchen nicht geben kann. Ich muss mich vielmehr bei der späteren Beschreibung auf ganz allgemeine Angaben über die Steilheit des Anstieges und über die während einer bestimmten Zeit wirklich erreichte Höhe des Tetanus (statt des Grenzwertes desselben) beschränken. Höchstens lässt sich bei den über einander copirten Curven noch angeben, ob sie ähnlich wie die Bohr'schen (vgl. meine Fig. 1) anfangs divergiren, später convergiren oder nicht.

Uebrigens kamen alle diese Dinge für mich erst in zweiter Linie in Betracht. Mein Hauptinteresse richtete sich vielmehr auf das Auftreten des früher allgemein als Muskelermüdung gedeuteten Absinkens des Tetanus auch schon bei ganz kurzen (nur wenige Secunden) dauernden Reizungen und seine Abhängigkeit von der Reizfrequenz.

Bei niedrigen Reizfrequenzen (bis etwa zu 60 Reizen in der Secunde) kommt es am frischen, blutdurchströmten — und ebenso am frischen, ausgeschnittenen — Muskel während solcher kurzer (2 bis 5 Secunden anhaltender) Reizungen überhaupt zu keinem Absinken des Tetanus.

Bei mittleren Reizfrequenzen (etwa von 60 bis zu 120 Reizen in der Secunde) pflegt aber in der Regel (sicher wenigstens bei Thieren, die sich bereits einige Zeit in der Gefangenschaft befinden) schon am frischen Muskel nach kurzer Reizdauer ein geringes Absinken des Tetanus aufzutreten. Es zerfällt dann die Tetanuscurve in zwei Theile, einen aufsteigenden Theil bis zum Gipfelpunkte und einen absteigenden. Der aufsteigende Theil verläuft steiler bei den Reizungen höherer Frequenz, und der Tetanus erreicht bei denselben mitunter eine etwas grössere Höhe.

Bei noch höheren Reizfrequenzen als den genannten (ich ging in der Regel bis zu 260 Reizen in der Secunde) rückt der Gipfelpunkt immer näher an den Anfang des Tetanus heran; der Tetanus fällt früher und tiefer ab. Zu einem völligen Absinken des Tetanus, so dass eine vollständige Erschlaffung des Muskels trotz fortdauernder Reizung erfolgt wäre, kam es aber bei den von mir

angewandten Reizfrequenzen am frischen Muskel nie. Der aufsteigende Theil zeigte auch schon bei wiederholten Reizungen mit derselben Frequenz kleine Schwankungen. Deshalb kann man kleinen Veränderungen desselben bei verschiedenen Reizfrequenzen

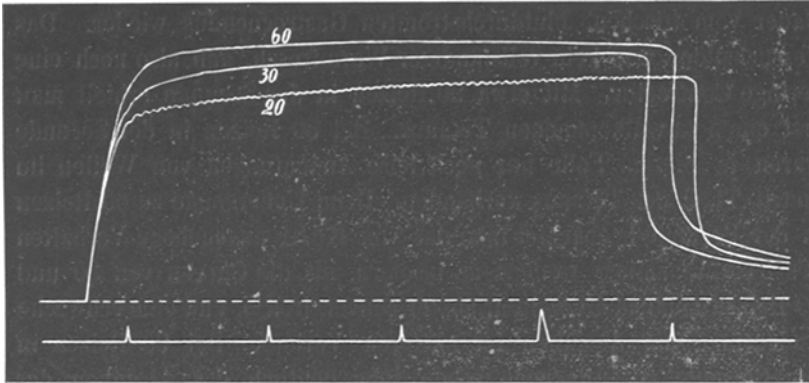


Fig. 2 a.

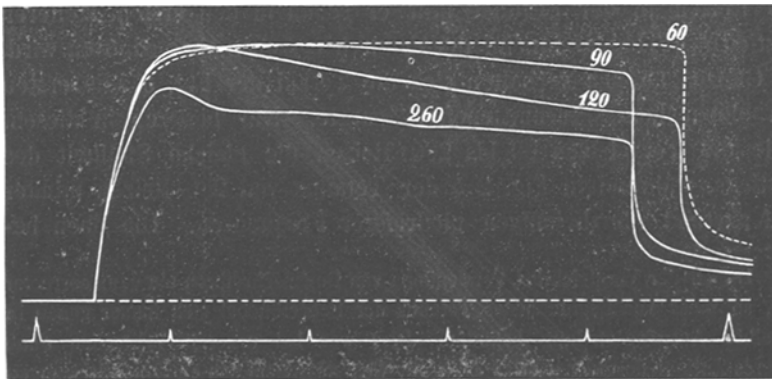


Fig. 2 b.

Fig. 2 a und 2 b. *Rana esculenta*. Indirecte Reizung des *M. gastrocnemius* bei erhaltener Circulation mit Inductionsströmen. Variirung der Reizfrequenz. Dauer der Tetani 4 Sec., der dazwischen liegenden Pausen 4 Min. Schwelle stets bei 25 cm. Rollenabstand, Reizung mit 18 cm R.-A. Die Schwingungszahl des Bernstein'schen Unterbrechers im primären Kreis ist bei den einzelnen über einander copirten Curven angegeben.

keine grosse Bedeutung beimessen. Manchmal blieb er von 120 bis 260 Reizen in der Secunde unverändert. In der Regel aber erfolgte er bei 260 Reizen von vorn herein weniger steil als bei 120 Reizen in der Secunde.

Das Resultat derartiger Versuche lässt sich am leichtesten überblicken, wenn man die Tetanuscuren so über einander copirt, dass die Anfangspunkte derselben zusammenfallen¹⁾. So geben Fig. 2 *a* und *b* über einander copirte, nach je 4 Minuten Pause mit verschiedenen Reizfrequenzen²⁾ aufgenommene Tetani von 4 Secunden Dauer vom frischen, blutdurchströmten Gastrocnemius wieder. Das Versuchsthier war kein vollständiger Warmfrosch, gab also noch eine geringe Contractur. Mit etwa 20 Reizen in der Secunde erhielt man erst einen unvollkommenen Tetanus. Bei 30 Reizen in der Secunde waren in diesem Falle nur noch leise Andeutungen von Wellen im ersten Theil des Tetanus vorhanden. Beim Uebergange zu 60 Reizen in der Secunde beobachtet man das von Bohr angegebene Verhalten des Tetanusanstiegs wenigstens insofern, als die Curven von 30 und 60 Reizen anfangs divergiren, später convergiren³⁾, und eine schwache Andeutung von Absinken im späteren Verlauf. Bei 90 Reizen in der Secunde tritt dagegen schon sehr deutlich das Absinken des Tetanus in Erscheinung, bei 120 Reizen in der Secunde rückt der Gipfelpunkt näher an den Beginn des Tetanus heran, und bei 260 Reizen in der Secunde fällt er schon in den ersten, steileren Anstieg des Tetanus hinein, der dadurch vorzeitig abgeschnitten wird. Im Ganzen ähnlich verhalten sich die Tetani der Fig. 3, die ersten von einem herausgeschnittenen Präparate. Nur besitzen in diesem Falle die Tetani von 60 bis 260 Reizen die gleiche Steilheit des Anstiegs, während in Fig. 2 *b* der Tetanus von 260 Reizen minder steil ansteigt als diejenigen niedrigerer Frequenzen. Die eben be-

1) Soll der Vergleich bei Verwendung von Bogenschreibern ein ganz correcter sein, so muss vor Beginn jedes Tetanus der Schreibhebel sich immer genau in derselben Ausgangsstellung befinden. Dies war bei unseren Versuchen ohne weiteres Zuthun desswegen stets der Fall, weil zwischen den einzelnen Reizungen Pausen von mehreren Minuten lagen, ein etwaiger Verkürzungsrückstand vom vorherigen Tetanus also inzwischen immer schon abgeklungen war.

2) Als Reizfrequenz gebe ich in der folgenden Beschreibung die Unterbrechungsfrequenz des primären Stromes an, weil ich mich bei mit der Hand ausgeführten Unterbrechungen des primären Stromes davon überzeugt hatte, dass bei dem verwendeten Rollenabstande wohl maximale Zuckungen bei der Oeffnung, aber noch keine Zuckungen bei der Schliessung des primären Stromes auftraten. Ferner zeigte bei wenigen (18) Unterbrechungen in der Secunde der unvollkommene Tetanus auch ebensoviel (18) Wellen in der Secunde.

3) Die hyperbolische Anstiegsform des Tetanus könnte man an diesen Curven, selbst wenn sie vorhanden wäre, nicht direct wahrnehmen, weil die Curven vermittelt eines Bogenschreibers verzeichnet sind.

schriebenen Figuren geben zusammen einen sehr guten Ueberblick über das Verhalten des Tetanus am frischen Muskel bei verschiedenen Reizfrequenzen, wie man es mit nur geringen Abweichungen immer wieder findet. Die Variation der Reizfrequenz geschah in diesen Fällen durch Veränderung der Unterbrechungsfrequenz des primären Stromes mittelst des Bernstein'schen Unterbrechers. Ich habe ähnliche Curven auch bei Verwendung meines Unterbrechers erhalten; allerdings konnte ich dabei die Frequenz nicht so leicht innerhalb so weiter Grenzen variiren wie im vorliegenden Falle.

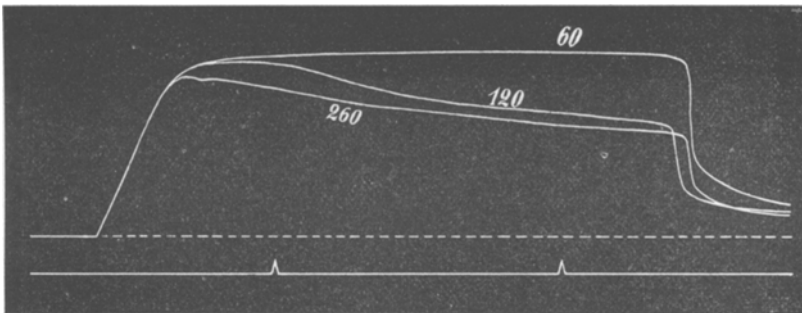


Fig. 3. *Rana esculenta* (Februar). Indirecte Reizung des ausgeschnittenen *M. gastrocnemius* mit Inductionsströmen. Schwelle stets bei 17 cm R.-A., Reizung mit 10 cm R.-A. Schwingungszahl des Bernstein'schen Unterbrechers im primären Kreis bei den einzelnen über einander copirten Curven angegeben. Dauer der Tetani 2 Sec., der dazwischen liegenden Pausen 5 Min.

Beim Kaninchen trat am frischen Muskel noch nicht einmal bei 175 Reizen in der Secunde eine Andeutung von Absinken des Tetanus auf. Aber auch beim Froschmuskel war das Absinken zu unbedeutend, als dass man mit Aussicht auf Erfolg an eine Analyse hätte herantreten können. Die Möglichkeit einer solchen bot sich erst, wenn es gelang, das Absinken noch stärker hervortreten zu lassen. Dazu standen nun zwei Wege offen. Entweder man steigerte die Reizfrequenz noch weiter, oder man versetzte das Nervmuskelpräparat in einen solchen Zustand, dass das W e d e n s k y'sche „Pessimum“ auch schon bei niedrigeren Reizfrequenzen auftrat. Auf dem ersteren Wege waren, wenn man die ideale Forderung genau gleichartiger Reizungen trotz der Verschiedenheit der Reizfrequenz beibehalten wollte, grosse technische Schwierigkeiten zu überwinden. Und auch dann war es noch fraglich, ob er zum Ziele geführt hätte. Weitaus bequemer war der zweite Weg, die Beeinflussung des Nervmuskelpräparates durch Gifte, und er bot ausserdem die Möglichkeit,

durch Benutzung specifisch wirkender Substanzen den Antheil, welchen der nervöse Zuleitungsapparat und das muskuläre Erfolgsorgan an den beobachteten Erscheinungen haben, von einander zu sondern.

2. Einfluss der Aethernarkose auf den Tetanusverlauf.

In der Meinung, dass vielleicht das Decrement der Erregungswelle im Nerven und Muskel für das Zustandekommen des Wodensky'schen „Pessimiumzustandes“ von Bedeutung sei, untersuchte ich zunächst den Einfluss der Aethernarkose. Narkotisirt man einen Frosch, welcher in der oben S. 190 beschriebenen Weise präparirt ist, mit Aether dadurch, dass man ihm eine Kappe über den Kopf

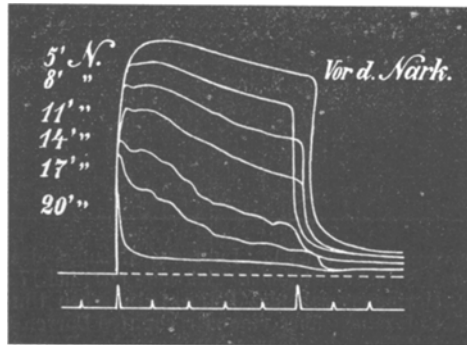


Fig. 4. *Rana esculenta*. Indirecte Reizung des *M. gastrocnemius* bei erhaltener Circulation mit 100 Wechselströmen von übermaximaler Stärke in der Secunde. Einwirkung der Aethernarkose auf den Reizerfolg. Dauer der Narkose bei den einzelnen über einander copirten Curven angegeben. Dauer der Tetani 5 Sec.

stülpt, in der sich ein mit Aether getränkter Wattebausch befindet, und macht man während des Narkotisirens Probereizungen mit Strömen mittlerer Frequenz (60 bis 100 Reize in der Secunde), so beobachtet man eine Erscheinungsreihe, die in typischer Form durch Fig. 4 wiedergegeben wird. Bei dem hier abgebildeten Versuch wurde mit meinem Unterbrecher ein constanter Strom 100 Mal in der Secunde auf ganz kurze Zeit geschlossen und bei jedem Stromschluss die Richtung des durch den Nerven geschickten Stromes gewechselt. Der Tetanus vor der Narkose besitzt die für diese Frequenz charakteristische Form des ganz allmählichen Absinkens¹⁾. Unter

1) Beim Vergleich mit den früher reproducirten Curven beachte man, dass hier der Gang der Trommel ein viel langsamerer war (Dauer des Tetanus 5 Sec.).

dem Einfluss der fortschreitenden Narkose setzt das Absinken immer früher und früher ein (Curven nach 5 bis 11 Minuten Narkose in der Figur), wird aber zunächst nicht wesentlich beschleunigt. Der abfallende Theil der Tetanuscure verläuft sonach ziemlich parallel zur Normalcurve, aber in geringerer Höhe. Dann folgt ein Stadium der Narkose, in welchem das Absinken des Tetanus rascher vor sich geht (14 bis 17 Minuten in der Figur), und zwar in der Weise, dass es unmittelbar nach dem Ueberschreiten des Gipfelpunktes am steilsten ist und dann allmählich sanfter wird, so dass schliesslich eine längere Zeit anhaltende ungefähr gleichmässige Tetanushöhe erreicht wird, die um so niedriger ist, je tiefer die Narkose. Zu gleicher Zeit zeigen sich deutliche Unregelmässigkeiten im abfallenden Theil. In einem noch weiter vorgeschrittenen Stadium der Narkose (in dem besprochenen Versuch nach 20 Minuten Narkose) — bei noch erhaltener Athmung und spontaner Beweglichkeit des Frosches — setzt das Absinken ganz früh und steil ein, und der Tetanus hält sich während der weiteren Dauer der Reizung auf einer so unbedeutenden Höhe, dass der Muskel so gut wie ganz erschlafft ist. Es ist zweckmässig, diese Form des Tetanus mit einem besonderen Namen als „Anfangstetanus“ zu bezeichnen. Es sei hier nochmals hervorgehoben, dass der Anfangstetanus von der Anfangszuckung wohl zu unterscheiden ist, und dass ferner die hier beschriebenen Anfangstetani nicht auf die gleiche Ursache zurückzuführen sind wie die Anfangstetani von Werigo, der diesen Ausdruck meines Wissens zum ersten Male (1891) gebraucht hat. Es wäre also eine falsche Vorstellung, wenn man meinte, dass bei den in Rede stehenden Versuchen in Folge der Narkose die früher maximalen Reizungen zu untermaximalen und schliesslich zu Schwellenreizen herabgesunken wären. Bei dem eben beschriebenen Versuch wurde freilich die Stärke des äusseren Reizes bei allen Reizungen gleich gelassen; eine eventuelle Aenderung der Schwelle blieb also unberücksichtigt. Bei den ganz gleich verlaufenden Reizungen mit Inductionsströmen (vgl. die folgenden Figuren) wurde aber stets nicht die absolute Stärke der Reizströme, sondern ihr physiologischer Reizwerth, soweit er sich nach der Reaction des Erfolgsorgans beurtheilen lässt, gleich gehalten. Es wurde also auch während der Aethernarkose so, wie es oben S. 191 beschrieben wurde, vor jeder neuen Reizung bei einem bestimmten, stets gleichen Rollenabstand die Stromstärke im secundären Kreise durch Ein- oder Ausschalten von Widerständen

so lange variiert, bis die Reizschwelle erreicht war, und sodann zur Reizung die secundäre Spirale immer um den gleichen Betrag der primären genähert. Dabei wurden immer übermaximale Ströme verwendet. Wie in einer folgenden Abhandlung genauer ausgeführt werden soll, genügt eine entsprechende Abschwächung der Reizströme, um statt des „Anfangstetanus“ einen während der ganzen Reizung anhaltenden hohen Tetanus auszulösen. Aus diesem Grunde wäre es auch irrig, das nach den Untersuchungen von Dendrinov (1901) während der Aethernarkose ungemein starke Decrement der Erregungswelle im Nerven allein für das Auftreten der Anfangstetani verantwortlich zu machen.

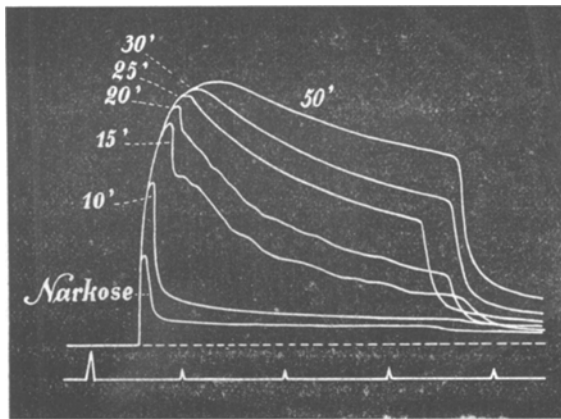


Fig. 5. *Rana esculenta*. Indirecte Reizung des *M. gastrocnemius* bei erhaltener Circulation mit Inductionsströmen (Schwelle bei 30 cm R.-A., Reizung mit 20 cm R.-A. 60 Unterbrechungen des primären Stromes in der Secunde). Erholung aus der Aethernarkose. Die seit dem Ende der Narkose verstrichene Zeit ist bei den einzelnen über einander copirten Curven angegeben. Dauer der Tetani 3 Sec.

Will man den allmählichen Uebergang vom normalen Reizerfolg zum Anfangstetanus genauer verfolgen, so ist es zweckmässig, nicht das rasche Eintreten der Narkose, sondern die viel langsamere Erholung aus derselben dazu zu verwenden. Es ist dies auch methodisch richtiger. Denn da die Ermüdung im selben Sinne auf das Präparat einwirkt wie die Aethernarkose (siehe weiter unten!), so ist es wegen der nöthigen mehrfachen Probereizungen a fortiori beweisender, wenn man die Rückkehr aus der Narkose zum normalen Zustand verfolgt. Ein solches Experiment, diesmal bei Reizung mit Inductionsströmen und unter Festhaltung des gleichen physiologischen Reizwerthes derselben, zeigt Fig. 5.

Die Unterbrechungsfrequenz des primären Stromes betrug 60 in der Secunde. Die Reizschwelle wurde auf 30 cm Rollenabstand gehalten, die Reizungen erfolgten bei 20 cm Rollenabstand. Wie man sieht, bildet dieser Versuch trotz der abgeänderten Versuchsbedingungen das genaue Gegenstück zum vorigen. Bemerkenswerth ist nur, dass auch fast eine Stunde nach der Narkose noch eine deutliche Nachwirkung derselben vorhanden war.

Eigenthümlich ist, dass während der Uebergangsstadien vom Anfangstetanus zum voll ausgebildeten Tetanus im absteigenden Theil der Tetanuscurve sehr häufig eine secundäre Erhebung, eine Art Buckel, auftritt, der dann bei der weiteren Erholung wieder zu ver-

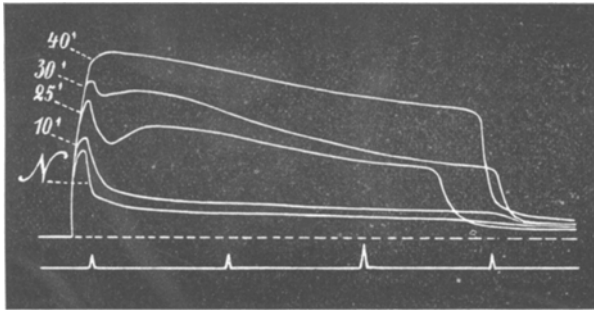


Fig. 6. *Rana esculenta*. Indirecte Reizung des *M. gastrocnemius* bei erhaltener Circulation mit Inductionsströmen (Schwelle bei 30 cm R.-A., Reizung mit 22 cm R.-A. 90 Unterbrechungen des primären Stromes in der Secunde). Erholung von der Aethernarkose. Die seit Ende der Narkose verstrichene Zeit ist bei den einzelnen über einander copirten Curven angegeben. Dauer der Tetani 3 Sec.

schwinden pflegt. In den Curven der beiden vorhergehenden Figuren war er kaum angedeutet, sehr deutlich ist er dagegen in Fig. 6 ausgebildet.

In einigen Versuchen (Fig. 7 und 8) geschah dieser Uebergang vom Anfangstetanus zum voll ausgebildeten in höchst eigenthümlicher Weise, indem der erste und zweite Gipfel des Tetanus allmählich miteinander verschmolzen.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass wir in der Aethernarkose in der That das gewünschte Mittel besitzen, die Erscheinungen, welche Wedensky als den Pessimzustand bezeichnet hat, schon bei relativ niedrigen Reizfrequenzen hervortreten zu lassen. Will man die Abhängigkeit dieser Erscheinungen von der Reizfrequenz studiren, so ist es nur nothwendig, einen stationären Zustand der Narkose längere Zeit beizubehalten. Da dies beim Frosch während

der Narkotisirung nicht ganz leicht möglich war, so wandte ich mich zu Versuchen am Kaninchen. Hier gelingt es bei wiederholten und sehr tiefen Narkosen (vollständiges Erlöschen der Reflexe, aber Erhaltenbleiben der Athmung!), die beschriebenen Erscheinungen eben-

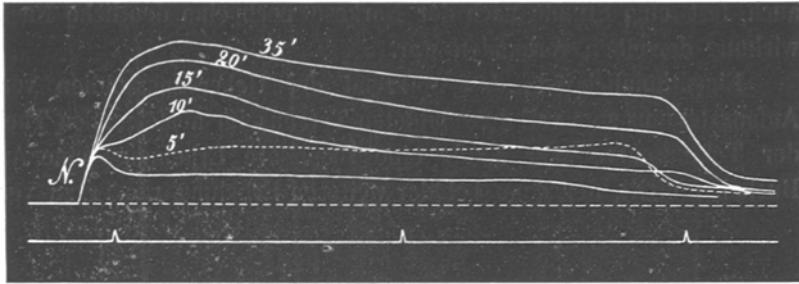


Fig. 7. *Rana esculenta*. Erholung von der Aethernarkose. Reizung mit Inductionsströmen. Schwelle bei 17 cm R.-A., Reizung mit 10 cm R.-A. 60 Unterbrechungen des primären Stromes in der Secunde. Die seit Ende der Narkose verstrichene Zeit ist bei den einzelnen über einander copirten Curven angegeben. Dauer der Tetani 2 Sec.

falls zu beobachten und während ziemlich gleichbleibender Narkose in der schon angegebenen Weise einen Vergleich zwischen dem Erfolg verschiedener Reizfrequenzen anzustellen (vgl. die sogleich zu besprechende Fig. 11).

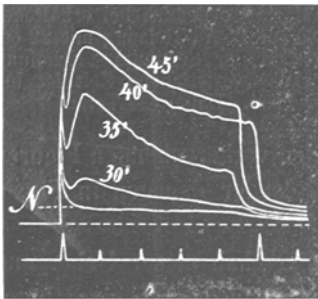


Fig. 8. *Rana esculenta*. Erholung von der Aethernarkose. Reizung mit meinem Unterbrecher (100 Wechselströme in der Secunde). Dauer der Tetani 5 Sec. Alles Uebrige wie bei der vorigen Figur.

Noch viel gleichmässiger fallen die Experimente aus, wenn man die schon erwähnte lange Nachwirkung der Aethernarkose beim Frosch ausnützt. Ich habe oben gesagt, dass die Erholung aus der Narkose ganz langsam erfolgt, so dass ein Rest der Aetherwirkung noch über eine Stunde hinaus nachweisbar ist. Vielleicht addirt sich dazu eine leichte Ermüdung in Folge der langen Dauer des Versuchs, die in gleichem Sinne wirken

würde, Verstärken kann man diese Nachwirkung durch mehrfach wiederholte Narkosen, und so hat man es in der Hand, verschiedene Stadien einer mittleren Aetherwirkung (plus Ermüdung?) stabil für längere Zeit aufrecht zu erhalten. So ist in Fig. 10 *a* und *b* die Nachwirkung

von vier in einem Nachmittage auf einander folgenden Aethernarkosen zum Versuch benützt worden. Dazu vergleiche man nun das in Fig. 11

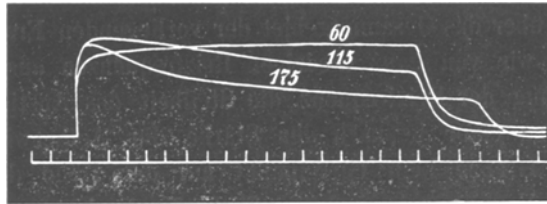


Fig. 9. Kaninchen. Indirecte Reizung des M. gastrocnemius nach mehrfacher Aethernarkose mit Inductionsströmen. Schwelle bei 21 cm R.-A., Reizung mit 16 cm R.-A. Unterbrechungsfrequenz des primären Stromes (Bernstein's Unterbrecher) bei den einzelnen über einander copirten Curven angegeben. Dauer der Tetani 4 Sec., Dauer der Pausen dazwischen, 1 Min.

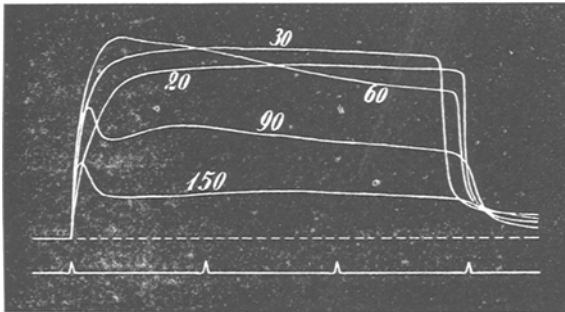


Fig. 10 a.

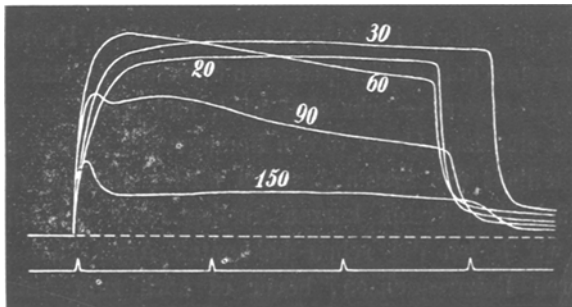


Fig. 10 b.

Fig. 10 a und 10 b. *Rana esculenta*. Stärkere Nachwirkung mehrfacher Aethernarkosen. Indirecte Reizung des M. gastrocnemius mit Inductionsströmen. Schwelle bei 28 cm R.-A., Reizung mit 20 cm R.-A. Dauer der Tetani 3 Sec., der dazwischen liegenden Pausen 2 Min. Sonst alles wie bei der vorigen Figur. In Fig. 10 a wurde mit der niedrigsten Reizfrequenz begonnen und zu immer höheren vorgegangen, in Fig. 10 b war die Reihenfolge der Versuche die umgekehrte. Trotzdem ist die Uebereinstimmung der Versuchsergebnisse eine sehr grosse.

dargestellte Verhalten des tief narkotisirten Kaninchens, sowie die Reizerfolge bei einem Kaninchen nach mehrfacher Aethernarkose, die in Fig. 9 wiedergegeben sind, und man erhält einen ziemlichen Ueberblick über das Gesamtgebiet der vorliegenden Erscheinungen.

Gehen wir von ganz niedrigen Reizfrequenzen aus, so nimmt bei Steigerung der Reizfrequenz die Steilheit des Anstiegs zu, und es ist bis zu einer je nach der Stärke der Aetherwirkung verschiedenen Grenze kein Gipfelpunkt auf der Höhe des Tetanus vorhanden. Von einer je nach der Tiefe der Narkose verschiedenen Frequenz an nach aufwärts (vgl. die Figuren 9, 10 und 11 mit einander) kann wohl die Steilheit des Anstiegs anfangs noch zunehmen, es tritt aber das schon beschriebene allmähliche Absinken

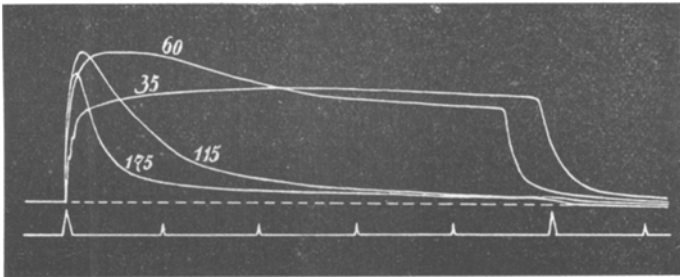


Fig. 11. Kaninchen. Tiefste Aethernarkose. Reizschwelle bei 22 cm R.-A., Reizung mit 15 cm R.-A. Dauer der Tetani 5 Sec., der dazwischen liegenden Pausen 2 Min. Sonst alles wie bei Fig. 9.

des Tetanus auf, das bei den höchsten verwendeten Frequenzen (150 bis 175 Unterbrechungen des primären Stromes) — stärkere Aetherwirkung vorausgesetzt — sehr steil wird, und schon im ersten Theil des Anstiegs einsetzt. Unter diesen Bedingungen nimmt in der Regel auch die Steilheit des ersten Anstiegs wieder ab, und es sinkt der Tetanus nach dem ersten kurzen Anstieg rasch auf ein Minimum herunter, wir haben die schon bekannten Anfangstetani vor uns. Bei mittleren Reizfrequenzen, bevor es noch zum Anfangstetanus kommt, ist auch bei diesen Versuchen im absteigenden Theil des Tetanus nicht immer, aber sehr häufig, ein sekundärer Anstieg (ein Buckel) zu sehen (vgl. Fig. 10), der dann bei höheren Reizfrequenzen wieder verschwindet. Im Ganzen ähneln also die Tetani bei hohen Reizfrequenzen und oberflächlicher Narkose denen bei niedrigeren Reizfrequenzen und etwas tieferer Narkose. Als Illustration dazu

vergleiche man etwa die Tetani der Fig. 9 bei geringer Aetherwirkung mit denen der Fig. 11 bei starker Aetherwirkung. Ob nicht kleine Differenzen, besonders im aufsteigenden Theile vorhanden sind, kann ich nicht mit Bestimmtheit feststellen, weil auch bei Wiederholung eines und desselben Versuchs kleine Differenzen vorkommen können.

3. Einfluss der Curarin- und Nicotinvergiftung auf den Tetanusverlauf.

Während durch die Aethernarkose, wie wir eben gesehen haben, der Tetanusverlauf bei indirecter Reizung in höchst eingreifender Weise verändert wird, bleibt der Erfolg directer Muskelreizung in der tiefsten Aethernarkose, die man beim Frosch durch blosses Ueberstülpen einer Aetherkappe überhaupt erreichen kann (vollständige Aufhebung der Athmung und der Reflexbewegungen), angenähert derselbe wie vorher. Wie in einer späteren Abhandlung noch genauer beschrieben werden soll, sieht man in diesem Stadium der Narkose, in welchem die indirecte Erregbarkeit des Muskels fast ganz aufgehoben ist, bei der directen Muskelreizung kaum mehr als eine geringe Herabsetzung der Tetanushöhe. Daraus folgt offenbar, dass der Anfangstetanus bei der Aethernarkose bedingt wird durch Veränderungen im nervösen Apparat: also entweder durch eine Beeinflussung der markhaltigen Nervenfasern — was nach Analogie mit dem bisher Bekannten bei der Aethernarkose nicht unwahrscheinlich ist — oder auch durch eine Zustandsänderung in der marklosen Endausbreitung des motorischen Nerven. Nun ist es bei der Aethernarkose schwer, ja vielleicht sogar unmöglich, diese beiden Wirkungen aus einander zu halten. Wir besitzen aber im Curarin und einer Reihe ähnlich wirkender Gifte Substanzen, welche — wenigstens in bestimmter Verdünnung angewendet — im Wesentlichen nur das nervöse Endorgan beeinflussen. Es erhob sich also die Frage, ob wir bei Vergiftung des Thieres mit Curare oder anderen curareähnlich wirkenden Stoffen ebenfalls im Stande sind, schon bei niedrigen Reizfrequenzen Anfangstetani hervorzurufen. Dies ist nun in der That der Fall. Durch die Güte des Herrn Geheimraths Böhm war ich in der Lage, mit dem von ihm dargestellten reinen Curarin arbeiten zu können. Ich benütze die Gelegenheit, ihm für die freundliche Ueberlassung der Substanz meinen besten Dank zu sagen.

Wie aus der Abhandlung von Tillie (1890) bekannt ist, ist das Curarin schon in ausserordentlich geringer Menge wirksam. Für meine Zwecke genügte, da es ja auf minimale Veränderungen im Nervenendorgan ankam, eine Giftmenge, die äusserlich kaum noch eine merkliche „Muskelschwäche“ des Versuchstieres bewirkt, im Durchschnitt etwa 0,00002 mg Curarin pro 1 g Frosch¹⁾. Diese Zahl kann aber nur als ungefähre Anhalt dienen, denn bei diesen minimalen Giftdosen kommt es ausser auf das Gewicht auch noch sehr auf den Zustand des Thieres an. Ich habe oben S. 196 bereits darauf hingedeutet, dass schon beim unvergifteten Thiere das Verhalten des Tetanus ziemlich verschieden sein kann. Tritt — bei schwächlichen Thieren — vor der Vergiftung ein merkliches Absinken des Tetanus schon bei relativ niedrigen Reizfrequenzen ein, so ist es begreiflich, dass dann geringere Dosen von Curarin schon Anfangstetani bewirken, als bei sehr kräftigen, gut genährten Thieren.

Sobald sich aber herausgestellt hatte, dass man den Anfangstetanus auch bei geeigneter Curarevergiftung beobachten kann, war es natürlich wahrscheinlich, dass man ihn auch durch andere, curareähnlich auf das motorische Nervenendorgan wirkende Substanzen hervorrufen könnte. Ich wählte aus der Reihe der dabei in Betracht kommenden Substanzen (man vgl. die Zusammenstellung bei Santesson, 1895, S. 25) das Nicotin und konnte in der That bei Vergiftung mit etwa 0,04 mg Nicotin pro Gramm Frosch ganz analoge Resultate erzielen wie bei der Curarevergiftung.

Die Versuchsanordnung blieb im Uebrigen dieselbe wie bei den Aetherversuchen. Wollte ich die allmähliche Veränderung des Tetanus unter dem Einfluss fortschreitender Vergiftung studiren, so injicirte ich das Gift dem aufgebundenen Thiere in den Rückenlymphsack und prüfte von Zeit zu Zeit mit demselben Reiz (von gleichem physiologischem Reizwerth, siehe oben bei der Aethernarkose!) das Verhalten des Tetanus. Kam es mir mehr darauf an, das Verhalten des vergifteten Thieres gegen Reize verschiedener Frequenz zu untersuchen, so führte ich das Gift vor dem Aufbinden von der Mundhöhle aus in den Bauchlymphsack ein und wartete 45 Minuten bis eine Stunde lang ab, ehe ich die Reizungen ausführte. Bei der Unter-

1) Ich stellte mir eine Lösung her, die 1 mg der Substanz in 100 Theilen Wasser enthält. Für mittelgrosse Frösche von 50 g genügte dann 0,1 ccm dieser Lösung (im Sommer).

suchung wurden sodann, während des stationären Vergiftungszustandes, zwischen die einzelnen kurzen Reizungen längere Erholungspausen eingeschaltet. Aus äusseren Gründen habe ich bei diesen Reizungen die Frequenzänderungen nur mit dem Bernstein'schen Unterbrecher erzeugt und sie mit meinem Unterbrecher nicht nach-controlirt. Es kann aber nach dem übereinstimmenden Ergebniss aller Versuche gar kein Zweifel darüber bestehen, dass auch bei diesen Versuchen die Verschiedenheit des Reizerfolges bloss auf die Aenderung der Reizfrequenz, nicht etwa auf zufällige Nebenumstände zurückzuführen ist.

Bei der Beschreibung der Versuchsergebnisse kann ich mich hier kurz fassen, da sich in der Hauptsache das wiederholt,

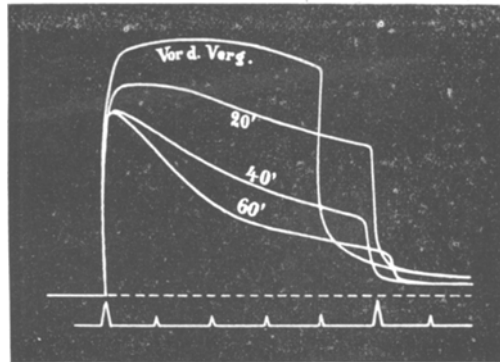


Fig. 12. *Rana esculenta* von 56 g. Indirecte Reizung des *M. gastrocnemius*. Während des Versuchs vergiftet mit 2 mg Nicotin. Veränderung des Tetanus unter dem Einfluss fortschreitender Vergiftung. Die Zahlen an den Curven geben die Dauer der Giftwirkung in Minuten an. Reizung mit Inductionsströmen (Bernstein's Unterbrecher auf 90 Schwingungen eingestellt im primären Kreis). Schwelle bei 36 cm R.-A., Reizung mit 22 cm R.-A.

was wir von der Aethernarkose her schon kennen. Ich verweise bezüglich des allmählichen Auftretens der Giftwirkung auf Fig. 12 und bezüglich des Verhaltens des Tetanus bei verschiedenen Reizfrequenzen während eines stationären Vergiftungszustandes auf Fig. 13.

Beide Figuren stammen von einem Nicotinversuche her. Die Curarinversuche verlaufen in ganz gleicher Weise. Als einzig bemerkenswerther Unterschied gegenüber den Aetherversuchen wäre hervorzuheben, dass ich bei den Curarin- und Nicotinversuchen den bei der Aethernarkose sehr häufigen Buckel nur ganz schwach ausgebildet gefunden habe.

Vergiftet man ein Thier mit etwas grösseren Dosen von Nicotin oder Curarin, als sie oben angegeben wurden, so beobachtet man

bei der Erhöhung der Reizfrequenz ausser der Umwandlung des continüirlichen Tetanus in den Anfangstetanus auch eine bedeutende Zunahme der Tetanushöhe. Dasselbe ist übrigens auch der Fall in tiefer Aethernarkose (vgl. in Fig. 11 den Tetanus von 35 mit dem von 60 und 115 Reizen in der Secunde!). Stellt man die Versuchsreihe so an, dass man mit den Tetanis höherer Reizfrequenzen beginnt und allmählich zu niedrigeren fortschreitet, so könnte man geneigt sein, diese Erscheinung auf eine trotz der längeren Erholungspausen allmählich eintretende Ermüdung zurückzuführen. Es ist seit langem wohl bekannt, dass im Beginn der Curare-Einwirkung die Thiere ausserordentlich leicht ermüden. Auch bei meiner Ver-

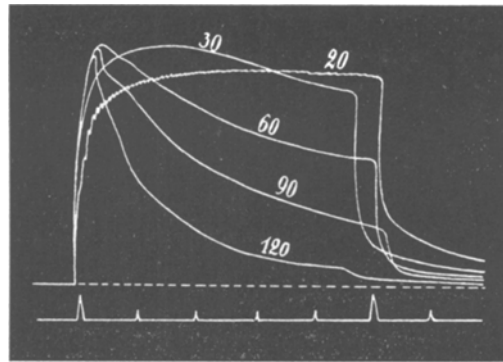


Fig. 13. *Rana esculenta*, dasselbe Thier wie in Fig. 11. Volle Nicotinvergiftung. Variation der Reizfrequenz. Schwelle bei 36 cm R.-A., Reizung mit 22 cm R.-A. Reizfrequenz an den Curven verzeichnet. Dauer der Reizungen 5 Sec., der Pausen 5 Min. Begonnen wurde die Reihe mit den höchsten Reizfrequenzen.

suchsanordnung sah ich oft, dass selbst bei Einschaltung von Fünf-Minuten-Pausen die Nachwirkung der vorhergehenden Reizung noch immer nicht ganz verschwunden war, also trotz der langen Erholungspausen noch eine allmähliche Ermüdung eintrat. Wenn man also eine etwaige Betheiligung der Ermüdung an dem in Rede stehenden Phänomen sicher ausschliessen will, so muss man mit den Tetanis niederer Reizfrequenzen beginnen und zu höheren fortschreiten. Aber auch dann zeigt sich die Zunahme der Tetanushöhe bei Erhöhung der Reizfrequenz noch ganz deutlich. Ich gebe in Fig. 14 *a* bis *d* vier Curven von einem etwas stärker mit Curarin vergifteten Frosch wieder, welche in der angegebenen Reihenfolge aufgenommen wurden.

Während der Ausbildung des Anfangstetanus (zwischen 15 und 60 Reizen in der Secunde) nimmt die Tetanushöhe ganz auffällig zu. Beim Uebergang von 60 zu 180 Reizen in der Secunde wird der

Anfangstetanus immer kürzer und kürzer, und dabei nimmt natürlich die Höhe des Tetanus in Folge des vorzeitigen Abbrechens des Anstiegs wiederunr ab.

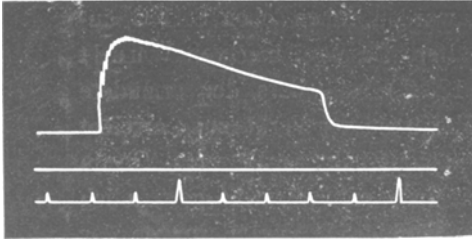


Fig. 14 a.

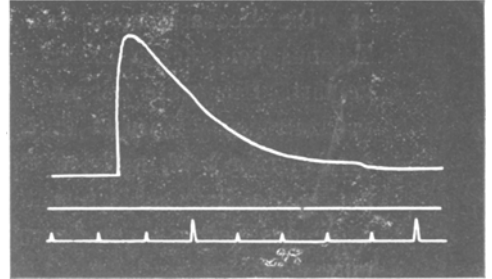


Fig. 14 b.

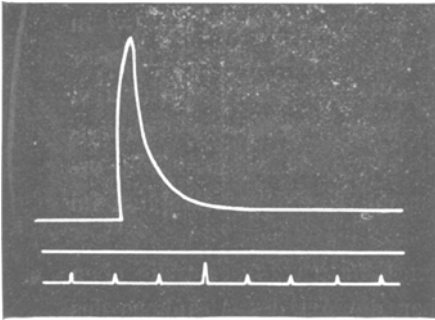


Fig. 14 c.

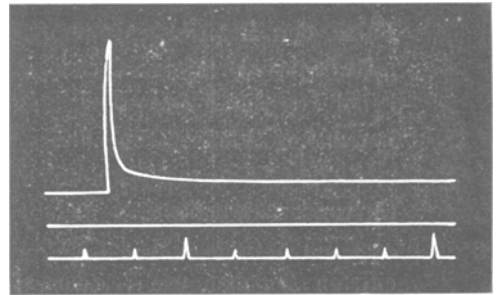


Fig. 14 d.

Fig. 14 a bis d. *Rana esculenta* von 66 g. Vormittags 0,003 mg Curarin in den Bauchlymphsack. Nachmittags indirecte Reizung des M. gastrocnemius mit zunehmenden Reizfrequenzen (Bernstein's Unterbrecher im primären Kreis). Reizschwelle bei 42 cm R.-A., Reizung mit 22 cm R.-A. Dauer der Reizungen 5 Sec., Dauer der Pausen 5 Min. Curve a mit 15 Reizen in der Secunde, Curve b 30 Reize, Curve c 60 Reize, Curve d 180 Reize in der Secunde. Die dazwischen liegenden Reizungen mit 20 und 120 Reizen in der Secunde nicht reproducirt.

4. Ueber die Veränderung der Tetanuscure bei fortschreitender Ermüdung.

Mit Ermüdungserscheinungen hatten wir es wohl schon bei den bis jetzt besprochenen kurzen Reizungen zu thun. Während wir aber bei den früheren Experimenten dem Präparat nach jeder Reizung hinreichend Zeit zur Erholung liessen, so dass jede neue Reizung einen so gut wie ganz frischen Muskel traf, handelt es sich jetzt darum, den Verlauf des Tetanus am verschieden stark ermüdeten Präparat festzustellen. Der Uebergang von den vorhergehenden Versuchen zu den folgenden wird gebildet durch

A. Experimente mit anhaltender gleichmässiger Tetanisirung des Präparates.

Die Beobachtungen von Wedensky über das Verhalten des Tetanus bei solchen Experimenten wurden schon oben S. 193 angeführt. Hier wäre nur noch eine ältere Beschreibung von Wundt nachzutragen. Wundt (1858, S. 183 ff.) sah, dass der ermüdete Muskel sehr bald, nachdem er das Maximum der Verkürzung erreicht hat, sich anfangs rascher, später langsamer wieder verlängert. „Gegen Ende des Verlaufs der Zusammenziehung wird dieselbe gewöhnlich unregelmässig, durch schnell aufeinander folgende Veränderungen der Erregbarkeit. Die Curve macht unregelmässige Schwankungen“ . . . Diese Schwankungen treten, besonders bei sehr ermüdeten Muskeln, meist erst gegen Ende der Contraction ein, „wenn der Muskel in Folge der Ermüdung seine frühere Länge bereits vollständig oder nahezu wieder erreicht hat. . . . Bei noch sehr kräftigen Muskeln, bei denen die Zusammenziehung länger dauert, treten jene Schwankungen viel früher ein, lange ehe die Curve die Abscissenlinie erreicht hat.“ In manchen Fällen fehlen die Unregelmässigkeiten im Curvenverlauf ganz.

Bei meinen eigenen Experimenten habe ich zunächst die oben citirten Angaben von Wedensky über die Art des Absinkens des Tetanus bei verschiedenen Reizfrequenzen und insbesondere über das secundäre Ansteigen im Wesentlichen bestätigen können. Letzteres tritt nur bei höheren Reizfrequenzen nach dem anfänglichen steilen Absinken auf (vgl. Fig. 15 und 16, zwei nacheinander mit derselben Reizstärke, aber verschiedener Reizfrequenz von einem und demselben Präparate aufgenommene Tetani).

Dauer und Form desselben variiren je nach dem Zustande des Nervmuskelpreparates sehr. Selten schliesst es sich unmittelbar an den ersten steilen Anstieg in ähnlicher Weise an, wie wir dies beim Buckel an den Aethercurven schon gesehen haben. Dies ist z. B. der Fall in Fig. 17.

Auch der kleine Buckel im absteigenden Theil des Tetanus in Fig. 2b bei 260 Reizen in der Secunde ist wahrscheinlich hierher zu rechnen.

In der Regel aber erfolgt das secundäre Ansteigen beim un- vergifteten Präparat später und langsamer als bei den Aethercurven, so dass man es bei kurzen Tetanis gar nicht zu Gesicht bekommt.

Bei wiederholten langen Reizungen nach kurzen Erholungspausen verliert sich der durch das sekundäre Ansteigen erzeugte Buckel völlig. Bei manchen Fröschen fehlte er schon beim ersten Tetanus.

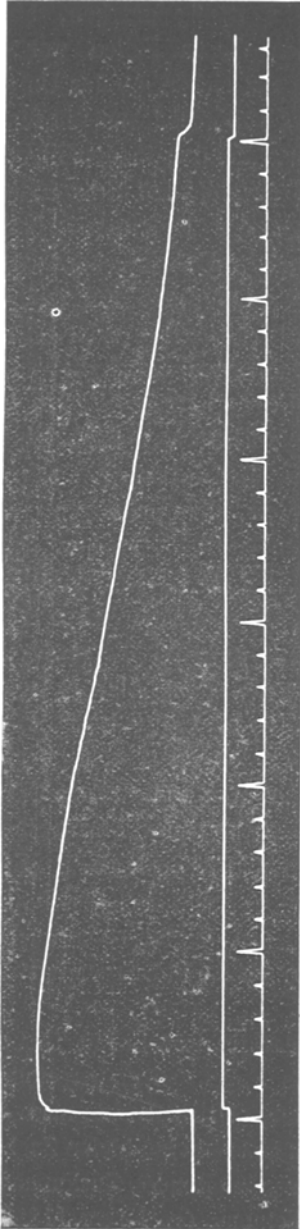


Fig. 15. *Rana temporaria* (fusca). Ausgeschnittenes Nervmuskelpräparat. Erste Reizung. Anhaltende Tetanisierung (während der Erhebung der oberen Abszisse) mit 25 cm R.-A. Schwelle bei 43 cm R.-A.) des Inductoriums. Im primären Kreis ein Bernstein'scher Unterbrecher mit 60 Schwingungen in der Sekunde. Zeitmarkierung in Sekunden.

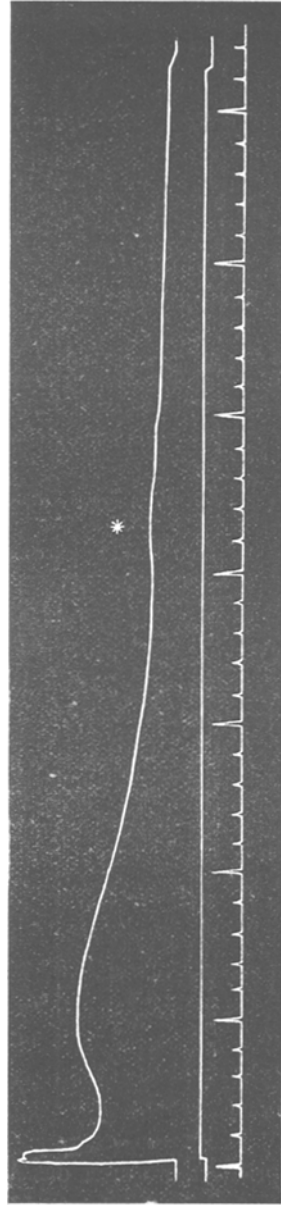


Fig. 16. Dasselbe Präparat wie beim vorigen Versuch. Nächste Reizung nach längerer Erholungspause. Schwelle durch Ausschalten von Widerständen auf 43 cm R.-A. gehalten. Unterbrechungsfrequenz des primären Stromes 180 in der Sekunde. Sonst alles wie beim vorigen Versuch.

Ein tertiäres Ansteigen habe ich nur ganz gelegentlich andeutungsweise beobachtet (so in Fig. 16 bei *).

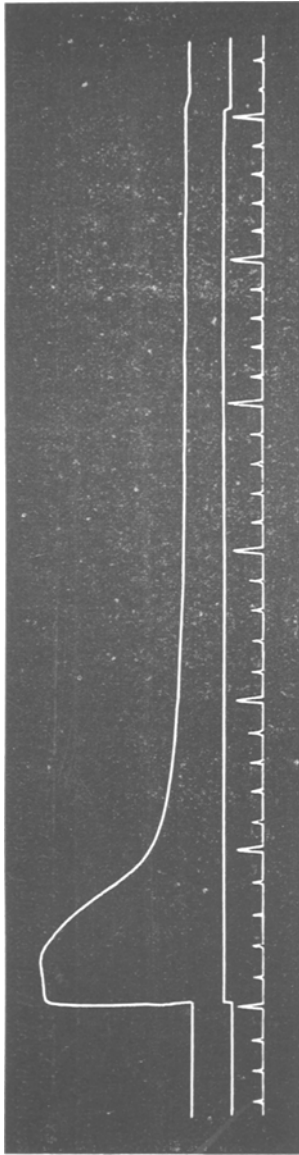


Fig. 17. *Rana temporaria* (fusca). Ausgeschnittenes Präparat. Erste Reizung. Versuchseinrichtung genau wie bei den beiden vorigen Versuchen (Schwelle auf 43 cm gehalten, Reizung mit 25 cm R.-A. u. s. w.). 120 Unterbrechungen des primären Stromes.

Unregelmässigkeiten im Verlauf der Tetanuscurve habe ich ebenfalls häufig gesehen, aber in allen diesen Fällen war es nicht ganz sicher, ob der Unterbrecher völlig gleichmässig functionirte. Bei den in den Fig. 15 bis 17 abgebildeten Curven, bei welchen der Bernstein'sche akustische Unterbrecher verwendet wurde, gab dieser einen ganz gleichmässigen reinen Ton, und dementsprechend sind auch keine Unregelmässigkeiten in der Curve vorhanden. Die kleinen Wellen in Figur 16 rühren von den Schwankungen des belastenden Gewichtes her. Sind aber in einer Curve überhaupt Unregelmässigkeiten vorhanden, so sind sie während und nach dem Buckel ganz besonders stark ausgebildet. Wedensky hat also wohl Recht, wenn er annimmt, dass in Folge des Zustandes des Nervmuskelpräparats während dieser Zeit kleine Unregelmässigkeiten im Gang des Unterbrechers besonders starke Störungen hervorrufen.

Beachtet man in Fig. 15 und 16 das Ende des ersten steilen Anstiegs, so bemerkt man in beiden Curven eine kleine Zacke.

Sie entspricht der durch das Auftreten der „einleitenden Zuckungen“ hervorgerufenen „Zweigipflichkeit“ des Tetanus (v. Frey [1887],

S. 63 ff., R. Müller [1901]). Während ich noch im vorigen Jahre mit R. Müller der Meinung war, dass man vielleicht das Wedensky'sche secundäre Ansteigen durch das Auftreten derartiger einleitender Zuckungen erklären könnte, muss ich heute auf Grund ähnlicher Curven wie Fig. 16 diese Ansicht als nicht zutreffend fallen lassen. Die durch die einleitenden Zuckungen veranlasste Zweigipfligkeit des Tetanus ist eine ganz kurz vorübergehende Erscheinung, und das Wedensky'sche secundäre Ansteigen erfolgt erst, nachdem der erstere Vorgang lange abgelaufen ist!

Die Unabhängigkeit beider Vorgänge von einander scheint mir ferner aus Curve 30 bei Wedensky (1886, Taf. VI) hervorzugehen. Wedensky unterbricht in diesem Versuch eine „pessimale Reizung“ mehrmals nach einander, aber jedes Mal nur auf ganz kurze Zeit (Bruchtheile einer Secunde). Jede auf eine solche ganz kurze Pause folgende tetanische Erhebung schliesst sich dabei so an die vorhergehende an, dass, wenn man sich die Einzeltetani über die Unterbrechungen hinweg mit einander verbunden denkt, im Ganzen wieder die charakteristische Form des „pessimalen“ Tetanus mit sehr deutlichem secundären Anstieg u. s. f. zum Vorschein kommt. Während des secundären Absinkens nun folgen auf die kurzen Unterbrechungen (*h, i, k, l* in der Curve) ganz deutliche zweigipflige Tetani, während sie weder vorher noch nachher angedeutet sind. Sie können also auch nicht bei dem vorhergehenden secundären Anstieg mitgewirkt haben. Den Grund zu letzterem glaube ich eher in einem anderen Vorgang gefunden zu haben, den ich aber erst in einer folgenden ausführlichen theoretischen Besprechung auseinandersetzen kann.

B. Reihen von Tetanis mit eingeschalteten Pausen.

Die im vorigen Abschnitte beschriebenen Dauerreizungen geben uns keinerlei Aufschluss über die Veränderung des Tetanusanstiegs beim allmählichen Fortschreiten der Ermüdung. Diesen weiteren Aufschluss kann man erst erhalten, wenn man in einer längeren Versuchsreihe periodisch kurze Tetani mit ebensolchen Pausen abwechseln lässt. Bei Wedensky habe ich (ausser den eben erwähnten Tetanis mit ganz kurzen Unterbrechungen der pessimalen Reizung, welche aber wegen der Kürze der Pausen im Wesentlichen denselben Gesamtverlauf zeigen wie die Tetani bei ununterbrochener Reizung) vollständige derartige „Ermüdungsreihen mit Tetanis“

nicht gesehen. Dagegen fand ich bei der Durchsicht der Literatur, dass Minot (1878) solche Versuchsreihen in der ausgesprochenen Absicht ausgeführt hat, ähnlich, wie es Kronecker für Einzelzuckungen gethan hatte, die Ermüdungsgesetze für tetanische Reizungen festzustellen. Minot benutzte nur ganz niedrige Unterbrechungsfrequenzen des primären Stromes (meist 16 Unterbrechungen in der Secunde). Er unterscheidet an seinen Curven die „erste Höhe“ (so nennt er die Anfangserhebung, zu welcher die Tetanuscurve bei langsamem Gang der Trommel fast senkrecht ansteigt), welche nach ihm der Höhe der Einzelzuckung entspricht, und die „zweite Höhe“, jene Erhebung, welche der Tetanus im weiteren Verlauf bis zum Ende der Reizung schliesslich erreicht. Beide nehmen im Verlauf der Ermüdungsreihe anfangs zu, entsprechend der Anfangstreppe bei Einzelzuckungen, und später, entsprechend dem Ermüdungsabfall bei Einzelzuckungen, wieder ab. Verbindet man die Gipfel der auf einander folgenden Tetani mit einander, so bekommt man Ermüdungscurven für Tetani, und zwar je eine besondere für die erste und zweite Höhe, die anfangs ansteigen, später in bestimmter Weise (zunächst concav, dann convex gegen die Abscisse) absinken. Das Absinken der „zweiten Höhe“ erfolgt im Anfang rascher als das der ersten, in Folge dessen kann ein Ermüdungsstadium vorhanden sein, in welchem die zweite Höhe niedriger ist als die erste. Je kürzer im aufsteigenden Theil der Ermüdungscurve das Intervall zwischen zwei Tetanis ist, desto höher ist der spätere Tetanus und um so höher erhebt sich besonders die erste Höhe. Im abfallenden Theil der Ermüdungscurve wirkt dagegen eine längere Pause stärker erholend, und je länger das Intervall, desto weniger fällt die „zweite Höhe“ unter die erste. Vermehrung der Reizfrequenz (von 16 auf rund 30 Unterbrechungen in der Secunde) beschleunigt den Ablauf der Ermüdungsreihe.

Die Bemerkungen über die Form der Curven, die uns für die vorliegende Untersuchung am meisten interessiren, seien mit Minot's eigenen Worten wiedergegeben (S. 319 ff.): „When a muscle is tetanised by means of submaximal induction shocks, and while it is still fresh, the curve of contraction rises at first, becoming convex, reaches its maximum, descends, making a convex curve, which soon changes into the concave segment, which continues till the irritation ceases. If the muscle is left to repose for a few minutes, and then again irritated, a curve similar to the first is

obtained; but its maximum is less, and its descent more rapid. The fatigue lasting over from the first irritation abbreviates the second curve, without changing its general character. If, on the other hand, the interval of repose is short, — say 30 seconds —, then the muscle only partially recovers, and when the second irritation begins, the muscle is still so exhausted, that the first part of the tetanus, or that which is characteristic of the fresh muscle, cannot be produced; consequently, the second curve commences in the middle of what we might call the complete or normal curve of tetanus; in the second tetanus there is only a descent. We distinguish two phenomena — (1) The abbreviation of the second curve; (2) The change in the point where it begins, according to the length of the repose since the first irritation.“

Natürlich gilt das dann auch für die folgenden Contractionen.

„The muscles of different frogs vary greatly, the two muscles of the same frog vary slightly in respect of the rapidity with which they recover from the effects of irritation. In some instances the rapidity was so great that . . . every tetanus throughout the experiment¹⁾ begins with a rise. In other cases the recovery is so slow that soon the tetani become nearly horizontal, i. e., they begin near the maximum of the normal curve, and then as the fatigue accumulates they begin with the descent, which, of course, becomes very steep, for the same reason that the recovery is so slow, causing an unusually great abbreviation of the curve.“

Bei meinen eigenen Experimenten, die sich auf viel höhere Reizfrequenzen erstreckten, als sie von Minot benutzt wurden, war der Gang des Versuches folgender: Das ausgeschnittene Nerv-muskelpreparat wurde in eine feuchte Kammer eingeschlossen und der Nerv in unveränderlicher Anordnung über Platinelektroden gebrückt. Um die Versuchsbedingungen möglichst einfach und gleichmässig zu gestalten, wurden periodisch bis zur Erschöpfung des Präparats gleich lange (5 oder 10 Sekunden dauernde) Tetani unter Einschaltung gleich langer Pausen (also ebenfalls von 5 oder 10 Sekunden Länge) ausgelöst. Um den Vergleich zwischen dem Erfolg verschiedener Reizfrequenzen zu erleichtern, wurden die auf einander folgenden Tetani abwechselnd mit zwei verschiedenen, aber

1) Es waren dies 4 Sekunden lange Tetani mit 26 Sekunden Pause dazwischen.

während eines Versuchs gleichbleibenden Reizfrequenzen erzeugt. Die Reizungen wurden während der ganzen Dauer des Versuchs mit derselben (übermaximalen) Stromstärke ausgeführt; eine eventuelle Veränderung der Reizschwelle während der Ermüdung blieb unberücksichtigt. Es wurden zunächst orientirende Versuche mit Inductionsströmen und zwei Unterbrechern (Bernstein'scher Unterbrecher für höhere Frequenzen, Stimmgabel mit Quecksilbercontact für niedrige Frequenzen) im primären Kreis angestellt, sodann aber das Resultat mit der exacteren Reizmethode mittelst meines Unterbrechers controlirt. Da die Versuche in beiden Fällen ganz gleich ausfielen, so kann sich die Darstellung gleich auf beide Untersuchungsmethoden erstrecken. Die Curvenbeispiele werde ich zum Vergleich aus beiden Reihen auswählen.

Während des Fortschreitens der Ermüdung verändert sich sowohl die Form als auch die Höhe der Tetanuscurve.

Am auffälligsten ist wohl die Veränderung in der Form der Tetanuscurve. Man kann sie im Allgemeinen kurz dahin präcisiren, dass der Tetanus bei einer und derselben Reizfrequenz mit fortschreitender Ermüdung allmählich sich ähnlich umwandelt wie beim Uebergang zu immer höheren Reizfrequenzen am frischen Muskel. Es nimmt also bei niedrigen Reizfrequenzen die Steilheit des Anstiegs anfangs allmählich zu; ja, es kann in den späteren Stadien der Ermüdung auch schon bei niedrigen Reizfrequenzen ein Gipfelpunkt auftreten. Bei mittleren und hohen Reizfrequenzen, bei welchen schon am frischen Muskel ein Gipfel vorhanden zu sein pflegt, wird im Laufe der Ermüdung das Absinken des Tetanus nach demselben immer steiler und steiler. In einem gewissen Stadium der Ermüdung, das von verschiedenen Muskeln verschieden rasch erreicht wird, erhält man bei genügender Reizfrequenz so rasch absinkende Tetani, wie ich sie bei meinen Reizfrequenzen (bis zu 260 Reizen in der Secunde) am frischen Muskel nie gesehen habe: es treten die von der Aetherwirkung her bekannten Anfangstetani auf, die beim ermüdeten Nervmuskelpreparat wohl zuerst von Schiff (1858) beschrieben wurden¹⁾. Sehr schön kann man diese allmähliche Umwandlung

1) Auf die Abweichungen dieser Darstellung von der Minot's brauche ich kaum noch besonders hinzuweisen. Die Ursache unserer Differenz liegt darin, dass Minot bloss ganz niedrige Reizfrequenzen (16—31 Reize in der Secunde) verwendet hat, bei welchen das Absinken des Tetanus in der Regel nur minimal bleibt.

der Tetanusform an der in Fig. 18 *a* und *b* abgebildeten Versuchsreihe sehen, bei welcher die verschieden frequenten Reizströme aller-

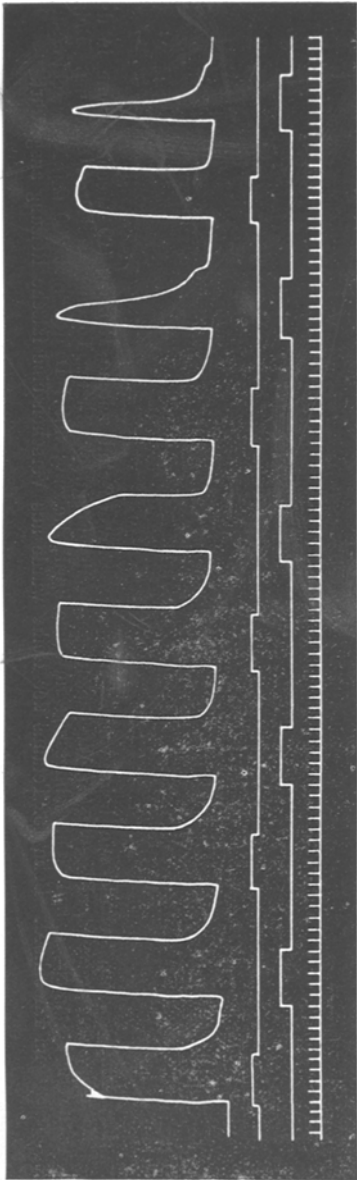


Fig. 18 *a*.

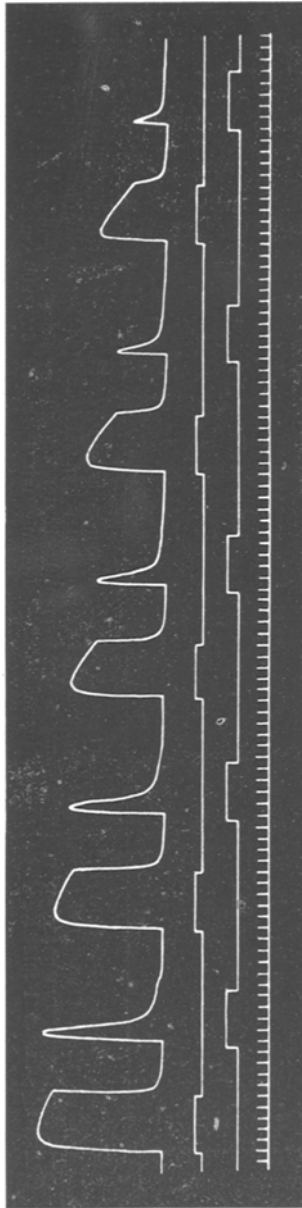


Fig. 18 *b*.

Fig. 18 *a* und *b*. Reizung des *N. ischiadicus* an zwei verschiedenen Stellen mittelst Induktionsströmen verschiedener Frequenz, die von zwei gesonderten Induktionsapparaten geliefert wurden. Seltener Reizung (ungefähr 15 Unterbrechungen des primären Stromes in der Secunde) durch Erhebung der oberen Abscisse markirt; frequente Reizung (ungefähr 80 Unterbrechungen des primären Stromes in der Secunde) durch Erhebung der unteren Abscisse markirt. Schwelle für die frequente Reizung 36 cm R.-A., Reizung mit 29 cm R.-A. Schwelle für die seltene Reizung 27½ cm R.-A., Reizung mit 19 cm R.-A. Unten Zeitmarkierung in Sekunden. Fig. *b* ist die directe Fortsetzung von *a*.

dings von 2 gesonderten Induktionsapparaten geliefert wurden, also ausser der Verschiedenheit der Reizfrequenz auch noch geringe

Unterschiede im physiologischen Reizwerth der Einzelreize vorhanden sein könnten. Dass diese aber für das Ergebniss des Versuchs ohne

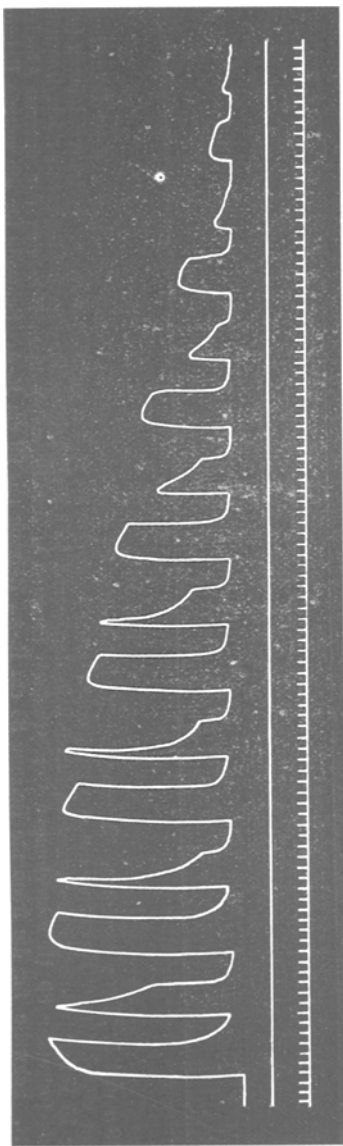


Fig. 19. Rana esculenta. Indirecte Reizung des M. gastrocnemius mit Wechselströmen (Unterbrechung des constanten Stromes vermittelst meines Interruptors). Abwechselnd seltene Reizung (44 Wechselströme in der Secunde) und frequente Reizung (132 Wechselströme in der Secunde). Erster Tetanus = seltene Reizung. Reizschwelle bei 1 Daniell und 1 mm Nebenschliessung im Rheochord, Reizung mit 1 Daniell und 200 cm Nebenschliessung im Rheochord. Zeitmarkirung in Secunden.

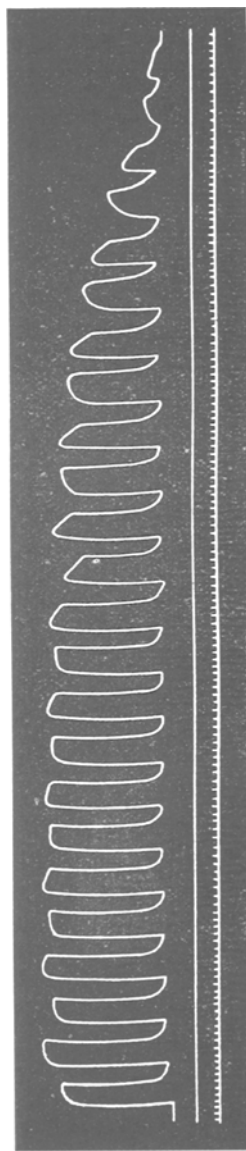


Fig. 20. Versuchstechnik wie beim vorigen Versuch. Abwechselnd seltene Reizung (19 Wechselströme in der Secunde) und frequente Reizung (57 Wechselströme in der Secunde). Erster Tetanus = seltene Reizung. Reizschwelle 1 Daniell, 1 mm Nebenschliessung im Rheochord, Reizung mit 1 Daniell und 200 cm Nebenschliessung im Rheochord. Beim 13. Tetanus der Reihe wurde aus Versehen eine falsche Reizung ausgeführt.

Belang sind, das beweist der analoge Curvenverlauf in den Fig. 19 und 20, bei welchen mittelst meines Unterbrechers reine Frequenz-

änderungen ohne Veränderungen des Charakters der Einzelreize vorgenommen wurden.

Ist gegen Ende der Versuchsreihe das Präparat durch die wiederholten Reizungen schon sehr erschöpft, so zeigen sich an den Curven niederer Reizfrequenzen noch weitere Veränderungen. Sie steigen nämlich ganz langsam und allmählich an, erheben sich also bei kurzer Reizdauer nur zu einer unbedeutenden Höhe (vgl. besonders den vorletzten Tetanus der Fig. 20 und der folgenden Fig. 21). Es erinnert dieses lang anhaltende Ansteigen an das Verhalten der Einzelzuckungen bzw. unvollkommener Tetani im terminalen Ermüdungsstadium nach R. Müller (1901, S. 428). Die Tetani höherer Reizfrequenzen erheben sich während dieses Endstadiums der Er-

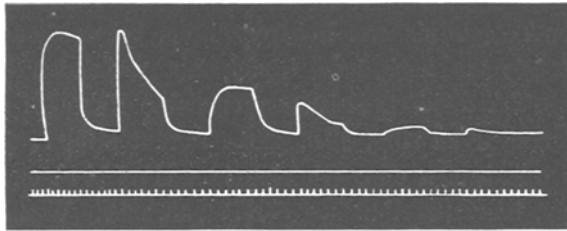


Fig. 21. Fortsetzung des Versuchs von Fig. 20. Wiederholung derselben Ermüdungsreihe nach einer Pause von 5 Min. Erster Tetanus = seltene Reizung.

müdung im Beginn der Reizung etwas rascher zu geringer Höhe und sinken darauf ganz langsam ab (vgl. die letzten Tetani der Fig. 20 und 21).

Lässt man ein ausgeschnittenes Präparat, das schon ein Mal zu einem Ermüdungsversuch verwendet worden war, längere Zeit ausruhen und macht dann neuerdings eine Ermüdungsreihe, so wird diese viel kürzer, und es treten schon nach wenig Reizungen die Erscheinungen des terminalen Ermüdungsstadiums auf (vgl. Fig. 21, die unmittelbare Fortsetzung des in Fig. 20 abgebildeten Versuchs; Wiederholung derselben Ermüdungsreihe nach 5 Minuten Pause). Präparate von schlecht ernährten, elenden oder mit Aether, Curarin oder Nicotin vergifteten Thieren verhalten sich bereits bei der ersten Versuchsreihe ähnlich wie schon ein Mal verwendete Präparate von kräftigen Thieren.

Gelegentlich kann man ferner bei einer solchen Ermüdungsreihe das Auftreten zweigipfliger Tetani beobachten. Allerdings ist ihr Vorkommen selten, vermuthlich desshalb, weil die Pausen zwischen

den einzelnen Reizungen zu kurz sind. Hatte ich vor Beginn der Ermüdungsreihe beim Aufsuchen der Schwelle aus Versehen einige höhere Tetani erzeugt, so pflegte der erste Tetanus der Ermüdungsreihe, die erst nach längerer Pause begonnen wurde, deutlich zweigipfelig zu sein (Fig. 18, erster Tetanus; eine Andeutung davon auch noch beim dritten Tetanus dieser Reihe).

Was nun die Veränderung in der Höhe des Tetanus anlangt, so hat man dabei fortwährend auch die Form desselben zu berücksichtigen. Bei jenen Tetanis höherer Reizfrequenzen, bei welchen schon zu Beginn der Ermüdungsreihe ein Gipfelpunkt vorhanden ist, sind die ersten Tetani die höchsten; die nachfolgenden nehmen zunächst ganz allmählich, dann etwas rascher, zuletzt wieder sehr langsam an Höhe ab (Fig. 18 und 19).

Bei den Tetanis niederer Reizfrequenzen, bei welchen im Beginn der Ermüdungsreihe noch kein Gipfelpunkt vorhanden ist, nimmt die innerhalb der gleichen Reizdauer erreichte Höhe bei den ersten Tetanis allmählich zu (Fig. 18 *a*, 20). Darauf erfolgt, meist unter gleichzeitigem Auftreten eines Gipfelpunktes (Fig. 18 *a*) eine ziemlich gleichmässige, langsame Abnahme der Tetanushöhe. Wenn im Laufe der Ermüdungsreihe kein Gipfelpunkt in diesen Curven sichtbar wird (wie in Fig. 20), so verzögert sich das Absinken der Tetanushöhen etwas, tritt aber schliesslich doch auch auf. Ein Vergleich der Tetani höherer mit denen niederer Reizfrequenzen ergibt, dass die ersteren am Anfang der Ermüdungsreihe durchwegs höher sind als die letzteren, dass sich aber später in Folge der rascheren Abnahme der Gipfelhöhe bei den Tetanis frequenterer Reizungen das Verhältniss umkehrt. Auffällig ist bei diesen Reihen ferner die auch schon von Minot (s. oben S. 216) beschriebene anfängliche Höhenzunahme der Tetani niederer Reizfrequenzen¹⁾.

1) Einen Unterschied zwischen „erster und zweiter Höhe“, wie ihn Minot aufgestellt hat, kann ich allerdings an meinen Curven bei so niedrigen Reizfrequenzen, wie sie Minot benutzte, nicht machen. Bei solchen Frequenzen setzt sich der erste steilere Anstieg wohl nur in Schleudercurven oder bei den v. Frey'schen Tetanis mit zwei Gipfeln (und letztere hat Minot in vielen Fällen vor sich gehabt; vgl. seine Taf. III) von der späteren allmählichen Erhebung scharf ab.

C. Wechsel der Reizfrequenz während des Tetanisirens ohne Einschaltung von Pausen.

Noch complicirter werden die Ergebnisse, wenn man ohne Pause während des Tetanisirens von einer Reizfrequenz zur anderen übergeht. Solche Experimente über den Erfolg eines Frequenzwechsels während des Tetanisirens hat Wedensky in grosser Zahl angestellt; sie bilden eine der wichtigsten Grundlagen seiner Deductionen. Sie wurden von ihm in der Weise ausgeführt, dass er entweder die Contactschraube des Inductionsapparates allmählich verstellte und damit allmählich die Unterbrechungsfrequenz änderte, oder so, dass er abwechselnd die secundären Ströme von zwei Inductionsapparaten mit verschiedener Unterbrechungsfrequenz des primären Stromes derselben Nervenstelle zuführte. Er beobachtete bei derartigen Uebergängen Veränderungen in der Höhe des Tetanus, aus denen er dann die in der Einleitung citirten allgemeinen Sätze ableitete.

Das Absinken des Tetanus bei Reizung mit Inductionsströmen und Erhöhung der Unterbrechungsfrequenz des primären Stromes war aber auch schon von Marey (1868, S. 386 ff.) beobachtet worden. Marey bezog diese Erscheinung auf die Abschwächung der Inductionsströme bei hohen Unterbrechungsfrequenzen. Wedensky ist eher geneigt (1886, S. 166 Anm.), auch das Marey'sche Experiment auf den Wechsel der Reizfrequenz selbst zurückzuführen. Die Frage lässt sich natürlich hinterher ohne besonders daraufhin gerichtete Controlversuche nicht entscheiden.

Nach Wedensky hat v. Kries (1895, S. 142) beim plötzlichen Uebergang zur sechsfachen Reizfrequenz am Anfang der Reizung ein Ansteigen des Tetanus, im späteren Verlauf dagegen ein Absinken, mit eventuell vorangehender flüchtiger Steigerung der Tetanushöhe, beobachtet.

Die Experimente mit wechselnder Reizfrequenz sind am leichtesten zu analysiren, wenn man sie mit den vorhin beschriebenen Ermüdungsreihen mit Einschaltung von Pausen vergleicht. Um diesen Vergleich zu erleichtern, habe ich, da die Ermüdungserscheinungen bei verschiedenen Thieren je nach dem Zustande derselben stark variiren, gewöhnlich den Muskel der einen Seite zur Aufzeichnung einer Ermüdungsreihe mit Pausen verwendet und dann am Muskel der Gegenseite einen dauernden Tetanus mit plötzlichem Wechsel der

Reizfrequenz ohne Einschaltung von Pausen erzeugt. Derartige Vergleichsexperimente¹⁾ sind in Fig. 18 und Fig. 22, in Fig. 19

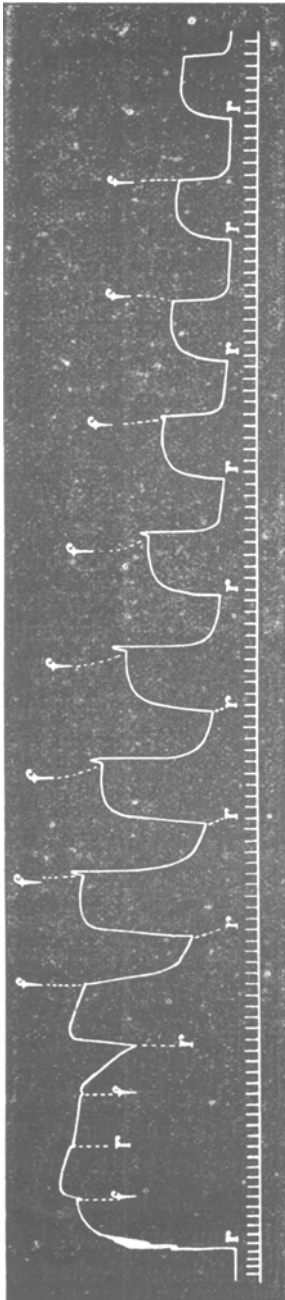


Fig. 22. *Rana esculenta*, dasselbe Thier, von welchem Fig. 15 stammt, nur Nervmuskelpräparat der anderen Seite. Versuchstechnik, wie dort angegeben. Abwechselnd 5 Sekunden dauernde Reizungen mit frequenten und seltenen Reizen ohne Einschaltung von Pausen. Frequente Reizung mit 18 cm R.-A. (Schwelle bei 26 1/2 cm R.-A.), seltene Reizung mit 28 cm R.-A. (Schwelle bei 34 1/2 cm R.-A.). Bei *f* Uebergang zur frequenten Reizung, bei *r* seltene Reizung.

und 23, ferner in Fig. 20 und 24 wiedergegeben.

Lehrreich ist besonders das Curvenbild der Fig. 22. Freilich stammt dieses Experiment noch aus der Zeit der Vorversuche (Herbst 1899); es ist ausser der Verschiedenheit der Reizfrequenz auch eine nicht ganz unbedeutende Verschiedenheit der Reizstärke vorhanden. Dass dies auf das Versuchsergebniss keinen wesentlichen Einfluss hatte, ergibt sich durch Vergleich mit Fig. 25, bei welcher mittelst meines Unterbrechers ganz reine Frequenzänderungen erzeugt werden. Man sieht in beiden Fällen, dass zu Beginn der Tetanus beim Uebergange zur frequenteren Reizung ansteigt²⁾,

1) Da ich in wenig Figuren eine vollständige Uebersicht bieten wollte, habe ich allerdings einige Schönheitsfehler mit in Kauf nehmen müssen, so insbesondere in Fig. 25, wo mein Unterbrecher etwas unregelmässig ging.

2) Leider setzte bei dem Experiment der Fig. 22 beim Wechseln der Reizfrequenz, das durch Umlegen einer Wippe bewerkstelligt wurde, die Reizung einen Augenblick lang aus, wodurch beim ersten, zweiten und dritten Frequenzwechsel ein minimales Absinken des Tetanus hervorgerufen wurde. Da aber dieser Versuchsfehler im Uebrigen auf den Verlauf der Curve gar keinen Einfluss hat, so habe ich sie wegen ihrer Klarheit doch zur Veröffentlichung benutzt.

später hingegen bei demselben Uebergang rasch immer stärker und stärker absinkt, so dass er gegen Schluss des Versuches bei frequenter Reizung fast völlig verschwindet, sich aber sofort wieder zu beträchtlicher Höhe erhebt, wenn die Reize seltener auf einander

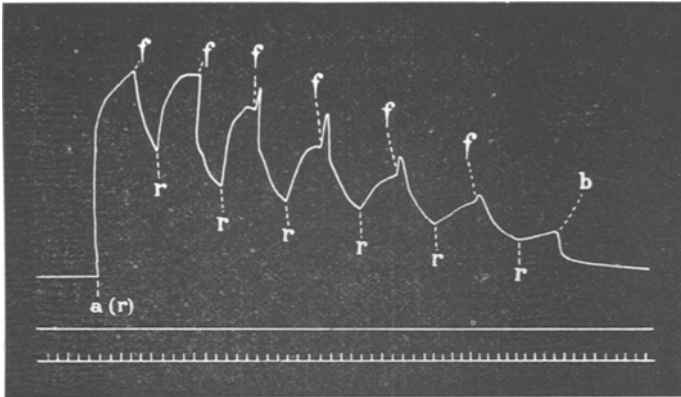


Fig. 23. *Rana esculenta*, dasselbe Thier, von welchem Fig. 19 stammt; Nerv-muskelpreparat der anderen Seite. Versuchstechnik, wie dort angegeben. Reizung von *a* bis *b* mit 1 Daniell und 200 cm Nebenschliessung im Rheochord. Bei *r* seltene Reizfrequenz (44 Reize), bei *f* frequente Reizung mit 132 Reizen in der Secunde.

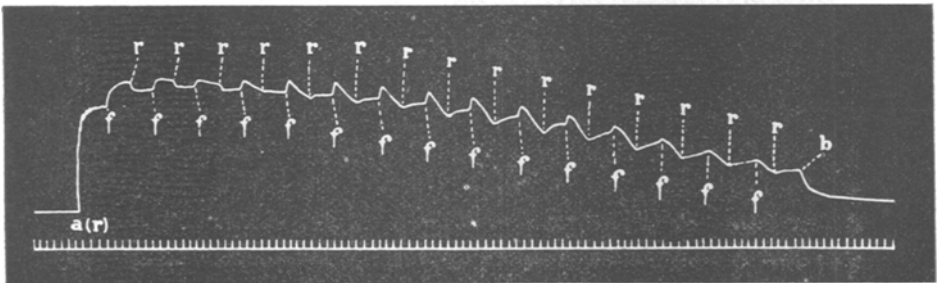


Fig. 24. *Rana esculenta*, dasselbe Thier, von dem Fig. 20 stammt, nur Nerv-muskelpreparat der anderen Seite. Versuchstechnik, wie dort angegeben. Reizung von *a* bis *b* mit 1 Daniell und 200 cm Nebenschliessung im Rheochord. Bei *r* seltene Reizfrequenz (19 Reize in der Secunde), bei *f* frequente Reizung mit 57 Reizen in der Secunde.

folgen. Je nach dem Zustande des Präparates und der verwendeten Reizfrequenz kann dies Absinken bei Vermehrung der Reizfrequenz entweder sehr spät (Fig. 24) oder aber sogleich zu Beginn der Versuchsreihe erfolgen (Fig. 23). Wie verschieden der Erfolg bei denselben Reizfrequenzen an verschiedenen Thieren sein kann, ersieht man aus einem Vergleich der Figuren 24 und 25.

Besonders stark und frühzeitig bekommt man natürlich das Absinken des Tetanus bei Versuchsreihen an ätherisirten bzw. schwach curaresirten u. s. w. Thieren. Bei stärker curaresirten Fröschen dagegen, bei welchen die Tetani geringer Reizfrequenzen bedeutend

niedriger sind als die etwas höheren Frequenzen, kann man bei einem entsprechenden Frequenzwechsel genau das entgegengesetzte Resultat bekommen, nämlich eine schwache Erhebung des Tetanus beim Uebergang zur frequenten und ein geringes Absinken des Tetanus beim Uebergang zur seltenen Reizung. Da die Reizung bei diesen Versuchen continuirlich vor sich geht und wir oben gesehen haben, dass bei anhaltendem Tetanisiren die Curve je nach der Reizfrequenz verschieden rasch absinkt, so könnte unser erster Gedanke der sein, dass vielleicht beim Wechsel der Reizfrequenz der Tetanus immer jener Höhe zustrebt, welche er bei continuirlicher Reizung mit derselben Frequenz seit Beginn erreicht hätte. Es sei in Fig. 26 durch die gestrichelte Linie der Tetanusverlauf bei continuirlicher seltener Reizung, durch die punktirte Linie der Tetanusverlauf einer continuirlichen frequenten Reizung angedeutet. Man könnte sich nun vorstellen, dass beim Wechsel der Reizfrequenz die Curve einfach immer von einem Niveau zum anderen

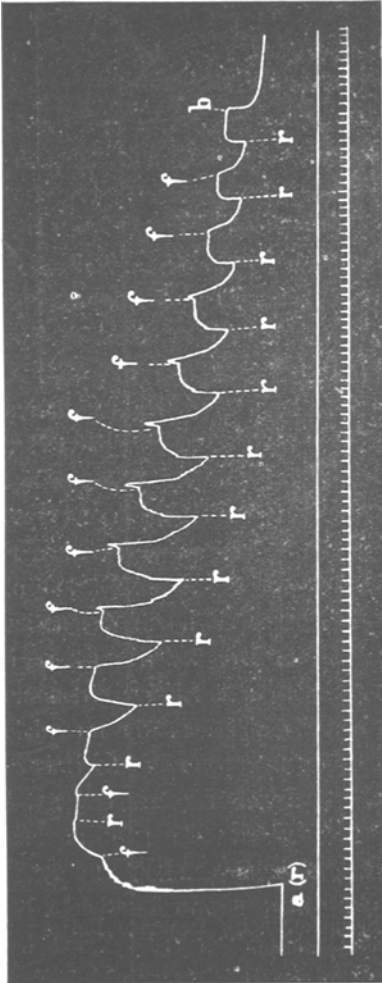


Fig. 25. Rana esculenta. Indirecte Reizung des M. gastrocnemius mit Wechselströmen mittelst meines Stromunterbrechers. Abwechselnd seltene Reizung bei r (19 Reize in der Sekunde) und frequente Reizung bei f (57 Reize in der Sekunde). Reizschwelle 1 Daniell, 2 mm Rheochord in der Nebenschliessung. Reizung mit 1 Daniell und 200 cm Nebenschliessung im Rheochord.

reicht hätte. Es sei in Fig. 26 durch die gestrichelte Linie der Tetanusverlauf bei continuirlicher seltener Reizung, durch die punktirte Linie der Tetanusverlauf einer continuirlichen frequenten Reizung angedeutet. Man könnte sich nun vorstellen, dass beim Wechsel der Reizfrequenz die Curve einfach immer von einem Niveau zum anderen

übergehen würde. Bestärkt wird man in dieser Meinung durch Curven wie die der Fig. 27, bei welcher die Curvenstücke bei frequenter Reizung, wenn man sie mit einander verbindet, deutlich ein secundäres Ansteigen erkennen lassen.

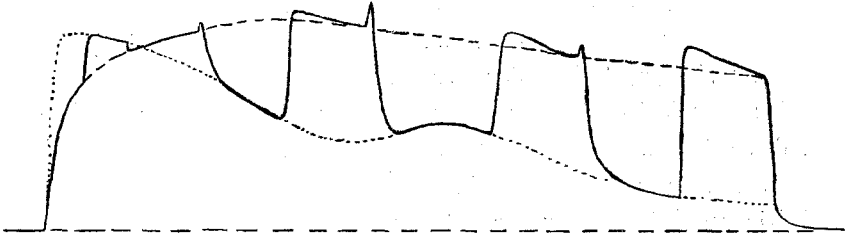


Fig. 26.

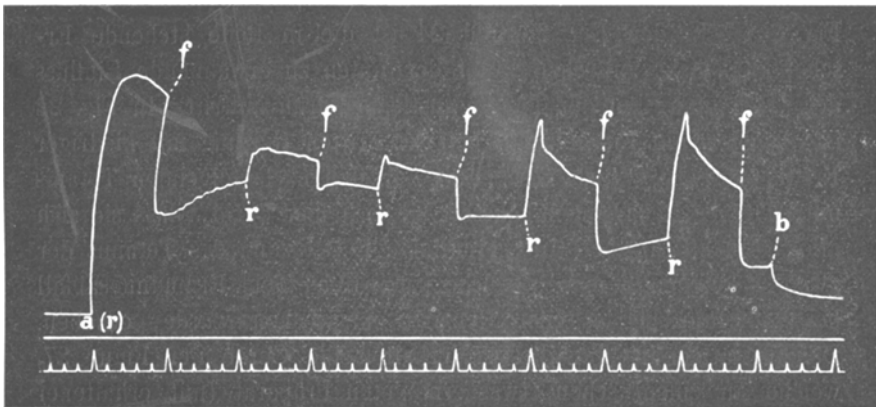


Fig. 27. *Rana esculenta*, erhaltene Circulation. Reizung zum Präparat von *a* bis *b* mit Wechselströmen (mein Unterbrecher, 1 Grove und 1000 Ohm Nebenschliessung). Wechsel zwischen seltener (100 Reize in der Secunde) und frequenter Reizung (300 Reize in der Secunde).

Trotzdem wäre eine solche Darstellung nicht ganz zutreffend. Es zeigen sich vielmehr beim Uebergang von einer Reizfrequenz zur anderen Erscheinungen gleicher Art — wenn auch nicht in derselben Stärke —, wie man sie beobachten würde, wenn statt der vorhergehenden Reizung mit der anderen Frequenz eine ebenso lange Pause eingeschaltet wäre. Diese auch schon in der ausgezogenen Curve der Fig. 26, allerdings nur ganz schematisch, dargestellten Abweichungen vom blossen Uebergang von einem Niveau zum anderen äussern sich in zweierlei Weise.

Erstens erhebt sich beim Uebergange von einer niedrigeren zu einer höheren Reizfrequenz die Tetanuscurve vor dem Absinken zunächst noch in Form einer Zacke, die erst in den späteren Stadien der Ermüdung nicht mehr auftritt (siehe die Fig. 22 und 23). Vergleicht man die entsprechenden Tetani vom Schenkel der anderen Seite (Fig. 18 und 19), so bemerkt man, dass auch bei Einschaltung von Pausen zwischen die Reizungen der Tetanus der frequenten Reizung sich im Anfang der Ermüdungsreihe höher erhebt als der vorhergehende Tetanus der selteneren Reizfrequenz, dass dies aber in den späteren Ermüdungsstadien nicht mehr der Fall ist.

Zweitens pflegt sich beim Uebergange von der höheren zur niedrigeren Reizfrequenz der Tetanus der letzteren ebenfalls vorübergehend höher zu erheben als der vorhergehende derselben Reizfrequenz. Ja, es kann bei diesem neuerlichen Anstieg sogar eine deutliche Zweigipfligkeit auftreten (eine Andeutung der letzteren in Fig. 25). In den Fig. 23 und 24 ist die in Rede stehende Erscheinung nicht zu sehen, weil der unten zu erwähnende Einfluss der Erschöpfung auf den Tetanusanstieg zu früh auftritt. In Fig. 22 ist dagegen die Erscheinung bei der dritten Reizung mit niedriger Frequenz sehr deutlich ausgeprägt. In den nächstfolgenden Tetanis mit seltener Reizfrequenz äussert sie sich hier darin, dass sie sich alle beträchtlich über die geradlinige Fortsetzung des Tetanus der zweiten seltenen Reizung, welche ungefähr dem Ermüdungsabfall bei continuirlicher seltener Reizung entsprechen würde, erheben. Demonstrativer ist für dieses Verhalten die Curve der Figur 27, welche an einem schon etwas ermüdeten Präparat (mit erhaltener Circulation) aufgenommen wurde, und wo besonders bei den beiden letzten Uebergängen zur seltenen Reizung der Tetanus beträchtlich höher ansteigt als vorher. Im allgemeinen pflegt man das Höherwerden des Tetanus der seltenen Reizfrequenz am deutlichsten dann zu beobachten, wenn man in eine länger dauernde Reizung mit niedriger Reizfrequenz am noch nicht ganz ermüdeten Präparat kurzdauernde frequente Reizungen einschaltet, weniger gut dann, wenn man die Reizfrequenzen ganz regelmässig in kurzen Zeiträumen wechselt.

In den späteren Ermüdungsstadien kommt schliesslich noch eine andere Complication hinzu. Es steigt nämlich dann der Tetanus der seltenen Reizfrequenz ganz ebenso langsam und allmählich zu einer geringen Höhe an, wie es ebenfalls oben schon bei Einschaltung von

Pausen beschrieben worden ist. Dieses Erschöpfungsstadium wird aber beim Frequenzwechsel oft schon ganz auffällig früh erreicht (Fig. 23 und 24). Dies könnte zum Theil daran liegen, dass die Ermüdung bei anhaltender Reizung viel rascher verläuft als bei Einschaltung von Pausen. Es ist aber andererseits auch möglich, dass hierbei eine Art specifisch schädigender Nachwirkung der frequenten Reizung mit im Spiele ist. Wenn man nämlich die seltenere Reizung länger anhalten lässt, so erholt sich der Muskel anscheinend wieder; der Tetanus steigt allmählich zu immer grösserer Höhe an.

Die oben beschriebenen, einer Pausenwirkung ähnelnden Vorgänge beim Wechsel der Reizfrequenz sind aber auch Wedensky durchaus nicht entgangen. Um seine Darstellung zu verstehen, ist es allerdings nothwendig, zuvor auf seine Angaben über die Erscheinungen beim Wechsel der Reizstärke während des Tetanisirens einzugehen, die Wedensky der Untersuchung über den Einfluss des Wechsels der Reizfrequenz voranstellt. Dort gibt nun Wedensky im Einzelnen Folgendes an: Während des „Pessimumzustandes“ kann sich der Muskel erholen (1886, § 54, S. 118). Das geht erstens daraus hervor, dass nach einer längeren pessimalen Reizung die Zuckungen, welche der Muskel auf maximale Einzelreize hin ausführt, höher sind als vor dem Tetanisiren. Der Muskel verhält sich also ähnlich, als ob er sich während der Reizung ausgeruht hätte (auf weitere Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden).

Ein zweiter Beweis lässt sich erbringen durch die Erscheinungen beim Uebergange von der „pessimalen“ zur „optimalen“ Reizung. Wedensky liess zunächst den Pessimumreiz so lange einwirken, bis der Muskel wieder vollständig erschlafft war, und schwächte dann einige Male nach einander auf kurze Zeit die Reizstärke bis zur optimalen Wirkung ab. Dann liess er den Pessimumreiz wieder längere Zeit einwirken und schaltete darauf von Neuem eine kurze Serie von optimalen Reizungen ein. Es war dann nicht bloss der erste optimale Tetanus jeder Serie höher als die folgenden derselben Serie, sondern überdies auch stets der erste Tetanus der nachfolgenden Serie bedeutend höher als der letzte der vorhergehenden. Während der pessimalen Reizung hatte sich also der Muskel von der Ermüdung durch die früheren optimalen Reizungen wieder erholt.

Trotzdem aber findet während dieser Zeit eine Art von Erschöpfung des Nervmuskelpräparats statt,

auch wenn der Pessimumzustand so ausgebildet ist, dass er äusserlich dem Ruhezustande gleich sieht (Wedensky, 1886, § 55, S. 120 ff.). Wenn man nach einer sehr langen Pessimumreizung, während welcher die Curve bis auf den Verkürzungsrückstand abgesunken ist, kurze optimale Reizungen einschiebt und die Pausen zwischen diesen ein Mal durch pessimale Reizungen ausfüllt, ein ander Mal sie ohne Reizung ablaufen lässt, so bekommt man im letzteren Falle einen höheren Tetanus bei der optimalen Reizung als im ersteren. Man kann also auch die Pessimumreizung nicht unbegrenzt lange fortsetzen, ohne den Muskel zu erschöpfen. Der Effect der optimalen Reizung wird dann immer geringer und geringer.

Andererseits gewinnt der Muskel, wenn zwischen die pessimale Reizung eine Zeit lang eine optimale eingeschaltet wird, während der letzteren trotz der äusseren Arbeit, die er dabei leistet, die Fähigkeit, auf denselben pessimalen Reiz, auf den er vorher nur schwach oder gar nicht reagierte, wieder mit einer vorübergehenden höheren Contraction zu antworten (§ 56, S. 123 ff.); es kommt beim Uebergang vom Optimum zum Pessimum der Reizstärke zu einer allerdings nur flüchtigen anfänglichen Erhebung vor dem neuerlichen Absinken.

Zur Erklärung dieser Erscheinungen nimmt Wedensky an (§ 56, S. 125), dass bei indirecter Reizung des Muskels zweierlei Arten von Ermüdung von einander zu unterscheiden sind, nämlich:

1. eine „Ermüdung durch latente Reizung“, welche vollkommen unabhängig ist von der geleisteten Arbeit, und welche rein für sich zum Vorschein kommt beim vollständigen „Pessimumzustande“. Daneben aber existirt

2. noch eine „Muskelermüdung durch Contraction“, welche wahrscheinlich proportional ist der Höhe und Dauer der Muskelcontraction (§ 90, S. 230).

Beide Arten der Ermüdung gehen einander durchaus nicht parallel (Wedensky, § 58, S. 128 ff.). Im vollständigen Pessimumzustande erfolgt, wie schon bemerkt wurde, bloss eine Ermüdung durch latente Reizung; dementsprechend kann sich das Nervmuskelpräparat von der vorherigen, andersartigen Ermüdung durch Contraction erholen. Bei der optimalen Reizung überwiegt die letztere Art der Ermüdung weitaus, und es gesellt sich zu ihr nur in geringem Grade auch eine Ermüdung durch latente Reizung. Ist also das Nervmuskelpräparat nicht schon zu stark ermüdet, so kann es sich während einer auf den Pessimumreiz folgenden und entsprechende Zeit an-

haltenden optimalen Reizung von der Ermüdung durch latente Reizung so weit erholen, dass beim neuerlichen Uebergange zur pessimalen Reizung wiederum eine hohe Contraction erfolgt. Am raschesten wird das Präparat erschöpft, wenn beide Arten der Ermüdung zu gleicher Zeit vor sich gehen, wie z. B. zu Anfang der pessimalen Reizung, solange durch diese noch eine Contraction ausgelöst wird. In diesem Falle sinkt der Tetanus rapid ab. In Folge dessen soll dabei (Wedensky, § 59, S. 132) die Ermüdung durch Contraction abnehmen und der Muskel sich ähnlich wie während des völligen Pessimiumzustandes etwas erholen. Diese Erholung soll ihren Ausdruck finden im secundären Ansteigen des Tetanus. Während des secundären Anstiegs aber nimmt nach Wedensky die Ermüdung durch Contraction allmählich wieder zu und verursacht das sanfte zweite Absinken des Tetanus, das wieder, ähnlich wie das erste, zur Erholung Veranlassung gibt, u. s. w.

Diese Trennung der beiden Ermüdungsarten ergänzt nun Wedensky bei der Beschreibung der Vorgänge beim Wechsel der Reizfrequenz während des Tetanisirens (§ 70, S. 157). Bei Einschaltung einer optimalen (niedrigen) Reizfrequenz zwischen zwei Reizungen mit einer hohen (pessimal wirkenden) Frequenz beobachtete er nämlich mitunter, dass der Tetanus der höheren Reizfrequenz sich nach der optimalen Reizung vorübergehend etwas höher erhob als unmittelbar vor der optimalen Reizung (also dieselbe Erscheinung, die ich oben in ganz eclatanter Weise ebenfalls demonstrieren konnte). Während der Reizung mit der niedrigeren Frequenz erholt sich also das Nervmuskelpreparat von dem deprimirenden Einfluss der vorhergehenden frequenten Reizung, trotzdem der Muskel zu gleicher Zeit kräftig contrahirt ist. Wedensky schliesst daraus, dass mit einer Reizung höherer Frequenz eine stärkere Ermüdung durch latente Reizung verbunden ist als mit einer Reizung niederer Frequenz¹⁾. Da demnach diese Art der Ermüdung bei maximaler Stärke der Reizung von der Reizfrequenz abhängt und bei sehr kurzen Intervallen zwischen den einzelnen Reizen am stärksten auftritt, so bezeichnet sie Wedensky auch als „Ermüdung durch ungenügendes Reizintervall“ (§ 90, S. 231).

Weiter auf diese Erörterungen einzugehen, wäre hier noch nicht

1) Wedensky bringt in demselben Paragraphen (S. 159) noch einen weiteren Beweis für diese seine Ansicht bei, den ich aber leider nicht verstehe.

am Platze. Ich werde später im theoretischen Schlusssatze ausführlicher besprechen, dass Wedensky in dieser Scheidung zweier verschiedener Ermüdungsvorgänge meiner Meinung nach das Richtige getroffen hat. Dagegen war es unzutreffend, wenn Wedensky in seinem Hauptwerke (1886) beide Ermüdungsarten in der Muskelfaser vor sich gehen liess¹⁾. Die Thatsachen erklären sich auf viel einfachere Weise, wenn man die Ermüdung durch latente Reizung von Wedensky als eine Art Ermüdung des Nervenendorgans auffasst. Nun hat ja auch Wedensky in seinen späteren Publicationen (1891, 1894) die Ursache für das Entstehen des Pessimumzustandes in die Nervenendorgane verlegt und aus der „Hemmung“, welche dieselben auf den Muskel ausüben sollten, die Erholung des Muskels während des Pessimums erklärt²⁾. Ueber die Ursache der gleichzeitigen „Ermüdung durch latente Reizung“ hat er sich aber später, soviel ich weiss, nirgends mehr ausgesprochen.

Die Erholung des Muskels während frequenter Reizung führt in manchen Fällen zu einer eigenthümlichen Erscheinung, von der in Fig. 28 ein Beispiel wiedergegeben ist.

Das Präparat war vorher zu einer Ermüdungsreihe mit Pausen verwendet worden, wobei die gewöhnlichen Erscheinungen — nur mit einer starken Contractur verbunden — zu Tage traten. Im Stadium mittlerer Ermüdung wurde die Versuchsreihe durch einen plötzlichen Wechsel der Reizfrequenz (im Verhältniss von 1:3) während andauernden Tetanisirens ersetzt. Dabei zeigte sich nun ebenfalls zunächst der schon bekannte Wechsel zwischen hohen und niederen Tetanis. Später aber war dies nur noch zu Beginn der Reizung der Fall. Wenn im weiteren Verlaufe der Reizung der Tetanus auch unter dem Einflusse der niedrigeren Reizfrequenz schon stark abgesunken war, erzeugte der Uebergang zur frequenteren Reizung kein merkliches Weiterabsinken mehr. Wohl aber erfolgte ein neuerlicher Anstieg beim nachherigen Uebergange zur selteneren

1) Bei der Erklärung der Ermüdung durch latente Reizung musste dabei Wedensky zur Annahme innerer molekularer Veränderungen im Muskel, welche sich nach aussen hin weder durch Entwicklung mechanischer noch elektrischer Energie äussern könnten, seine Zuflucht nehmen (§ 102, S. 292 ff.).

2) „En effet, le muscle recouvre même ses forces contractiles pendant le temps que son nerf est animé par la stimulation inhibitoire: c'est un fait qui a été constaté dans mes recherches précédentes et qui ne trouve son explication qu'à présent.“ (1891, S. 808.)

Reizung, der lebhaft an die in der Abhandlung von Amaya beschriebene Nachwirkung des Tetanisirens bei doppelter Nervenreizung erinnert. Geht man nämlich in diesem Stadium der „Nacherregung“ rasch wieder zur frequenten Reizung über, so sinkt der Tetanus sogleich wieder bis zu der Höhe ab, die er vorher eingehalten hatte.

Bricht man die frequente Reizung in diesem Stadium überhaupt ab, so sieht man, dass der Tetanus trotzdem nicht weiter absinkt. Es ist also die Höhe, auf welche der Tetanus bei der frequenten Reizung heruntergeht, gleich der Höhe der Contractur. Dasselbe

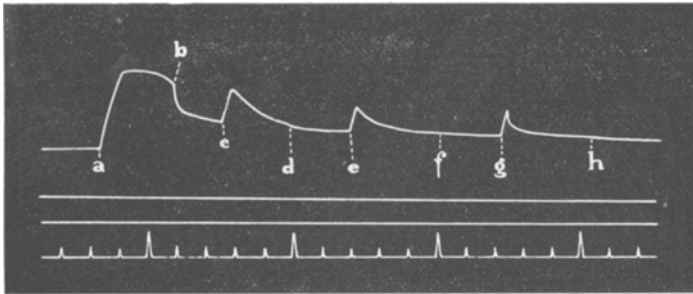


Fig. 28. *Rana temporaria* (fusca). Reizung mit Gleichströmen verschiedener Frequenz. Mein Unterbrecher. Schwelle I Daniell, 2 mm Nebenschliessung im Rheochord; Reizung mit I Daniell, 200 cm Nebenschliessung im Rheochord. Von a bis h Dauer der Tetanisirung. Seltene Reizung (38 Reize in der Secunde) von a bis b, c bis d, e bis f, g bis h. Frequente Reizung (114 Reize in der Secunde) von b bis c, d bis e, f bis g.

ist übrigens auch schon an der Fig. 4 in der Abhandlung von Amaya und mir (bei elektrischer Doppelreizung des Nerven) zu sehen. Danach scheint es mir, dass diese auf den ersten Blick sehr merkwürdige Erscheinung (die „Nacherregung“ in Amaya's Versuchen) einfach auf das Hereinspielen der Contractur zu beziehen ist. Es sinkt schon der Tetanus der selteneren Reizung bei längerer Dauer allmählich bis beinahe zur Contracturhöhe ab. Geht man jetzt plötzlich zur frequenten Reizung über, so kann sich die geringe Weitererschaffung, die nunmehr erfolgt, in Folge der beträchtlichen Contractur von dem vorherigen allmählichen Absinken nicht scharf genug absetzen. Trotz der Contractur aber erholt sich der Muskel während der frequenten Reizung wieder, so dass er gerade so wie in anderen Versuchen ohne Contractur auf die nachfolgende seltene Reizung wieder mit einem höheren Tetanus reagirt-

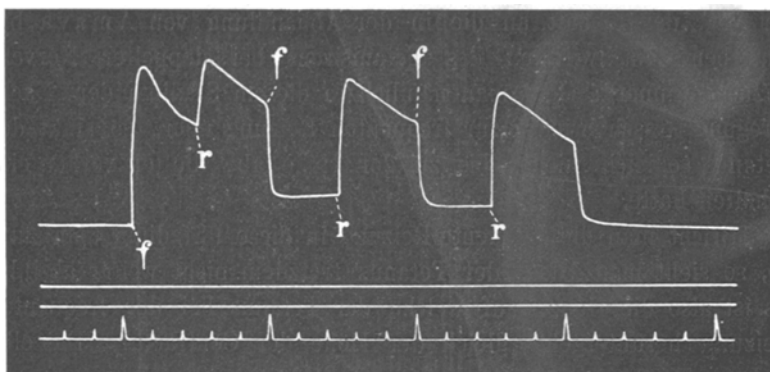


Fig. 29 a.

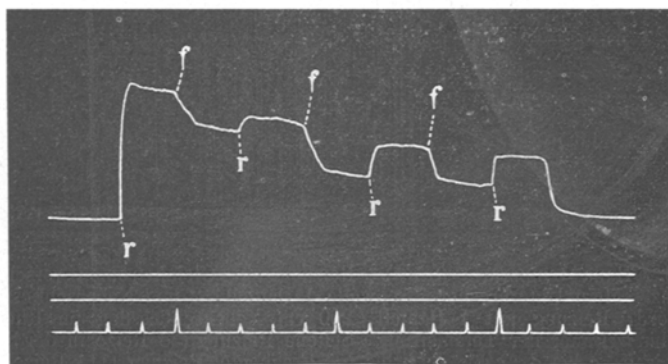


Fig. 29 b.

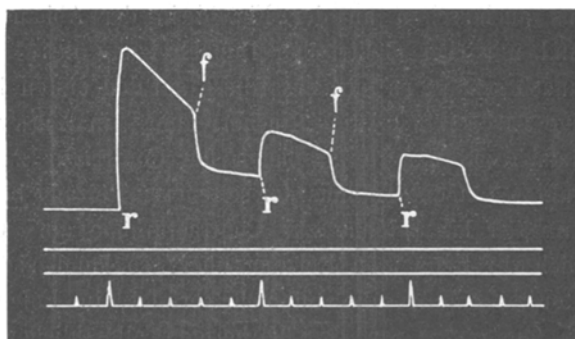


Fig. 29 c.

Zum Schluss sei hier noch eine für die Theorie der Erscheinungen wichtige Thatsache angeführt: dass es nämlich für das Absinken der

Tetanuscurve bei frequenten Reizungen — wenigstens innerhalb der von mir eingehaltenen Grenzen (bis zu 300 Reizen in der Secunde) — gleichgültig ist, ob der Nerv durch gleichgerichtete (auf- oder absteigende) Ströme oder durch ebenso frequente, ganz gleichartige, aber in ihrer Richtung abwechselnde Ströme gereizt wird. Am besten konnte ich mich davon mittelst meines Unterbrechers überzeugen, der mir gestattet, dieselben Stromstösse nach Belieben entweder gleichgerichtet oder in wechselnder Richtung durch den Nerven zu erschicken und dabei die Reizfrequenz ohne Aenderung des Charakters der Einzelreize im Verhältniss von 1:3 zu variiren. Ich gebe in Fig. 29 *a*, *b*, *c*, ein Beispiel von einem derartigen Versuch.

Wohl ist das Absinken des Tetanus bei der frequenten Reizung *f* in den drei auf einander folgenden Versuchen verschieden stark. Aber das hängt zum Theil von dem etwas verschiedenen Ermüdungsgrade ab, zum anderen Theil von dem verschiedenen Reizwerth der auf- und absteigenden Ströme¹⁾. In Folge dessen sind die Differenzen in der Höhe der Tetani bei absteigendem Gleichstrom (Fig. 29 *a*) am stärksten, bei aufsteigendem Gleichstrom Fig. 29 *b*) am schwächsten; der Erfolg bei Reizung mit Wechselströmen (Fig. 29 *c*) steht in der Mitte zwischen beiden. Dies ist indessen hier ganz Nebensache; Hauptsache ist, dass der Erfolg qualitativ bei Gleichströmen und Wechselströmen genau der gleiche ist.

Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, dass in den Versuchen, bei welchen die Reizung mittelst Inductionsströmen erfolgte, der Rollenabstand meist so gewählt war, dass die Oeffnungsinductionsströme wohl schon maximal wirksam waren, die Schliessungsinductionsströme dagegen ihren Schwellenwerth noch nicht erreicht hatten. Trotzdem also in diesen Fällen Wechselströme durch den Nerven gingen, waren die physiologisch allein wirksamen Ströme alle gleichgerichtet. Besonders davon überzeugt habe ich mich bei den Versuchen, aus welchen die Figuren 2 *a* und *b*, 15 bis 17 entnommen sind. Man beachte, dass diese Versuche im Princip durchaus den

1) So wird z. B. die Schliessungserregung bei starken aufsteigenden Gleichströmen nach dem Pflüger'schen Gesetz auf dem Wege zum Muskel in Folge ihrer Passage über die anodische Stelle eine Abschwächung erleiden, die beim absteigenden Strom nicht vorhanden ist. Eine derartige Abschwächung der Erregung ist, wie in einer späteren Abhandlung noch ausführlicher besprochen werden soll, geeignet, die Differenzen zwischen dem Erfolg verschiedener Reizfrequenzen zu verkleinern.

gleichen Verlauf nehmen wie jene Experimente, bei welchen der Nerv durch die physiologisch ungefähr gleichwerthigen¹⁾ Wechselströme gereizt wurde, welche mittelst meines Unterbrechers hergestellt werden.

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.

Am frischen Nervmuskelpreparate zeigt sich bei Tetanisirung des Nerven mit maximalen Reizen höherer Frequenz (über 100 Reize in der Secunde) schon bei kurzdauernder Reizung ein geringes Absinken des Tetanus, das mit zunehmender Reizfrequenz immer deutlicher wird. Bei Vergiftung des Versuchstieres (Frosch oder Kaninchen) mit Aether oder mit ganz kleinen Dosen von Curarin oder Nicotin oder im Verlauf der Ermüdung des Präparates erfolgt dieses Absinken des Tetanus schon bei niedrigen Reizfrequenzen und setzt bei etwas höheren Reizfrequenzen schon so frühzeitig und steil ein, dass nur noch zu Beginn der Reizung ein vorübergehender Tetanus auftritt (Anfangstetanus bei maximaler Reizstärke). Man hat dann einen Zustand des Präparates vor sich, in welchem es auf weniger frequente Reize mit anhaltendem hohem Tetanus, auf frequentere Reize von gleichem physiologischem Reizwerth hingegen nur mit Anfangstetanus reagirt. Aendert man daher in einem der genannten Fälle während der Reizung die Reizfrequenz, so sinkt der Tetanus ab bei Erhöhung und erhebt sich wieder bei entsprechender Herabsetzung der Reizfrequenz. Bei solchen Uebergängen zeigt sich aber überdies mehrfach eine Art Erholung des Präparates; insbesondere erheben sich die Tetani niederer Reizfrequenzen nach Einschaltung einer frequenten Reizung vorübergehend etwas höher als vorher. Wird das Absinken des Tetanus während der frequenten Reizung durch eine starke Contractur verdeckt, so tritt trotzdem bei der nachherigen Rückkehr zur seltenen Reizung wieder ein höherer Tetanus auf. Ob die Reizströme bei diesen Versuchen die gleiche (auf- oder absteigende) oder eine wechselnde Richtung haben, ändert am Erfolg principiell nichts.

Nachschrift. Nach Abschluss des Manuscripts (Mitte October 1902) übermittelte mir Herr College V. Henri freundlicher Weise

1) Gewisse Verschiedenheiten im Reizwerth der auf- und absteigenden Ströme sind aus den soeben angeführten Gründen natürlich auch hierbei nicht auszuschliessen.

ein ihm soeben zugegangenes neues Buch von Wedensky (Erregung Hemmung und Narkose, St. Petersburg bei Stasjulewitsch 1901), aus welchem ich beim ersten Durchblättern ersehe, dass Wedensky inzwischen ebenfalls Versuche mit schwacher Curarevergiftung angestellt hat. Den weiteren Inhalt dieses Buches kann ich aber erst dann berücksichtigen, wenn ich es durchgelesen habe, was bei dem Umstande, dass es wiederum bloss russisch publicirt ist, für mich, der ich nur zufälliger Weise etwas Russisch verstehe, keine leichte Aufgabe ist. Ebenso komme ich auf Wedensky's neuere Untersuchungen über die locale Narkose des Nervenstammes, bei welchen er einen ähnlichen Einfluss der Reizfrequenz auf den Reizerfolg gesehen hat wie bei der Ermüdung, erst bei späterer Gelegenheit zurück.

Literaturverzeichniss.

1858. M. Schiff, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. I. Muskel- und Nervenphysiologie. Lahr, Schauenburg & Co.
- W. Wundt, Die Lehre von der Muskelbewegung. Braunschweig, Vieweg & Sohn.
1868. E. J. Marey, Du mouvement dans les fonctions de la vie. Paris, Baillière.
1871. H. Kronecker, Ueber die Ermüdung und Erholung der quergestreiften Muskeln. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig S. 177.
1878. C. S. Minot, Experiments on tetanus. Journ. of anat. and physiol. vol. 12 p. 297.
1880. H. Kronecker und Fr. Gotch, Ueber die Ermüdung tetanisirter quergestreifter Muskeln. Verhandl. d. Berliner physiol. Gesellsch. Du Bois' Arch. S. 438.
1882. Ch. Bohr, Ueber den Einfluss der tetanisirenden Irritanten auf Form und Grösse der Tetanuscurve. Du Bois' Arch. S. 233.
1886. N. Wedensky, Ueber die Beziehungen zwischen Reizung und Erregung im Tetanus. St. Petersburg (russisch mit deutschem Résumé).
1887. M. v. Frey, Versuche zur Auflösung der tetanischen Muskelcurve Beiträge zur Physiologie (Festschrift für C. Ludwig) S. 55.
1890. J. Tillie, Ueber die Wirkungen des Curare und seiner Alkaloide. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 27 S. 1.
1891. N. Wedensky, Dans quelle partie de l'appareil neuro-musculaire se produit l'inhibition. Compt. rend. t. 113 p. 805.
- B. Werigo, Effecte der Nervenreizung durch intermittirende Kettenströme. Berlin, Hirschwald.
1893. O. Kohnstamm, Experimentelle Untersuchungen zur Analyse des Tetanus. Du Bois' Arch. S. 125.

1893. Ch. Bohr, Ueber einige Angaben in Dr. O. Kohnstamm's Abhandlung: Experimentelle Untersuchungen etc. Centralbl. f. Physiol. Bd. 7 S. 613.
— O. Kohnstamm, Zu vorstehender Bemerkung des Herrn Professor Bohr. Ebenda S. 615.
1894. N. Wedensky, Des différences fonctionnelles entre le muscle normal et le muscle énérvé. Compt. rend. t. 119 p. 1230.
1895. J. v. Kries, Untersuchungen zur Mechanik des quergestreiften Muskels. Fünfte Mittheilung. Du Bois' Arch. S. 142.
— C. G. Santesson, Versuche über die Nervenendwirkung methylierter Pyridin-, Chinolin-, Isochinolin- und Thallinverbindungen. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 35 S. 23.
1901. G. Dendrinós, Ueber das Leitungsvermögen des motorischen Froschnerven in der Aethernarkose. Dieses Arch. Bd. 88 S. 98.
— R. Müller, Ueber den Verlauf der Ermüdungsreihe des quergestreiften Froschmuskels bei Einschaltung von Reizpausen. Centralbl. f. Physiol. Bd. 15 S. 425.
-