

Die Bildung des Kreatins im Muskel beim Tonus und bei der Starre.

Von

C. A. Pekelharing und C. J. C. van Hoogenhuyze.

(Der Redaktion zugegangen am 23. Dezember 1909.)

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben zu der Annahme geführt, daß beim Eiweißverbrauch in den Geweben der Wirbeltiere Kreatin entsteht und daß dieser Körper zum Teil unter Oxydation zersetzt, zum Teil, besonders in der Leber, in das Anhydrid, Kreatinin, umgesetzt wird; das in dieser Weise gebildete Kreatinin würde dann zum größten Teil von den Nieren aus dem Körper entfernt werden.¹⁾

Man wird, falls diese Annahme richtig ist, wohl annehmen müssen, daß das von den Nieren ausgeschiedene Kreatinin zu einem beträchtlichen Teil vom Kreatin der Muskeln her stammt, nicht nur weil die Muskeln reicher als andere Organe wie Gehirn, Leber, Nieren, Testes an Kreatin sind — es könnte sein, daß im Muskelgewebe für eine weitere Zersetzung die Umstände weniger günstig wären²⁾ —, sondern auch weil eben die Muskeln einen so großen Teil des Körpereißes enthalten. Indessen wird der Verbrauch von Eiweiß bei guter Ernährung von der Muskelarbeit nicht erhöht und dabei wird auch keine Erhöhung der Kreatininabscheidung mittels der Nieren wahrgenommen.³⁾

¹⁾ Eine Übersicht von den Untersuchungen, aus welchen diese Auffassung sich ergeben hat, findet man im Zentralblatt für die gesamte Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels, 1909, Nr. 8.

²⁾ Gottlieb und Stangassinger, Diese Zeitschrift, Bd. LII, S. 39.

³⁾ Van Hoogenhuyze u. Verploegh, Diese Zeitschrift, Bd. XLVI, S. 415.

Es liegen aber Beobachtungen vor, welche darauf hinzuweisen scheinen, daß die Kreatininausscheidung mit einer anderen Erscheinung als der gewöhnlichen Muskelkontraktion, und zwar mit dem Muskeltonus zusammenhängen würde.

Van Hoogenhuyze und Verploegh fanden die Ausscheidung während der Nacht geringer als während des Tages, weiter fanden sie auffallend wenig Kreatinin im Harn von alten Menschen und bei Patienten, bei welchen ein Teil der Muskeln gelähmt waren, beim Fieber dagegen wurde der Kreatiningehalt des Harns erhöht gefunden.

Daß wirklich die Muskelverkürzung beim Tonus auf andere Weise als bei der soviel mehr studierten schnellen Kontraktion zustande kommt, und daß, wenn auf einen einzelnen Reiz eine langsame Kontraktion folgt, beide Arten der Verkürzung zusammenwirken, ist sehr wahrscheinlich gemacht.

Schon vor mehr als 20 Jahren wurde von Grützner¹⁾ angenommen, daß die lange dauernde Kontraktion von einer anderen Art von Muskelfasern als von denjenigen, welche die schnelle Zuckung verursachen, zustande kommen würde. Die Muskelfasern der ersten Art würden vom Typus der roten, die der zweiten Art vom Typus der weißen Muskeln sein. Später ist von anderen, besonders von Bottazzi,²⁾ die Meinung verteidigt, daß die zweierlei Kontraktionen von zwei verschiedenen Bestandteilen derselben Muskelfaser, die schnelle von den doppeltbrechenden Fibrillen, die langsame vom Sarkoplasma ausgeführt werden. Mosso³⁾ konnte sich mit dieser Ansicht nicht vereinigen und wies auf die von Bremer, von Grabower und von Perroncito beschriebene doppelte Innervation der Muskelfasern, die in jüngster Zeit durch die Untersuchungen Boekes⁴⁾ von neuem hervorgehoben ist, hin.

«Il y a probablement», so schließt er, «dans la structure du muscle, une substance contractile qui réagit à deux exci-

¹⁾ Pflügers Archiv, Bd. XLI, S. 280.

²⁾ Journ. of Physiol., Bd. XXI, S. 1. — Archiv f. Physiol., 1901, S. 377. — Archives Ital. de Biol., Bd. XLII, S. 169.

³⁾ Archives Ital. de Biol., Bd. XLI, S. 183.

⁴⁾ Anat. Anzeiger, Bd. XXXIV, S. 193.

tations dont l'une vient des fibres myéliniques et l'autre des fibres du sympathique.»

Wie man indessen die Sache auch betrachtet, jedenfalls ist man zu der Annahme berechtigt, daß die zweierlei Kontraktionen mit zwei verschiedenen chemischen Prozessen gepaart verlaufen. Weil bei der gewöhnlichen Muskelarbeit, die der Hauptsache nach auf schnellen und tetanischen Kontraktionen beruht, keine Vermehrung im Eiweißverbrauch und in der Ausscheidung von Kreatinin gefunden worden war, könnte man fragen, ob vielleicht bei der tonischen Kontraktion die Bildung von Kreatin in den Muskeln nachgewiesen werden könnte.

Schon von Weber¹⁾ wurde für das nach der Langendorffschen Methode behandelte, in der Ringer'schen Flüssigkeit pulsierende Herz gefunden, daß unter bestimmten Umständen die Muskeln bei der Kontraktion mehr Kreatin als sonst an das Blut abgeben. Auch fand er beträchtliche Erhöhung der Kreatininausscheidung bei einem Hunde, nachdem durch Cinchoninvergiftung heftige Krämpfe beim Tier erweckt waren. Nicht nur in letzterem Falle, in welchem das Tier während über eine Stunde «in schweren tonischen und klonischen Krämpfen» verharrete, aber auch für das aus dem Körper herausgenommene Herz darf man annehmen, daß der Tonus eine Rolle gespielt hat.

Um aber mit mehr Sicherheit die Sache beurteilen zu können, haben wir den Kreatingehalt von Muskeln untersucht und zwar unter Verhältnissen, die soviel wie möglich den Einfluß, sei es von tonischen sei es von schnellen Kontraktionen, beurteilen ließen.

Zur Bestimmung des Kreatins wurde dieses in Kreatinin umgewandelt. Wir arbeiteten in folgender Weise: die soviel wie möglich vom Fett und vom Bindegewebe befreiten Muskeln wurden zerschnitten, in 1%ige Salzsäure gebracht, gewogen und unter möglichster Vermeidung von Eindampfen im Wasserbade gekocht. Für Säugetiermuskeln war 5-, für Froschmuskeln

¹⁾ Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. LVIII, S. 93.

4stündiges Kochen zum völligen Zerfall des Gewebes genügend, so daß man mit Sicherheit annehmen konnte, daß alles Kreatin sich in der Lösung befand. Die trübe Flüssigkeit wurde sodann mittels Kochen unter Neutralisation von Eiweiß befreit, nach Abkühlung wurde auf ein bestimmtes Volumen verdünnt und filtriert. Vom Filtrat wurde ein gemessener Teil so weit eingengt, daß der Kreatingehalt annähernd 0,1% geachtet werden konnte. In dieser Flüssigkeit wurde dann die Bestimmung so ausgeführt, daß zwei Portionen von je 10 ccm mit je 20 ccm normaler Salzsäure vermischt und eine halbe Stunde im Autoklaven auf 115° C. erhitzt wurden; dadurch wird Kreatin quantitativ in Kreatinin umgesetzt. Nach Abkühlung und Neutralisation wurde von jeder Portion der Kreatingehalt auf die früher beschriebene Weise¹⁾ bestimmt. Von jeder Portion wurden 5 Ablesungen gemacht; im ganzen wurden also 10 Ablesungen erhalten. Die Differenzen in den verschiedenen Ablesungen waren dabei niemals größer als 0,1 mm. Der Mittelwert wurde für die Berechnung gebraucht.

Zuerst haben wir einige Versuche über Erniedrigung des Kreatingehalts von Muskeln mit infolge von Nervendurchschneidung aufgehobenem Tonus mitzuteilen. Anfangs erhielten wir bei der Untersuchung der Muskeln der hinteren Extremitäten von Kaninchen und von einem jungen Hunde, nach einseitiger Durchschneidung des nervus ischiadicus, sehr unregelmäßige Resultate. Es wurde abwechselnd in den Muskeln der gelähmten Extremität mehr oder weniger Kreatin als in denjenigen der normalen Seite gefunden.

Die Ursache dieser Unregelmäßigkeit war darin gelegen, daß wir nicht gleichnamige Muskeln miteinander verglichen. Besonders beim Kaninchen ist der Unterschied im Kreatingehalt der weißen und roten Muskeln ziemlich beträchtlich.

Wir untersuchten den Gastrocnemius und die roten Muskeln, soleus, semitendinosus und semimembranosus derselben Pfote, und fanden bei 10 Kaninchen folgende Kreatinmengen, berechnet in Milligrammen Kreatinin pro 1 g Muskel:

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLVI, S. 415.

	Weißer Muskel	Roter Muskel		Weißer Muskel	Roter Muskel
I	4,703	2,394	VI	4,744	3,200
II	4,983	2,820	VII	4,987	3,280
III	3,476	2,781	VIII	4,893	2,946
IV	4,012	3,018	IX	4,069	2,961
V	4,188	3,140	X	4,573	2,706

Nachdem dieser Fehler vermieden wurde, zeigte sich der Einfluß von Ischiadicusdurchschneidung deutlich. Bei drei Kaninchen haben wir dann mit Berücksichtigung von diesem Fehlergrunde den Versuch wiederholt, indem drei Tage nach Durchschneidung des nervus ischiadicus das Tier getötet und der Gastrocnemius der gelähmten und der nicht gelähmten Seite untersucht wurde. Wir lassen die Versuchsergebnisse hier folgen.

I. Nicht gelähmter Muskel, 8,930 g. Nach Kochen und Neutralisation zu 100 ccm gebracht, 75 ccm des Filtrates bis zu 35 ccm eingengt. Die Messung im Kolorimeter ergab 9 mm, also auf 1 g Muskel 4,703 mg Kreatinin.

Gelähmter Muskel, 8,025 g, 100 ccm, 75 ccm eingengt bis zu 30 ccm.

Ablesung 9,54 mm, also auf 1 g Muskel 4,232 mg Kreatinin.

II. Nicht gelähmter Muskel 8,700 g, 100 ccm, 80 ccm eingengt bis zu 25 ccm.

Ablesung 6,54 mm, also auf 1 g Muskel 4,448 mg Kreatinin.

Gelähmter Muskel 8,450 g, 125 ccm, 100 ccm eingengt bis zu 30 ccm.

Ablesung 8,38 mm, also auf 1 g Muskel 4,289 mg Kreatinin.

III. Nicht gelähmter Muskel 9,855 g, 100 ccm, 75 ccm eingengt bis zu 30 ccm.

Ablesung 6,6 mm, also auf 1 g Muskel 4,983 mg Kreatinin.

Gelähmter Muskel 8,915 g, 100 ccm, 75 ccm eingengt bis zu 30 ccm.

Ablesung 9,06 mm, also auf 1 g Muskel 4,013 mg Kreatinin.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht der Resultate:

Milligramme Kreatinin pro Gramm Muskel.

	Nicht gelähmt	Gelähmt	Verlust nach Nervendurchschneidung
I	4,703	4,232	0,471
II	4,448	4,289	0,159
III	4,983	4,013	0,970

Wiewohl die gefundenen Differenzen zweifellos weit über die Grenzen der Beobachtungsfehler hinaus liegen, haben wir doch die Versuche in dieser Richtung nicht fortgesetzt, und zwar weil zu wenig mit Gewißheit über den Einfluß des Tonus daraus zu schließen ist. Zwar unterscheiden sich die Muskeln der durch Ischiadicusdurchschneidung gelähmten Seite von denjenigen der anderen Seite durch den Tonusverlust, aber es gibt, wie von Weber, der bei einem Hunde nach Ischiadicusdurchschneidung ebenso den Kreatingehalt der Muskeln der gelähmten Seite kleiner als in den der normalen Seite fand, schon bemerkt wurde, auch weitere vielleicht nicht zu vernachlässigende Unterschiede. Nicht störend werden die willkürlichen Bewegungen des normalen Beines sein, darf man doch annehmen, daß dabei kein Kreatin gebildet wird. Aber die Muskeln der gelähmten Seite degenerieren. Zwar wurden von uns die Tiere schon drei Tage nach der Nervendurchschneidung getötet, aber doch zeigte der gelähmte Gastrocnemius ein geringeres Gewicht als der normale. Wie es nun aber in Muskeln im Degenerationszustande nicht nur mit der Bildung, sondern auch mit der Zersetzung des Kreatins steht, liegt völlig im Dunkeln. Eine weitere nicht weniger belangreiche Sache ist vielleicht die Veränderung des Blutstromes nach Nervendurchschneidung, wodurch der Kreatintransport aus den Muskeln in garnicht zu übersehender Weise geändert werden kann.

Wir glaubten schon wegen dieser Schwierigkeiten auf die Untersuchung des Einflusses des Muskeltonus bei warmblütigen Tieren ganz verzichten zu müssen und die Untersuchung nur bei kaltblütigen Vertebraten ausführen zu können, bei welchen

letzteren ohne Störung die Zirkulation ausgeschlossen werden kann (in Muskeln von Nichtvertebraten ist kein Kreatin gefunden, diese sind also für den vorliegenden Zweck nicht zu verwenden), als Herr Professor R. Magnus uns auf eine Methode aufmerksam machte, die Muskeln der einen Körperhälfte in kräftigen Tonus zu versetzen, indem die gleichnamigen Muskeln der anderen Seite, ohne Störung in der Wirkung der motorischen Nerven und des Blutstromes, erschlafft bleiben.

Sherrington¹⁾ fand, daß bei in tiefe Narkose gebrachten Affen, Hunden, Katzen, Kaninchen oder Meerschweinchen Durchschneidung des Gehirnstammes in der Gegend der hinteren corpora quadrigemina nach kurzer Zeit die sogenannte «Enthirnungsstarre» (decerebrate rigidity) hervorruft, eine dauernde tonische Verkürzung bestimmter Muskelgruppen, unter denen die Streckmuskeln der Gliedmaßen, sowie die Heber von Kopf und Nacken besonders betroffen werden. Dieser Zustand ist abhängig von sensibeln Impulsen, welche in den befallenen Körperteilen selbst entstehen und auf dem Wege der afferenten Nerven dem Rückenmarke zuströmen. Daher tritt die Starre in denjenigen Gebieten nicht ein, deren zugehörige Hinterwurzeln durchtrennt worden sind. Herr Professor Magnus machte uns nicht nur auf diese Tatsache aufmerksam, sondern hatte die Liebenswürdigkeit, wofür wir ihm auch hier unseren besten Dank bringen, die Sherringtonsche Operation bei fünf Katzen auszuführen. Ziel der Operation war, bei der Katze die Streckmuskeln der einen Vorderpfote in Starre zu versetzen, während die entsprechenden Muskeln der andern Pfote schlaff bleiben und daher als Vergleichsobjekte dienen können. Dieses wird noch dadurch besonders gut möglich gemacht, daß auf der Seite der Hinterwurzeldurchschneidung die vasokonstriktorischen Nerven erhalten bleiben, und daher keine störenden Kreislaufveränderungen zu befürchten sind. Würde hier ein Unterschied im Kreatingehalt gefunden werden, so dürfte man diesen dem Tonus zuschreiben, da ja sowohl die motorischen wie die vasokonstriktorischen Nerven auf beiden Seiten intakt geblieben

¹⁾ Journ. of Physiol., Bd. XXII, S. 319.

und also Muskeldegeneration sowie Kreislaufstörungen ausgeschlossen sind.

Die Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt: Die Katzen wurden unter einer Glasglocke ätherisiert, darauf schnell tracheotomiert und nun mit Hilfe der künstlichen Atmung und Kroneckerscher Schlitzhähne in tiefe Chloroformnarkose gebracht. Nach Durchtrennung beider Vagi und Anschlingung der Carotiden wurde der Wirbelkanal vom obersten Brustwirbel bis zur Mitte der Halswirbelsäule unter geringer Blutung eröffnet und darauf immer linkerseits die Hinterwurzeln vom 1. oder 2. Thorakal- bis zum 4. oder 5. Cervikalnerv extradural durchtrennt. Nach Schluß der Wunde erfolgte die Dezerebrierung von einem Trepanloche im Planum temporale aus. Nunmehr wurde die Chloroformzufuhr abgestellt und gewartet, bis sich die Enthirnungsstarre entwickelte, was immer nach einer halben Stunde der Fall war. Wenn nötig, konnte die Starre noch durch nachträgliche Durchschneidung des Rückenmarkes am 11. Brustwirbel verstärkt werden. In allen Fällen war der Unterschied im Tonus zwischen der linken und der rechten Vorderpfote außerordentlich deutlich. Besonders geachtet wurde auf das Verhalten des Ellbogens, weil der Triceps als Untersuchungsobjekt dienen sollte. Das Tier wurde nach $1\frac{3}{4}$ bis $3\frac{1}{2}$ Stunden durch Ersticken getötet und darauf der Ellbogenstrecker beiderseits unter möglichster Entfernung von anhängendem Fett und Bindegewebe so herauspräpariert, daß beiderseits gleiche Muskelstücke zur Analyse kamen. In allen Fällen wurden die Hinterwurzeldurchschneidungen durch die Sektion kontrolliert. Die Muskelstücke wurden sodann zerschnitten, in ein tariertes Kölbchen mit 1%iger Salzsäure gebracht, gewogen und in der oben beschriebenen Weise weiter untersucht.

Im einzelnen gestalteten sich die 5 ausgeführten Versuche folgendermaßen:

Versuch I.

Katze. Chloroformnarkose. Durchschneidung der Hinterwurzeln linkerseits des 5.—8. Cervikal- und des 2. Thorakalnerven (der 1. wurde übersehen).

10^h 50' Dezerebrierung. Chloroform entfernt, sofort Spontanatmung.

10^h 55' linker Ellbogen schlaff, rechter Ellbogen steif.

11^h. Am rechten Vorderbeine gute Starre. linkes Vorderbein völlig schlaff.

12^h. Durchschneidung des Rückenmarkes am 11. Brustwirbel.

2^h. Starre nicht mehr sehr stark, aber Unterschied noch deutlich.

2^h 15' Erstickung.

Rechter Triceps 11,06 g, 175 ccm Flüssigkeit, vom Filtrat 150 ccm eingeeengt bis zu 35 ccm. Ablesung 8,1 mm, also 3,690 mg Kreatinin auf 1 g Muskel.

Linker Triceps 12,43 g, 175 ccm, 150 ccm Filtrat bis zu 35 ccm. Ablesung 8,6 mm, also 3,090 mg Kreatinin auf 1 g Muskel.

Versuch II.

Katze. Chloroformnarkose. Durchschneidung der Hinterwurzeln linkerseits des 5.—8. Cervikal- und des 1. Thorakalnerven.

10^h 10' Dezerebrierung. Spontanatmung, aber künstliche Atmung aus Vorsicht fortgesetzt.

11^h 30' deutliche Starre rechts, linkes Vorderbein ganz schlaff.

11^h 45' Durchschneidung des Rückenmarkes am 12. Brustwirbel. Maximale Starre rechts, links unverändert.

1^h 45' Tonus geschwunden. Erstickung.

Rechter Triceps 16,72 g, 175 ccm Flüssigkeit, vom Filtrat 150 ccm eingeeengt bis zu 45 ccm. Ablesung 5,86 mm, also 4,340 mg Kreatinin auf 1 g Muskel.

Linker Triceps 16,97 g, 175 ccm Flüssigkeit, vom Filtrat 148 ccm eingeeengt bis zu 45 ccm. Ablesung 6,6 mm, also 3,848 mg Kreatinin auf 1 g Muskel.

Versuch III.

Katze. Chloroformnarkose. Durchschneidung der Hinterwurzeln linkerseits vom 5. Cervikal- bis zum 1. Thorakalnerven.

10^h 15' Dezerebrierung. Chloroform entfernt. Künstliche Atmung.

10^h 50' Durchtrennung des Rückenmarkes am 11. Brustwirbel. Sofort Starre rechts, linkes Vorderbein bleibt schlaffer, zeigt aber in der folgenden Zeit etwas Tonus, der aber immer viel geringer bleibt als rechts. Sehr guter Unterschied bis

12^h 28'. Erstickung.

Rechter Triceps 12,71 g, 150 ccm Flüssigkeit, 115 ccm vom Filtrat eingeengt bis zu 65 ccm. Ablesung 6,56 mm, also 4.219 mg Kreatinin auf 1 g Muskel.

Linker Triceps 11,0 g, 150 ccm Flüssigkeit, 115 ccm vom Filtrat eingeengt bis zu 65 ccm. Ablesung 8,1 mm, also 3.902 mg Kreatinin auf 1 g Muskel.

Versuch IV.

Katze. Chloroformnarkose. Durchschneidung der Hinterwurzeln linkerseits vom 4. Cervikal- bis zum 2. Thorakalnerven.

10^h 30' Dezerebrierung. Sofort Starre des rechten Vorderbeines. Linkes völlig schlaff.

In der Folgezeit bleibt die rechte Pfote vollständig steif, die linke völlig schlaff. Auch das übrige Tier ist in bester Verfassung: gute Reflexe der Hinterbeine, Ohrreflexe, allgemeine sehr starke Enthirnungsstarre. Dieser Zustand dauert bis.

12^h 15' Erstickung. (Bestgelungener Versuch der ganzen Reihe.)

Rechter Triceps 13,75 g, 150 ccm Flüssigkeit, 125 ccm vom Filtrat bis zu 45 ccm eingeengt. Ablesung 8,36 mm, also 3,806 mg Kreatinin auf 1 g Muskel.

Linker Triceps 12,6 g, 150 ccm Flüssigkeit, 125 ccm vom Filtrate bis zu 45 ccm eingeengt. Ablesung 10,9 mm, also 3.185 mg Kreatinin auf 1 g Muskel.

Versuch V.

Katze. Chloroformnarkose. Durchschneidung der Hinterwurzeln linkerseits vom 4. Cervikal- bis zum 2. Thorakalnerven.

10^h Dezerebrierung. Sofort Spontanatmung.

11^h 15' Beginnende Starre im rechten Vorderbein, linkes schlaff.

11^h 30' Starre besser.

11^h 45' Starre sehr gut entwickelt. Rechtes Vorderbein vollständig starr, linkes ganz schlaff. So bis

12^h 15'. Danach Starre rechts vorne etwas schlechter, manchmal fehlend, links auch manchmal etwas Starre.

12^h 30' Durchschneidung des Rückenmarkes am 11. Brustwirbel. Darauf Unterschied wieder gut.

12^h 45' Unterschied wieder sehr gut, rechts vorne steif, links schlaff.

Die Starre ist aber nicht so stark, wie im Versuch IV.

12^h 55' Erstickung.

Rechter Triceps 9,50 g, 150 ccm Flüssigkeit, 125 ccm vom Filtrat bis zu 45 ccm eingengt. Ablesung 7,2 mm, also 3,198 mg Kreatinin auf 1 g Muskel.

Linker Triceps 10,03 g, 150 ccm Flüssigkeit, 125 ccm vom Filtrat bis zu 45 ccm eingengt. Ablesung 7,36 mm, also 2,963 mg Kreatinin auf 1 g Muskel.

In allen Versuchen wurde also der Kreatingehalt des in Tonus gewesenen Muskels höher als in dem schlaff gebliebenen gefunden. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Resultate:

Milligramme Kreatinin pro 1 g Muskel.

	Tonus	Schlaff	Differenz
I	3,690	3,090	0,600
II	4,340	3,848	0,492
III	4,219	3,902	0,317
IV	3,806	3,185	0,621
V	3,198	2,963	0,235

In bezug auf diese Resultate ist es bemerkenswert, daß diese Differenzen so ziemlich den Differenzen proportional sind, welche bei den Versuchen in der Kontraktion der Muskeln rechts und links beobachtet wurden. In Versuch I, besonders

aber in Versuch IV, war die Starre rechts stark entwickelt, in Versuch II war der Tonus kräftig, aber weniger lange dauernd, in III war der Tonus rechts zwar gut, zeigte aber die linke Vorderpfote von Zeit zu Zeit einige Starre; dasselbe fand auch in V, sei es auch weniger stark, statt, dazu entwickelte sich hier die Starre links nur allmählich und in nicht so hohem Grade als sonst.

Wir glauben also aus diesen Versuchen schließen zu können, daß von den in Tonus sich befindenden Muskeln mehr Kreatin gebildet wird als von den ruhenden. Für die Annahme, daß der verschiedene Kreatingehalt einer erhöhten Zersetzung des Kreatins in den erschlafte Muskeln zugeschrieben werden müsse, scheint uns kein einzelner Grund zu finden zu sein.

Weiter haben wir eine Anzahl Versuche bei Fröschen (*Rana esculenta*) durchgeführt.

Zuerst wurde der Einfluß von Reizen mittels Induktionsströme auf den Kreatingehalt des Muskels studiert. Darüber liegen Mitteilungen vor von Mellanby¹⁾ und von Graham Brown und Cathcart.²⁾ Mellanby tetanisierte die Muskeln durch direkte Reizung, fand aber eine so geringe Zunahme des Kreatingehalts, daß er schließt: «that the performance of muscular work leaves creatin unaffected».

Von Brown und Cathcart wurden die Muskeln mittels der Nerven gereizt, sie fanden eine etwas größere Zunahme, von 7--13%, in vier Versuchen, wobei der Blutstrom abgestellt war. Wurde die Zirkulation erhalten, so wurde eine kleine Abnahme, nicht nur bei Fröschen, sondern auch bei Kaninchen, gefunden. Man darf dabei aber nicht außer acht lassen, daß infolge des Reizes der Muskel ergiebiger vom Blut durchströmt wird: eine genaue Vergleichung mit den ruhenden Muskeln ist also nicht wohl möglich.

Wir haben die Muskeln der Hinterpfote nach Aufhebung des Blutstromes untersucht. Mittels des N. ischiadicus wurde gereizt.

A. Bei je drei Fröschen wurde, nach Zerstörung von Gehirn und Rückenmark und Herzdurchtrennung, einerseits der

¹⁾ Journal of Physiology, Bd. XXXVI, S. 447.

²⁾ Bio-chem. Journal, Bd. IV, S. 420.

N. ischiadicus hoch am Schenkel durchschnitten. Die drei Nerven wurden auf Elektroden, die mit einer und derselben Sekundärspule eines Schlittenapparates verbunden waren, gelegt. Der Strom wurde jedesmal während einer halben Minute geschlossen und dann eine halbe Minute geöffnet. Das intermittierende Tetanisieren wurde unter allmählicher Verstärkung des Stromes, bis nach etwa einer Stunde die Muskeln nicht mehr reagierten, fortgesetzt. Sodann wurden die Muskeln von beiden Pfoten auspräpariert, in 1%ige Salzsäure gebracht und weiter nach der oben angegebenen Methode behandelt. So wurden folgende Resultate erhalten:

	Gewicht in g	Kreatinin pro 1 g Muskel in mg	Differenz in mg
I. Gereizt .	11,89	3,366	— 0,020
Ruhe . .	13,38	3,386	
II. Gereizt .	13,58	3,616	— 0,067
Ruhe . .	13,73	3,683	
III. Gereizt .	14,015	3,796	— 0,060
Ruhe . .	12,18	3,856	

B. Die Versuche wurden in der nämlichen Weise, mit je drei Fröschen zusammen, ausgeführt. Nur wurde jetzt der Nerv nicht tetanisiert, sondern mittels des Engelmanschen rhythmischen Polyrheotomes abwechselnd mit einem einzelnen Schließungs- und Öffnungsinduktionsschlag 24 mal pro Minute gereizt. Nach etwa $1\frac{1}{2}$ Stunde waren die Muskeln erschöpft und wurde die Reizung beendet. Die Resultate ergeben sich aus folgender Übersicht:

	Gewicht der Muskeln g	Kreatinin pro 1 g Muskel mg	Differenz mg
I. Gereizt .	15,27	3,490	+ 0,072
Ruhe . .	14,78	3,418	
II. Gereizt .	11,745	3,537	+ 0,080
Ruhe . .	11,295	3,457	
III. Gereizt .	11,78	3,629	+ 0,079
Ruhe . .	11,945	3,550	
IV. Gereizt .	12,28	3,567	+ 0,007
Ruhe . .	10,935	3,560	

C. Zum Schluß wurden einige Versuche mit in Ringersche Flüssigkeit getauchten Muskeln ausgeführt. Ein Frosch wurde nach Zerstörung von Gehirn und Rückenmark in der Mitte durchgeschnitten. Die hintere Körperhälfte wurde enthäutet und so auf die Zwischenwand von zwei mit Ringerscher Flüssigkeit gefüllten viereckigen Celluloidgefäßen gestellt, daß jede Pfote bis etwa zur Hälfte des Oberschenkels in die Lösung getaucht war. Die Gefäße hatten einen Querschnitt von 6,25 qcm und eine Höhe von 13,5 cm; die Bewegungen der Pfoten konnten also ungestört Platz finden. Jetzt wurde einerseits der ischiadicus vom Becken aus 24 mal pro Minute abwechselnd mit einem Schließungs- und einem Öffnungsinduktionsschlag gereizt. Nach einer halben Stunde waren die Muskeln erschöpft. Für jeden Versuch wurden zwei Frösche verwendet: sie konnten aber jetzt nicht gleichzeitig gereizt werden. Sobald beim ersten Paar Pfoten die Reizung beendet war, wurden die Muskeln auspräpariert und zwecks sofortiger Tötung des Gewebes in ein tariertes Kölbchen mit 1%iger Salzsäure gebracht. Später wurden die Muskeln des zweiten Frosches dazu getan und außerdem die Flüssigkeit, in welche die Pfoten getaucht worden waren (und die also etwas Kreatin aufgenommen haben könnte), nach Zugabe von Salzsäure bis zu einem Gehalt von 1%. In dieser Weise wurde folgendes gefunden:

	Gewicht in g	Kreatinin auf 1 g Muskel mg	Differenz mg
I. Gereizt . . .	16,24	3,203	
Ruhe . . .	16,105	3,230	— 0,027
II. Gereizt . . .	11,89	3,585	
Ruhe . . .	11,83	3,593	— 0,008

Die erhaltenen Differenzen sind so klein, daß sie zum Teil gewiß innerhalb der Grenzen der Analysenfehler fallen.

Was diese Grenzen anbetrifft, sie werden nicht weit auseinander liegen. Die Manipulationen, welche man mit dem Muskelextrakt vorzunehmen hat, sind ganz einfach und geben bei sorgfältigem Arbeiten zu einigermaßen beträchtlichen Fehlern

keine Veranlassung. Die kolorimetrische Bestimmung endlich ist bei einiger Übung äußerst genau, falls nur der Kreatininhalt der zu analysierenden Lösung nicht weit von 0,1% entfernt ist. Weil aber das Gewicht der Muskeln bekannt ist und weil man weiß, daß der Kreatingehalt derselben beim Frosch etwa 0,3% oder etwas mehr beträgt (berechnet als Kreatinin), so ist es ganz leicht, beim Einengen des Filtrates für eine zweckmäßige Konzentration Sorge zu tragen. Wie gesagt, wurden vom eingengten Filtrat immer zwei Portionen von 10 ccm für die Bestimmung gebraucht, von jeder Portion wurden fünf Ablesungen gemacht. Die so erhaltenen zehn Ablesungen, deren Mittelwert bestimmt wurde, zeigten niemals größere Differenzen als 0,1 mm auf, der Fehler des Mittelwertes ist also wohl beträchtlich geringer als 0,1 mm. Wir bemerken noch, daß beim von uns verwendeten Apparat jede Suggestion bei der Bestimmung ausgeschlossen ist, indem der Beobachter bei der Vergleichung und Einstellung der zwei gelben Felder die Skalenteilung nicht sehen kann. Wir glauben zu dem Schluß berechtigt zu sein, daß die unvermeidlichen Fehler nicht zu 1% des Totalbetrages ansteigen können. Dann ist aber, wenn man annimmt, daß bei den gereizten Muskeln der Fehler gerade in der anderen Richtung als bei den nicht gereizten gelegen ist, eine Differenz von 0,08 auf 3,5 mg Kreatinin pro Gramm Muskel — die größte, die bei diesen Versuchen gefunden wurde — nur eben außerhalb der Grenzen der Beobachtungsfehler. Jedenfalls sind die Differenzen klein und das eine Mal zugunsten der gereizten, das andere Mal zugunsten der nicht gereizten Muskeln. Wünscht man jedoch den größten eine reale Bedeutung zuzuschreiben, so weisen wir daraufhin, daß erstens der Kreatinzerfall in den Muskeln noch ganz und gar unbekannt, aber immerhin wechselnden Einflüssen unterworfen ist, dann können aber oft wiederholte Reize auch einigermaßen tonisierend wirken. Vielleicht kann mehr als in unseren Versuchen in denjenigen von Brown und Cathcart von Tonus die Rede sein; fanden sie doch größere Abweichungen als wir. Die genannten Forscher arbeiteten mit dem mit dem ischiadicus auspräparierten Gastrocnemius (ordinary nerv. muscle pre-

paration²), aber ihre Mitteilung enthält nichts über die Art der Nervenreizung.

Daß beim Frosch während des Muskeltonus der Kreatingehalt der Muskeln zunimmt, bei Abwesenheit von Tonus abnimmt, ergibt sich aus folgenden Versuchen.

Zwecks Elimination des Muskeltonus einer Pfote wurde der Nerv. ischiadicus durchgetrennt.

A. Unter Ausschaltung des Blutstromes.

Bei je drei Fröschen wurde beiderseits der Nerv. ischiadicus hoch am Schenkel auspräpariert und einerseits durchgetrennt. Dann wurde der Oberschenkel mittels einer elastischen Ligatur, die an der Seite, wo der Nerv nicht durchgetrennt war, diesen frei ließ, fest umschnürt. Jedesmal wurde mittels mikroskopischer Inspektion der Schwimmhaut die Ausschaltung der Zirkulation kontrolliert. Dann wurden die Hautwunden wieder zugenäht. Nach 3 Tagen wurden die Tiere getötet. Die Muskeln unterhalb der Ligatur wurden auspräpariert und in der gewöhnlichen Weise verarbeitet. Die Resultate gibt folgende Tabelle.

	Muskelgewicht	Kreatinin pro 1 g Muskel	Differenz
	g	mg	mg
I. Ischiadicus intakt . . .	10	2,204	
„ durchgetrennt	12,2	2,137	— 0,067
II. „ intakt . . .	13,3	2,678	
„ durchgetrennt	16,6	2,282	— 0,396
III. „ intakt . . .	28,7	2,990	
„ durchgetrennt	31,1	2,790	— 0,200 (6 Frösche)
IV. „ intakt . . .	14,85	2,987	
„ durchgetrennt	15,5	2,887	— 0,100
V. „ intakt . . .	11,8	2,726	
„ durchgetrennt	12,65	2,551	— 0,175
VI. „ intakt . . .	13,55	2,833	
„ durchgetrennt	15,045	2,688	— 0,145

In allen Versuchen wurde in den gelähmten Muskeln weniger Kreatin als an der anderen Seite gefunden. Indessen sind die Differenzen, obwohl größer als die Beobachtungsfehler, nicht groß. Ja, man könnte fragen, ob diese Differenzen vielleicht nicht dadurch zu erklären seien, daß das Muskelgewicht der gelähmten Seite immer größer als auf der anderen Seite gefunden wurde. Man könnte meinen, daß die Muskeln an der Seite der Durchschneidung wasserreicher wären, der größere Wassergehalt würde dann als Muskelsubstanz gewogen werden. Diese Annahme ist jedoch nicht wahrscheinlich. Für Wasserverlust an der Seite ohne Nervendurchschneidung war keine Veranlassung, wurden die Tiere doch in einem Glase mit einer genügenden Menge Wasser aufbewahrt, und die Gefahr für Wasseraufnahme war eben an der Seite mit durchtrenntem Nerv am kleinsten, weil da die Hautwunde besser als an der anderen Seite, wo die Ligatur unterhalb des intakten Nervs sich befand, geschlossen werden konnte. Die Gewichts-differenz der Muskeln findet eine viel einfachere Erklärung in der Tatsache, daß die Ligatur an der Seite des durchtrennten Nervs leicht etwas höher als an der anderen Seite angebracht werden kann; dann würde aber an der erstgenannten Seite weniger Muskelsubstanz als an der anderen Seite der Analyse entzogen. Doch konnten diese Versuche uns nicht befriedigen, auch weil der Kreatin-gehalt immer niedriger als bei normalen Fröschen gefunden wurde: wahrscheinlich war also durch die Blutkreislaufumschaltung an beiden Seiten Kreatin zersetzt. Deshalb wurde eine neue Versuchsreihe vorgenommen.

B. Bei ungestörtem Blutstrom.

Die Versuchsverhältnisse waren äußerst einfach. An der einen Seite wurde der nervus ischiadicus durchtrennt und nach 3 Tagen wurden die Muskeln untersucht. Für jeden Versuch wurden drei Frösche verwendet. Folgende Tabelle zeigt die Resultate.

Ohne Ausnahme wurde also in Muskeln, die während drei Tagen den Tonus verloren hatten, weniger Kreatin als in den Muskeln der normalen Pfote gefunden. Daß man die Diffe-

	Gewicht der Muskeln g	Kreatinin pro 1 g Muskel mg	Differenz mg
I. Ischiadicus intakt . . .	14,41	3,784	— 0,442
» durchgetrennt	14,635	3,342	
II. » intakt . . .	10,93	4,000	— 0,347
» durchgetrennt	11,64	3,653	
III. » intakt . . .	12,81	4,146	— 0,458
» durchgetrennt	12,32	3,688	
IV. » intakt . . .	17,87	3,490	— 0,298
» durchgetrennt	17,145	3,192	
V. » intakt . . .	18,195	3,434	— 0,303
» durchgetrennt	17,915	3,131	
VI. » intakt . . .	14,02	3,685	— 0,351
» durchgetrennt	15,62	3,334	
VII. » intakt . . .	14,53	3,157	— 0,257
» durchgetrennt	14,05	2,900	

renzen nicht dem Ausfall der willkürlichen schnellen Kontraktionen der Muskeln der gelähmten Pfote zuschreiben darf, folgt aus den eben mitgeteilten Ergebnissen der Versuche, bei welchen der ischiadicus mittels Induktionsschläge gereizt worden war. Zwar gilt auch hier die in bezug auf den Einfluß von Ischiadicus-durchschneidung beim Kaninchen hervorgehobene Schwierigkeit, daß man nicht weiß, inwieweit vielleicht durch Abänderung des Blutstromes die Kreatinabfuhr aus den Muskeln abgeändert wird. Abänderung infolge Degeneration der Muskelfasern braucht hier wohl kaum in Betracht gezogen zu werden. Beim Frosch sind drei Tage nach Nervendurchschneidung die Muskeln noch in bester Verfassung.

Mit ganz genügender Sicherheit wird aber, unserer Meinung nach, der Zusammenhang zwischen tonischer Kontraktion und Kreatinbildung durch eine andere Versuchsreihe festgestellt. In dieser Versuchsreihe wurde bei Froschmuskeln unter Ausschaltung des Kreislaufes Tonus erregt.

Die Muskeln wurden dazu der Einwirkung von gewissen unter sich sehr verschiedenen chemischen Agenzien, die aber

alle Tonus erregende Wirkung gemein haben, ausgesetzt: wir verwendeten dazu Veratrin, Nicotin, Chlorcalcium, Rhodanatrium und Coffein.

Auf den tonisierenden Effekt von Veratrin hat besonders Bottazzi¹⁾ hingewiesen. Wird der Gastrocnemius eines Frosches in Ringersche Lösung mit 1 : 20000 oder sogar noch weniger Veratrin getaucht, so gibt Ischiadicusreizung mit einem einzelnen Induktionsschlag eine viel länger als beim in der reinen Ringerschen Lösung getauchten Muskel dauernde Kontraktion. Zur schnellen Kontraktion wird eine langsame superponiert.

Zur Feststellung, ob dabei Kreatinbildung stattfindet, wurde der Versuch in der nämlichen Weise, wie Seite 275 sub C beschrieben wurde, angestellt, nur mit diesem Unterschied, daß jetzt das eine Gefäß reine Ringersche Flüssigkeit,²⁾ das andere dieselbe Lösung mit wechselnden Mengen Veratrin enthielt; jetzt wurde beiderseits der Ischiadicus vom Becken aus 24 mal pro Minute abwechselnd mit einem Schließungs- und einem Öffnungsinduktionsschlag gereizt. Die Elektrodenpaare, auf welchen die Nervenstämme hingelegt wurden, waren beide mit derselben Induktionsspule verbunden, also war nicht nur die Zeit, sondern auch die Intensität der Reizung an beiden Seiten immer gleich. Je zwei Frösche wurden verwendet. Die Resultate sind in folgender Tabelle verzeichnet.

Die Reizung dauerte immer eine halbe Stunde. In Versuch III, IV und V hörte die Reaktion der mit Veratrin vergifteten Pfote schon eher auf. Auch zeigten die Muskeln dieser Pfote nach Ablauf der Reizung einige Starre.

Das Vermögen von Nicotin, tonische Kontraktion von Muskeln zu bewirken, ist von Langley³⁾ bei seinen Untersuchungen über «rezeptive Stoffe» ausführlich studiert worden. Die Vorder-

¹⁾ l. c.

²⁾ Die bei Säugetierversuchen verwendliche Lösung: 8 g NaCl, 0,1 g CaCl₂, 0,075 g KCl, 0,1 g NaHCO₃ auf 1000 ccm wurde zwecks Versuche mit Fröschen im Verhältnis 6,5 : 9 mit Wasser verdünnt.

³⁾ Journ. of Physiol., Bd. XXXIII, S. 374; Bd. XXXVI, S. 347; Bd. XXXVII, S. 165, 285; Bd. XXXIX, S. 235. Proc. Royal Soc. B., Bd. LXXVIII, S. 170.

	Muskel- gewicht	Krea- tin pro 1 g Muskel	Differenz
	g	g	mg
I. Ringersche Lösung rein	12,76	3,442	
mit Veratrin 1 : 40000	12,96	3,561	+ 0,119
II. rein	17,775	3,189	
mit Veratrin 1 : 20000	17,685	3,389	+ 0,200
III. rein	15,085	3,056	
mit Veratrin 1 : 5000	15,065	3,430	+ 0,374
IV. rein	17,86	3,250	
mit Veratrin 1 : 5000	17,6	3,670	+ 0,420
V. rein	13,57	3,029	
mit Veratrin 1 : 1000	14,56	3,429	+ 0,400

pfoten des Frosches. mit ihren so leicht in Tonus zu versetzenden Flexoren, schon durch Nicotinbetröpfung, würden zu unserem Zweck besonders geeignet gewesen sein, wenn nicht die Masse der Muskeln hier so klein wäre, daß für eine einzelne Kreatingehaltbestimmung eine große Anzahl Frösche benötigt sein würde. Die Beobachtungen Langleys weckten die Vermutung, daß auch die Hinterpfoten zu verwenden sein würden, welche Vermutung auch bestätigt wurde. Zuerst wurde ein Versuch in der folgenden Weise angestellt.

Nach Zerstörung von Gehirn und Rückenmark wurde 1 ccm einer Ringerschen Lösung mit 1% Nicotin in die Bauchhöhle eingespritzt.

Bald darauf entwickelte sich tonische Kontraktion der Vorderpfoten. Eine halbe Stunde nach der Einspritzung wurde der Blutstrom durch Herzdurchschneidung zum Ausfall gebracht. Dann wurde der linke Ischiadicus am Oberschenkel isoliert, durchtrennt und mittels des Polyrheotoms, 24 mal pro Minute, mit Induktionsschlägen gereizt. Nach einer halben Stunde stellte sich die Muskelreaktion ein. Ein geringer Rigor war zu beobachten. Die Analyse ergab folgendes (s. Tab. S. 172).

Weiter wurden Versuche mit Nicotin in der nämlichen Weise wie mit Veratrin angestellt. Wenn ein isolierter Muskel

	Muskel- gewicht g	Kreatinin pro 1 g Muskel mg	Differenz mg
I. Rechts, nicht gereizt	18,78	3,090	+ 0,401
Links, gereizt	18,88	3,491	

in eine Nicotinlösung aufgehängt wird, werden die Kontraktionen infolge Nervenreizung, auch wenn letztere zur Erregung von Ermüdung nicht genügend frequent ist, alsbald kleiner, um darauf zu verschwinden. Wurde die ganze Pfote aber eingetaucht, so verursachte die Reizung des Nervenstammes 24 mal pro Minute erst nach 20—25 Minuten keine sichtbare Kontraktion mehr. Die Reizung wurde an beiden Seiten immer eine halbe Stunde fortgesetzt. Dann kontrahierte auch die andere Pfote sich so gut als nicht mehr. Immer zeigte die in Nicotin getauchte Pfote nach Ablauf der Reizung einige Starre. Die Analysen ergaben dann folgendes:

	Mus- kel- ge- wicht g	Krea- tinin pro 1 g Muskel mg	Differenz mg
II. Ringersche Lösung rein	21,83	3,286	+ 0,480 (3 Frösche)
mit Nicotin 1:100	22,405	3,766	
III. rein	14,48	3,090	+ 0,402 (2 . . .)
mit Nicotin 1:100	15,69	3,492	
IV. rein	15,185	3,276	+ 0,262 (2 . . .)
mit Nicotin 1:200	15,41	3,538	
V. rein	14,185	3,037	+ 0,364 (2 . . .)
mit Nicotin 1:100	14,50	3,401	

Durch die Untersuchung der Wirkung von Kalium- und Calciumsalzen ist auch Guenther¹⁾ zu dem Schluß gelangt, daß die Muskelfaser zweierlei kontraktile Elemente besitzt, deren eines von K, das andere von Ca mehr reizbar gemacht wird. «The first contractile substance of the sartorius», so

¹⁾ Amer. Journ. of Physiol., Bd. XIV, S. 73.

lesen wir auf Seite 103, «responds quickly with a contraction when subjected to a 1 per cent solution of potassium chloride Calciumchloride in a 1 per cent solution produces no contraction of the first contractile element of the sartorius, gives rise to a slow contraction of the second contractile element, and produces quite a vigorous contraction of heart muscle».

Wir konnten also erwarten, daß Reizung von in Chlorcalciumlösung getauchten Muskeln den Kreatingehalt steigern würde. Diese Erwartung wurde auch bestätigt.

Das eine Gefäß wurde mit Ringerscher Lösung, das andere mit einer mit dieser isotonischen 0,72^o/_oigen CaCl₂-Lösung gefällt. Beiderseits wurden die Nervenstämme wie bei den anderen Versuchen, 24 mal pro Minute, während einer halben Stunde gereizt. Für jeden Versuch wurden zwei Frösche verwendet. Zur Vermeidung von Trübungen bei der kolorimetrischen Bestimmung nach Zusatz von überschüssiger Natronlauge, wurde der viel CaCl₂ enthaltenden Lösung, bei der Enteiweißung mittels Kochen und Neutralisation, eine zur völligen Fällung des Calciums genügende Menge einer gesättigten Kaliumoxalatlösung zugegeben. Die Resultate gibt folgende Tabelle.

	Muskel- gewicht g	Kreatinin pro 1 g Muskel mg	Differenz mg
I. Ringersche Lösung	13,5	3,177	
» mit CaCl ₂	13,16	3,820	+ 0,643
II.	14,8	3,193	
» mit CaCl ₂	14,36	3,703	+ 0,510
III.	13,03	3,340	
» mit CaCl ₂	11,7	3,894	+ 0,554
IV.	13,505	3,040	
» mit CaCl ₂	12,98	3,647	+ 0,607
V.	13,39	3,156	
» mit CaCl ₂	13,435	3,501	+ 0,345

Bei den ersten vier Versuchen stellte sich die Kontraktion der in CaCl₂ getauchten Muskeln schon vor Ablauf der halben Stunde ein, dabei zeigten diese Muskeln deutliche Starre. Bei

V zeigten die in CaCl_2 getauchten Muskeln am Ende des Versuchs noch immer gut sichtbare Kontraktionen und war Starre nicht nachzuweisen.

Eine Mitteilung von v. Fürth und Schwarz¹⁾ gab uns Veranlassung, auch die Wirkung des Rhodans und des Coffeins zu untersuchen. Diese Forscher fanden, daß diese Substanzen, genau so wie Veratrin, die Muskelleistung beträchtlich zu steigern vermögen. Die Meinung, daß auch hierbei der Tonus, die „innere Unterstützung“ im Sinne Grützners, eine Rolle spielen würde, fanden wir bestätigt. Die beiden Gastrocnemii desselben Frosches wurden, der eine in ein Gefäß mit Ringerscher Lösung, der andere in ein Gefäß mit derselben Lösung mit etwas citras coffeini oder derselben Lösung nach Substitution des Chlornatriums durch Rhodannatrium aufgehängt. Nachdem beide Muskeln an registrierenden Hebeln mit möglichst gleicher Spannung befestigt waren, wurden sie von Zeit zu Zeit mittels der nervi ischiadici, welche beide auf dasselbe Paar Elektroden gelegt waren, mit einem Induktionsschlage gereizt. Während nun der in Ringersche Lösung getauchte Muskel nach jeder Kontraktion seine ursprüngliche Länge zurückbekam oder sogar bisweilen etwas verlängert wurde, verkürzte sich der mit Coffein oder Rhodan getränkte Muskel, wiewohl er gut auf die Reize reagieren blieb, allmählich nicht unbeträchtlich.

Der Einfluß auf den Kreatingehalt der Muskeln wurde in der gewöhnlichen Weise untersucht.

Das Gefäß, in das die eine Froschpote getaucht wurde, enthielt Ringersche Lösung, das andere die nämliche Lösung, aber mit dem Unterschied, daß sie statt 5,8 g NaCl 6,14 g NaCNS pro Liter enthielt. Die Ischiadici wurden, wie immer, während einer halben Stunde 24 mal pro Minute gereizt. Für jeden Versuch wurden zwei Frösche verwendet. Folgende Tabelle gibt die Resultate.

Die mit Rhodan in Kontrakt gebrachten Muskeln kontrahierten sich am Ende des Versuchs nicht mehr. Starre war nicht merklich eingetreten.

¹⁾ Pflügers Archiv, Bd. CXXIX, S. 525.

	Muskel- gewicht g	Kreatinin pro 1g Muskel mg	Differenz mg
I. Ringersche Lösung	15,26	2,822	
mit NaCNS	17,10	3,098	+ 0,276
II.	17,05	3,106	
mit NaCNS	17,39	3,354	+ 0,248
III.	14,675	3,051	
mit NaCNS	15,03	3,537	+ 0,486
IV.	15,53	3,129	
mit NaCNS	16,125	3,459	+ 0,330
V.	19,38	2,916	
mit NaCNS	20,695	3,146	+ 0,230

Mit citras coffeini. in Ringerscher Lösung gelöst, wurden bei im übrigen gleicher Versuchsmethodik folgende Resultate erhalten.

	Mus- kel- ge- wicht g	Krea- tinin pro 1g Muskel mg	Differenz mg
I. Ringersche Lösung	12,395	3,017	
mit citras coffeini 1:100	12,390	3,432	+ 0,415
II.	13,735	3,055	
mit citras coffeini 1:200	12,94	3,623	+ 0,568
III.	18,785	3,090	
mit citras coffeini 1:400	17,755	3,422	+ 0,332
IV.	13,66	3,194	
mit citras coffeini 1:400	13,31	3,551	+ 0,357
V.	13,22	3,316	
mit citras coffeini 1:800	12,62	3,519	+ 0,203

Die mit Coffeinlösung getränkte Pfote war in I nach 10 Minuten, in II nach einer Viertelstunde ganz starr, dabei hatten sich die Kontraktionen eingestellt. In III, IV und V waren die Kontraktionen bis zum Ende der Versuche sichtbar. Auch in

diesen Fällen war der Rigor sehr deutlich, sei es auch in V nicht so stark als in III und IV.

In allen Fällen ohne Ausnahme wurde also in den Muskeln, welche in Tonus gewesen waren, der Kreatingehalt erhöht gefunden. Ja, man darf sogar die Differenzen, außer bei Coffein, noch etwas größer, als von den gefundenen Zahlen angegeben wird, schätzen, weil bis auf die eben genannte Ausnahme der Tonus mit einer kleinen Erhöhung des Wassergehalts zusammen zu gehen sich zeigte. Um dies näher zu verfolgen, wurde in der angegebenen Weise mit jeder der gebrauchten Chemikalien der Versuch wieder mit ein Paar Froschpfoten angestellt. Nach Reizung während einer halben Stunde wurde von jeder Pfote der Gastrocnemius isoliert, zwischen Filterpapier von anhängender Feuchtigkeit befreit, in ein Wägefläschchen gebracht, gewogen und bei 110° C. bis zu konstantem Gewicht getrocknet. Für den Wassergehalt wurden die folgenden Zahlen gefunden:

Ringersche Lösung	79	‰
» » mit Veratrin 1:5000	79,6	‰
» » 	81,37	‰
» » mit Coffein 1:400	80,8	‰
» » 	81,5	‰
NaCNS-Lösung	82,08	‰
Ringersche Lösung	79,5	‰
» » mit Nicotin 1:100	81	‰
» » 	81,2	‰
CaCl ₂ 0,72‰	81,9	‰

Die Kreatinmenge pro Gramm Muskel wurde durch Teilung des Muskelgewichts in der gesamten gefundenen Menge bestimmt. Der Quotient wurde also außer bei Coffein, wo der entgegengesetzte Fall eintrat, bei den in Tonus versetzten Muskeln, deren Gewicht durch größere Wasseraufnahme etwas zu groß bestimmt wurde, ein wenig zu niedrig gefunden. Diese Fehler sind aber so klein, daß sie außer acht gelassen werden können.

Vermehrung des Kreatingehalts wurde nur da, wo Muskeln durch Reizung in Tonus versetzt waren, gefunden. Halbstündige Eintauchung ohne Reizung in die nämlichen Lösungen hatte keinen Einfluß auf die Kreatinmenge.

Folgende Versuche wurden in der gewöhnlichen Weise angestellt, nur mit dem Unterschied, daß die Nerven nicht gereizt werden.

	Muskelgewicht g	Kreatinin pro 1 g Muskel mg	Differenz mg
Ringersche Lösung	10,035	3,954	0
mit Veratrin 1:5000	10,57	3,954	
.	20,425	3,544	
mit Nicotin 1:100	19,512	3,510	- 0,034
.	11,657	3,399	
CaCl ₂ 0,72 %	11,740	3,394	- 0,005
Ringersche Lösung	14,765	3,340	
NaCNS	15,0	3,336	- 0,004
Ringersche Lösung	14,595	3,295	
mit Coffein 1:200	14,49	3,327	+ 0,032

In keinen von diesen Versuchen war auch nur die geringste Starre zu spüren.

Unsere Resultate decken sich also vollkommen mit der Annahme, daß die Muskelfaser bei Reaktion auf Reizung mit flinker Kontraktion auf ganz andere Art, als wenn sie in tonische Kontraktion gebracht wird, arbeitet. Im erstgenannten Fall verbraucht sie stickstofffreie Verbindungen, im zweiten Fall bildet sie Kreatin, wird also Eiweiß verbraucht. Mit der Annahme Grützners, daß jede dieser Arbeitsarten einer speziellen Art von Muskelfasern zugehörig sein würde, ist unter mehr unser Befund, daß beim Kaninchen eben die roten, sich durch die träge Kontraktionen unterscheidenden, Muskeln weniger Kreatin als die weißen enthalten, nicht gut in Übereinstimmung zu bringen. Wiewohl die Meinung Bottazzis, daß Muskelfasern um so stärker die Erscheinung des Tonus zeigen, je nachdem sie reicher an Sarkoplasma sind, wie schon von Mosso hervorgehoben wurde, im allgemeinen nicht gut mit der Beobachtung in Übereinstimmung ist, so darf man doch, besonders mit Rücksicht auf Engelmanns umfangreiche Unter-

suchungen, wohl annehmen, daß die schnelle Kontraktion von den doppeltbrechenden Elementen, also von den Muskelfibrillen, ausgeführt wird. Der Sitz des Tonus wäre also im Sarkoplasma oder auch vielleicht in der Fibrillensubstanz zwischen den doppeltbrechenden Elementen zu suchen. Es wird gewiß bei der weiteren Untersuchung der zweierlei Kontraktionen der Muskelfasern wichtig sein, auch die von neuem von Boeke hervorgehobene doppelte Innervation in Betracht zu ziehen.

Was den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen anbeht, glauben wir die Frage, ob die Kreatinbildung und also der Eiweißverbrauch im Körper für einen beträchtlichen Teil vom Muskeltonus beherrscht wird, bejahend beantworten zu müssen. Schon vor vielen Jahren wurde von Pflüger¹⁾ gezeigt, wie wichtig der Muskeltonus für die Wärmeproduktion ist. Falls unsere Meinung richtig ist, so kann man schließen, daß Beschränkung der Eiweißzufuhr mit der Nahrung, die heute von vielen angestrebt wird, nicht ohne Bedenken ist. Mechanische Arbeit können die Muskeln auf Kosten von stickstofffreier Ernährung zwar liefern, damit sie aber auch anderseits, durch den Tonus, dem Körper gute Dienste leisten können, brauchen sie Eiweiß.

Man hat öfters die Meinung verteidigt, daß die Muskelstarre nach dem Tode als eine letzte Muskelkontraktion aufzufassen sein würde. Besonders Hermann hat die Analogie der Muskelveränderungen bei der Koagulation und bei der Kontraktion hervorgehoben. In der oben zitierten Arbeit von v. Fürth und Schwarz wird gezeigt, daß eben diejenigen Körper, welche die Koagulation des Muskelplasmas befördern, die Muskelleistung steigern.

Allem Anscheine nach betrifft die Übereinstimmung nicht die schnelle Kontraktion, sondern den Tonus. Wir haben Vermehrung des Kreatingehalts bei durch Erwärmung koagulierten Muskeln des Frosches gefunden.

Je drei Frösche wurden nach Zerstörung von Gehirn und Rückenmark und Herzdurchschneidung so aufgehängt, daß die eine Pfote so weit wie möglich in ein Glas mit warmem Wasser

¹⁾ Pflügers Archiv, Bd. XVIII, S. 247.

von konstanter Temperatur getaucht wurde, während die andere Pfote sich in der Luft befand. Bald streckte sich die erwärmte Pfote und wurde starr. Danach wurden die Muskeln beider Pfoten auspräpariert und untersucht. Folgende Tabelle gibt die Resultate.

	Muskel- gewicht	Kreatinin pro 1 g Muskel	Differenz
	g	mg	mg
I. Normal	14,47	3,342	
7 Minuten in Wasser von 42° C., starr	14,96	3,550	+ 0,208
II. Normal	14,90	3,215	
7 Minuten in Wasser von 45° C., starr	15,40	3,449	+ 0,204
III. Normal	13,355	3,324	
7 Minuten in Wasser von 45° C., starr	13,785	3,672	+ 0,348
IV. Normal	9,95	3,131	
15 Minuten in Wasser von 45° C., starr	10,495	3,591	+ 0,460

In etwa derselben Weise angestellte Versuche mit Kaninchenmuskeln ergaben weniger eindeutige Resultate. Ein dekapiertes Kaninchen wurde so aufgehängt, daß das eine, zuvor rasierte Hinterbein bis weit oberhalb des Knies in ein großes Wasserbad mit konstanter Temperatur von 45, 50 oder 55° C. eingetaucht, das andere Bein außerhalb des Bades gehalten wurde. Einmal nach einer Viertelstunde, in drei anderen Versuchen nach einer halben Stunde wurden beiderseits der Gastrocnemius, der Soleus, der Semitendinosus und der Semimembranosus auspräpariert. Der Kreatingehalt wurde sodann von den weißen und von den roten Muskeln gesondert bestimmt. Nach viertelstündigem Erwärmen auf 45° C. war die Pfote noch kaum erstarrt und es wurde dann auch keine Differenz gefunden (im erwärmten Muskel war der Gehalt 0,023 mg niedriger als im nicht erwärmten Gastrocnemius). Nach halbstündigem Erwärmen war aber immer das Bein erstarrt. Die Resultate von vier Versuchen gibt folgende Tabelle.

Im erstarrten Muskel wurde also immer mehr Kreatin als im nicht erstarrten gefunden. Aber die Differenzen sind sehr unregelmäßig: in III ist sie eben so klein, daß sie nicht

	Muskel- gewicht	Kreatinin pro 1 g Muskel	Differenz
	g	mg	mg
I. Gastrocnemius, erstarrt (50°) .	9,485	4,218	+ 0,763
	nicht erwärmt 8,225	3,455	
II. erstarrt (50°)	11,385	4,124	+ 0,112
	nicht erwärmt 11,865	4,012	
III. erstarrt (55°) .	15,04	4,623	+ 0,050
	nicht erwärmt 15,98	4,573	
IV. erstarrt (50°) .	13,45	4,460	+ 0,272
	nicht erwärmt 14,245	4,188	

in Betracht gezogen werden kann. In den roten Muskeln dieser Kaninchen wurde in drei Fällen kein Unterschied, in einem, und zwar eben in III, weniger im erstarrten als im nicht erstarrten gefunden.

Man hat bei diesen Versuchen aus verschiedenen Gründen Fehler zu befürchten. Eine erste Fehlerquelle ist das hier viel weniger leicht als bei der viel dünneren Froschpote tiefere Eindringen der Wärme. Nach viertelstündigem Erwärmen auf 45° C. war, wie oben gesagt, die Erstarrung noch sehr unvollständig und sogar nach halbstündiger Erwärmung auf 50 oder 55° C. war die Erstarrung des am meisten in der Tiefe befindlichen Teiles des Gastrocnemius immer weniger vollständig als der an die Haut grenzende Teil; weiter waren die roten Muskeln, besonders der so tief liegende Soleus, immer unvollständig erstarrt. Dazu kommt, daß, wie Gottlieb und Stangassinger fanden, in den Muskeln immer Kreatin zer- setzt wird. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese Zer- setzung, beim getöteten Tier, durch die Erwärmung, wenigstens solange die Temperatur nicht beträchtlich oberhalb 40° C. an- steigt, sehr gefördert wird. Aber auch in den Muskeln der nicht erhitzten Pote ist die Kreatinmenge eine halbe Stunde nach Einstellung des Blutstromes gewiß nicht unverändert ge- blieben. Deshalb wurden folgende zwei Versuche in der Weise vorgenommen, daß die nicht erhitzten Muskeln sofort nach Töten des Kaninchens auspräpariert und gewogen wurden. Die

Muskeln der einen Pfote, rote und weiße gesondert, wurden sofort fein zerschnitten und in 1%ige HCl gebracht; die Muskeln der anderen Pfote in zwei großen, mit Ringerscher Lösung gefüllten und zuvor auf die erwünschte Temperatur erhitzten Probierröhrchen während einer Viertelstunde erwärmt. Dann wurden auch diese Muskeln zerschnitten und mit der sie umgebenden Flüssigkeit, nach Zugabe von Salzsäure bis zu einem Gehalt von 1%, gekocht. Die Resultate gibt folgende Tabelle:

	Muskel- gewicht g	Kreatinin pro 1 g Muskel mg	Differenz mg
I. Gastrocnemius, erstarrt (49°) .	16,29	4,762	+ 0,018
" nicht erstarrt .	16,315	4,744	
Roter Muskel, erstarrt	7,44	3,380	+ 0,180
" nicht erstarrt . .	6,1	3,200	
II. Gastrocnemius, erstarrt (49,5°)	15,395	5,227	+ 0,240
" nicht erstarrt .	15,42	4,987	
Roter Muskel, erstarrt	7,487	3,298	+ 0,018
" nicht erstarrt .	5,89	3,280	

Sodann wurden in weiteren zwei Versuchen die Muskeln der einen Pfote während einer Viertelstunde auf 37° C. in Ringerscher Lösung, die Muskeln der anderen Pfote während derselben Zeit auf 50 oder 51° C. erwärmt. Folgende Übersicht zeigt die Resultate:

	Muskel- gewicht g	Kreatinin pro 1 g Muskel mg	Differenz mg
I. Gastrocnemius, erstarrt 51°	19,177	4,949	+ 0,056
" nicht erstarrt 37°	18,280	4,893	
Roter Muskel, erstarrt 51°	7,14	3,216	+ 0,270
" nicht erstarrt 37°	7,70	2,946	
II. Gastrocnemius, erstarrt 50°	9,58	4,201	+ 0,132
" nicht erstarrt 37°	9,72	4,069	
Roter Muskel, erstarrt 50°	4,94	3,257	+ 0,296
" nicht erstarrt 37°	5,132	2,961	

In 5 von den 8 Fällen wurde also in den weißen und in den roten Muskeln eine deutliche Steigerung des Kreatingehalts bei der Wärmeerstarrung gefunden. Zieht man in Betracht, daß dabei, ungeachtet der zweifellos bei diesen Versuchen in den Muskeln stattfindenden Kreatinzersetzung, niemals Verlust, sondern meistens eine deutliche Steigerung des Kreatingehalts in den erstarrten Muskeln gefunden wurde, so glauben wir schließen zu können, daß ebenso wie beim Tomus auch bei der Wärmeerstarrung der Muskeln Eiweiß unter Kreatinbildung zerfällt.

Auch bei spontaner Erstarrung, beim rigor mortis, wurde im allgemeinen der Muskelkreatingehalt gesteigert gefunden. Die Untersuchung wurde bei den nämlichen Kaninchen, die für die oben mitgeteilten Versuche verwendet waren, am flexor antibrachii und am pectoralis major ausgeführt. Die Muskeln wurden auspräpariert und in Salzsäure gebracht, und zwar die der einen Seite 20 Minuten, eine halbe Stunde oder sofort nach dem Tode, die der anderen Seite einige Stunden später nach dem Auftreten der Erstarrung. Wenn Muskeln, in welchen die postmortalen Zersetzungen nicht sofort nach dem Tode mittels Salzsäure aufgehoben wurden, mit erstarrten Muskeln verglichen wurden, zeigten sich die Differenzen im Kreatingehalt das eine Mal in der einen, das andere Mal in der anderen Richtung, wie folgende Tabelle zeigt:

		Muskel- gewicht	Kreatinin pro 1 g Muskel	Differenz
		g	mg	mg
I.	20 Minuten nach dem Tode	13,125	4,007	
	7 Stunden (erstarrt)	8,275	2,596	— 1,411
II.	35 Minuten	5,415	3,596	
	6 Stunden (erstarrt)	5,635	3,733	+ 0,137
III.	35 Minuten	7,725	3,392	
	6 Stunden (erstarrt)	9,595	4,000	+ 0,608
IV.	35 Minuten	9,43	4,296	
	6½ Stunden (erstarrt)	9,19	3,791	— 0,505
V.	35 Minuten	9,035	4,540	
	5½ Stunden (erstarrt)	9,86	4,532	— 0,008

Die Vermutung, daß nach dem Einstellen des Blutstromes zwei einander entgegengesetzte und voneinander unabhängige Prozesse im Muskel sich abspielen, liegt auf der Hand. An der einen Seite Eiweißzersetzung mit Kreatinbildung, daneben aber Kreatinzerersetzung. Diese Vermutung wird von folgenden Versuchen gestützt:

		Muskel-	Kreatinin	Differenz
		gewicht	pro 1 g Muskel	
		g	mg	mg
I. Sofort	nach dem Tode	6,38	3,968	
4 Stunden	(erstarrt)	6,8	4,092	+ 0,124
II. Sofort	»	8,477	5,068	
3 Stunden	(erstarrt)	8,59	6,856	+ 1,788
III. Sofort	»	7,067	3,758	
3 ³ / ₄ Stunden	(erstarrt)	7,756	4,094	+ 0,336
IV. Sofort	»	5,085	3,914	
3 Stunden	(erstarrt)	4,745	4,234	+ 0,320

Hier wurde, während in den Muskeln der einen Seite die Kreatinbildung nach dem Tode durch die Versuchseinrichtung aufgehoben war, der erstarrte Muskel immer reicher an Kreatin gefunden. In II, wo die Differenz besonders groß ist, wurde auch in dem sofort nach dem Tode behandelten Muskel mehr Kreatin als sonst beim Kaninchen gefunden.

Wir schließen also, daß in den Muskeln der Wirbeltiere bei der Wärmestarre sowohl als bei der spontanen Erstarrung (rigor mortis), ebenso wie beim Tonus, eine chemische Umwandlung stattfindet, die zur Kreatinbildung Veranlassung gibt.