

Zur Kenntnis der humoral übertragbaren Herzvaguswirkung.¹

I. Mitteilung.

Über humorale Übertragbarkeit des Herzvaguseffektes
vom Kaninchen auf den Frosch.

Von

Ragnar Granit und Bertel von Bonsdorff.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Helsingfors.)

(Mit 5 Figuren im Text.)

Einleitung.

In einer Reihe von Mitteilungen haben O. Loewi und seine Mitarbeiter² die von ihm gefundene humorale Übertragbarkeit des Vagus-effektes des Froschherzens eingehend behandelt. Seine lebhaft erörterten Ergebnisse sind bekanntlich später von anderen Autoren bestätigt worden. Es fehlt auch nicht an widersprechenden Resultaten³, trotzdem müssen wir aber heute das Phänomen an sich als tatsächlich nachgewiesen und nachweisbar betrachten. Beim Säugetierherz ist die

¹ Der Redaktion am 21. Januar 1927 zugegangen.

² O. Loewi, Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung, I—XI. Pflügers *Archiv f. d. ges. Physiol.* 1921. Bd. CLXXXIX. S. 239; 1922. Bd. CXCIII. S. 201; 1924. Bd. CCIII. S. 408; 1924. Bd. CCIV. S. 629 u. 361; 1924. Bd. CCVI. S. 123 u. 135; 1925. Bd. CCVIII. S. 694; 1926. Bd. CCXIV. S. 678 u. 689.

³ Die Literatur bei Plattner, Eine Bestätigung der „humoralen Übertragbarkeit“ der „Herznervenwirkung“. *Zeitschr. f. Biol.* 1925. Bd. LXXXIII. S. 544. Gegenbemerkungen von O. Loewi, Kritische Bemerkungen zu L. Ashers Mitteilungen. Pflügers *Archiv f. d. ges. Physiol.* 1926. Bd. CXII. S. 695. Die neueste Bestätigung von R. H. Kahn (*Ebenda.* 1926. Bd. CCXIV. S. 482).

entsprechende Erscheinung technisch schwieriger zu konstatieren. Duschl und Windholz¹ haben an parabiosierten Ratten eine humorale Übertragbarkeit des Herzvagus-effektes von der einen auf die andere nachgewiesen, während Brinkman und v. d. Velde² durch Injektionen von nach Vagusreizung entnommenem Carotisblut dasselbe fanden. Viel durchsichtiger und überzeugender sind aber die Versuche von Jendrassik³, in denen am ausgeschnittenen, mit Ringerlösung durchspülten Kaninchenherzen die Vagusreizung vorgenommen und deren humorale Übertragbarkeit nachher am suspendierten Darm desselben Tieres nachgewiesen wurde, Versuche, die beim Kaltblüterherzen ihr Analogon in der Brinkman-van Damschen⁴ Herz-Darmverbindung hatten, wo die Salzlösung einer Vagusperiode, vom Herzen auf den Darm übertragen, vagal wirkte. Nur die Versuche von Jendrassik erkennt Plattner (siehe unten) als für das Vorkommen einer humoralen Vaguswirkung beim Säugetier beweisend an.

Im Hinblick auf all das scheint es von theoretischem Interesse, mit Hamburger⁵ die Frage aufzustellen, ob die „Vagusstoffe“ im ganzen Tierreich identisch sind oder identische Wirkungen ausüben. Diese Frage ist von Popper und Russo⁶ experimentell in Angriff genommen: sie machten im ganzen 6 Versuche, um eine humoral übertragbare Vaguswirkung des Herzblutes eines Kaninchens auf das Froschherz nachzuweisen, von denen indessen nur zwei positiv ausfielen. Dieses an sich schon unsichere Resultat büßte an Beweiskraft noch ein,

¹ L. Duschl u. F. Windholz, Über die humorale Beeinflussung der Herzaktion im Warmblüterorganismus usw. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin.* 1923. Bd. XXXVIII. S. 261. Eine Überprüfung von Enderlen u. Bohnenkamp (*Ebenda.* 1924. Bd. XLI. S. 723) mit gekreuztem Kreislauf zwischen zwei Hunden ergab aber ein negatives Resultat trotz unzweideutigem technischen Fortschritt.

² Brinkman u. van der Velde, Humorale Übertragung der Vaguswirkung beim Kaninchen. *Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol.* 1925. Bd. CCVII. S. 488.

³ Jendrassik, Humorale Übertragbarkeit von Nervenreizen beim Warmblüter. *Biochem. Zeitschr.* 1924. Bd. CXLIV. S. 520.

⁴ Brinkman u. van Dam, Die chemische Übertragbarkeit der Nervenreizwirkung. *Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol.* 1922. Bd. CXCVI. S. 66.

⁵ Hamburger, Die zunehmende Bedeutung der Permeabilitätsprobleme für Physiologie und Pathologie. *Ergebnisse der Physiologie* (Asher-Spiro). 1925. Bd. XXIII. S. 87.

⁶ Popper et Russo, Recherches expérimentelles sur la transmission humorale de l'excitation des nerfs cardiaques. *Journal de Physiologie et de Pathologie Générale.* 1925. T. XXIII. p. 562.

als nachher Plattner¹ fand, daß schon kleine Beimischungen von Blut genügten, um jeden humoralen Vaguseffekt ganz zu unterdrücken (vgl. auch die oben erwähnten Blutübertragungsversuche).

Daß Plattner aus dem Säugetierherz nach einem von Witkowski² angegebenen Verfahren einen Stoff extrahierte, der Vaguswirkung im Froschherzen hervorrief, sagt nichts aus über die Verhältnisse in vivo. Die Frage nach der Art-spezifität des humoralen Vaguseffektes ist demnach heute noch offen. Im folgenden werden einige Versuche beschrieben, die der Prüfung einer etwaigen humoralen Übertragbarkeit der Herzvagusreizung des Kaninchens auf das Froschherz dienen sollen.

Gang des Versuches.

Nach Einleitung künstlicher Atmung wurde die vordere Brustwand eines mit Äther narkotisierten Kaninchens *lege artis* geöffnet, nachher die beiden Vagi präpariert und das Herz mit Ringerlösung (NaHCO_3 0·015 Proz., CaCl_2 0·024 Proz., KCl 0·042 Proz., NaCl 0·92 Proz., Glucose 0·1 Proz.) von Körpertemperatur durch die V. jugularis gespült, bis die durch die abgeschnittene Aorta thoracalis herausströmende Blut-Ringermischung einigermaßen klar war. Dann wurde in die Aorta ascendens eine Kanüle eingeführt und das Herz — mit Nerven und zugehörigem Gewebe en bloc ausgeschnitten — durch diese mit der Mündung der Bürette (Fig. 1) verbunden; nachher unter einem Druck von etwa 80 cm, der mit Hilfe einer Mariotteschen Flasche konstant gehalten wurde, mit Ringerlösung durchströmt. In die Lösung wurde dauernd Sauerstoff eingeleitet. Ihre Temperatur wurde bei konstant 38° C gehalten, indem die Bürette von einem gläsernen, elektrisch erwärmten Wasserbehälter umgeben war (siehe Fig. 1). Die Vagi wurden

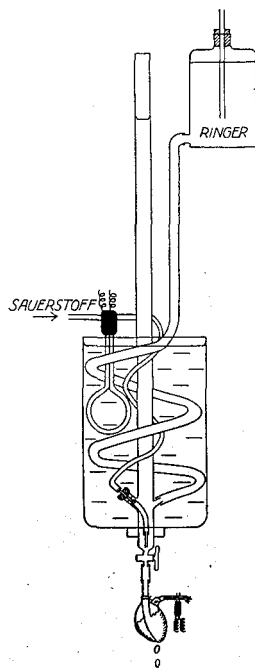


Fig. 1.

¹ Plattner, Der Nachweis des Vagusstoffes beim Säugetier. *Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol.* 1926. Bd. CCXIV. S. 112. — Plattner konnte die oben erwähnten Versuchsergebnisse von Brinkman und v. d. Velde sowie die ähnlichen Duschls (*Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin.* 1923. Bd. XXXVIII. S. 268) nicht bestätigen.

² Witkowski, Über humorale Übertragbarkeit der Herznerve Wirkung (Loewi) VIII. *Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol.* 1925. Bd. CCVIII. S. 694.

auf Elektroden gebracht, und für ihre Feuchthaltung wurde gesorgt.¹ Eine Suspensionsvorrichtung diente der Registrierung. Die Nahrungsflüssigkeit passiert also die Coronargefäße und das rechte Herz.

Die aus der Pulmonalarterie heraustropfende Flüssigkeit wurde in Proben von je 10 ccm aufgefangen. Bei Reizperioden wurde der Induktionsstrom unterbrochen, nachdem diese Menge erhalten war, so daß der nachfolgende Vergleich zwischen Vagusperioden und reizfreien Perioden sich immer auf gleich große Mengen stützte.

Nun muß, um eine dem Froschherzen angepaßte Lösung zu erhalten, der Kaninchen-Ringer erheblich verdünnt werden. Vergleichende Versuche mit Frosch-Ringer und verschiedenen Verdünnungen des Kaninchen-Ringers ergaben eine langandauernd konstante Hubhöhe des Froschherzens, wenn zu 2 Teilen Kaninchen-Ringer 1 Teil einer 0·02 prozentigen CaCl_2 -Lösung zugesetzt wurde. Die Zusammensetzung der so erhaltenen Lösung wäre: NaHCO_3 0·01 Proz., CaCl_2 0·02 Proz., KCl 0·03 Proz., NaCl 0·62 Proz. und Glucose 0·07 Proz., was ziemlich genau dem gebräuchlichen Frosch-Ringer entspricht. Etwaige „Vagustoffe“, die schon wegen des hier notwendigen Perfusionsverfahrens sich nur in geringen Konzentrationen vorfinden können, wurden dabei in noch höherem Grade verdünnt. Es war daher von vornherein zu erwarten, daß eine humoral übertragbare Vaguswirkung sich nur bei kräftigem Vagus-effekt des Spenderherzens erzielen ließe.

In der Tat erwies es sich, daß, wenn die Salzlösung einer Vagusperiode, von nur kurzdauerndem Stillstand des Herzens herrührend, auf ein in der üblichen Weise an der Straubkanüle arbeitendes Froschherz (*Rana temporaria*) übertragen wurde, sie keine Wirkung auf das Testherz ausübte. Dies bedeutete eine Zunahme an technischer Schwierigkeit. Denn die isolierten Vagi sind nur während 10 bis 20 Minuten erregbar, so daß Schnelligkeit des Ausführens erfordert wird, um einen genügend guten Reizeffekt zu erhalten. Setzte die Reizung zu spät ein, so wurde nur eine Verlangsamung der Schlagfolge erhalten. Noch ist zu beachten, daß die zuerst erhaltenen Flüssigkeitsproben wegen ihrer Blutbeimischung verworfen werden müssen. Im folgenden werden nur solche Versuche mit berücksichtigt, in denen ein guter, dauernder Herzblock als erster Reizerfolg auftrat.

Mit Übungsversuchen wurde im April 1926 angefangen. Die Arbeit wurde im Herbst 1926 ausgeführt (Oktober bis Dezember), wenn frisch gefangene Frösche zur Verfügung standen.

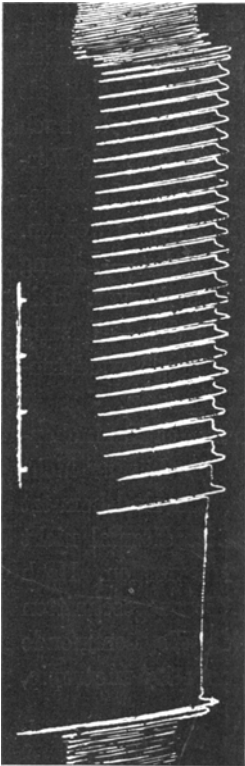
¹ Siehe bez. Technik z. B. O. Frank in *Handbuch d. physiol. Methodik*. Hrsgg. von Robert Tigerstedt. 1911. Bd. II. 4. S. 123ff.

Ergebnisse.

Es soll sogleich erwähnt werden, daß in sechs von unseren acht Versuchen die verdünnte Kaninchen-Ringerlösung einer Vagusperiode, auf das Froschherz übertragen, dort eine deutliche, negativ inotrope Wirkung hervorrief. Diese Erscheinung ist aber nie bei der erstmaligen Einführung der Lösung in das Froschherz beobachtet worden. Erst, nachdem 2 bis 5mal zwischen Lösungen einer Reizperiode und Lösungen einer reizfreien Periode gewechselt worden war, trat die Schlagverminderung auf, nachher aber mit großer Regelmäßigkeit und zwar so, daß nach Einführung einer $+$ -Lösung (aus einer Reizperiode) die Schläge sich allmählich verminderten, um sich schließlich auf einem gewissen Minimum zu stabilisieren. Im Gegensatz dazu hatte die Einführung einer $-$ -Lösung (aus einer reizfreien Periode) eine allmähliche Vergrößerung des verminderten Schlages zur Folge, und die Stabilisierung stellte sich auf einem neuen Maximum ein.

Wenden wir uns nunmehr den Kurven zu: Kurve A (Fig. 2) stellt das Resultat einer Reizung des Kaninchenvagus dar. Während der dort aufgezeichneten Zeit ist 10 ccm Ringerlösung aus dem Herzen geflossen, von der nach Verdünnung je 1.5 ccm in ein Testherz bei $+$ (Kurven B und C) eingeführt wurde. Wie ersichtlich, tritt in den beiden Fällen eine allmähliche Verminderung des Schlages ein, die sich als eine zunehmende Entfernung des systolischen Gipfels (Systole nach unten) von der Abszisse kundgibt. Im zweiten Fall (C) tritt die Verminderung langsamer ein. Um diese Kurve in natürlicher Größe reproduzieren zu können, sind 40 Sek. aus deren Mitte ausgeschnitten worden. Deutlich geht auch aus diesen Kurven die bei Einführung der $-$ -Lösung allmählich einsetzende Vergrößerung des Herzschlages hervor. Die hemmende Tendenz der $+$ -Lösung und die befördernde der $-$ -Lösung ist nicht zu verkennen. Dieselben Tatsachen sind in Fig. 3 wiederzufinden. Diese Kurven dürften ohne weiteres verständlich sein.

In den Versuchen der Fig. 4 und 5 ist bei der Reizung des Kaninchenvagus (A) ein guter Herzblock erhalten. Dagegen hat die Lösung nicht lange — nur 50 Sek. — im Herzen verweilt. Zwei Testherzen sind benutzt worden. Die Auswechslung der $+$ - und $-$ -Lösungen ist diesmal nicht wie gewöhnlich beim Stillstand der Trommel ausgeführt worden. Nach Entnahme des Ringers folgen einige „leere Schläge“, die ausgeschnitten sind. Auch bei diesen Versuchen zeigt sich deutlich die hemmende Wirkung der $+$ -Lösung als eine allmählich eintretende negative Inotropie,



A Reizung des Kaninchenvagus. Zeit $\frac{1}{10}$ '.
 B und C: Froschherz. Bei + \uparrow wird der Inhalt
 einer Reizperiode, bei - \uparrow der einer reizfreien
 Periode eingeführt. Zeit $\frac{1}{10}$ '.

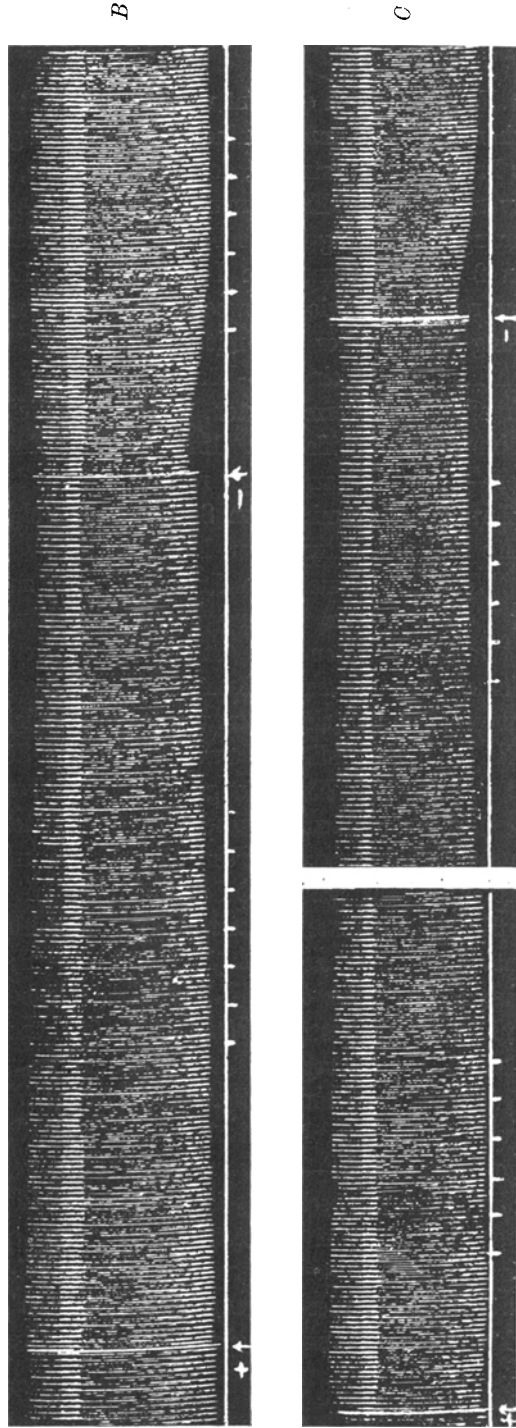
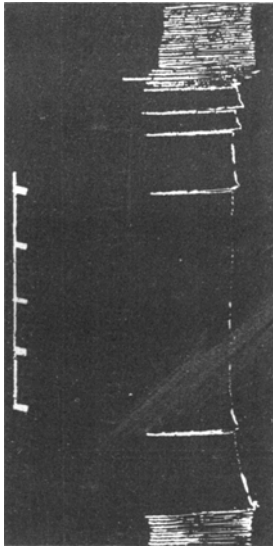
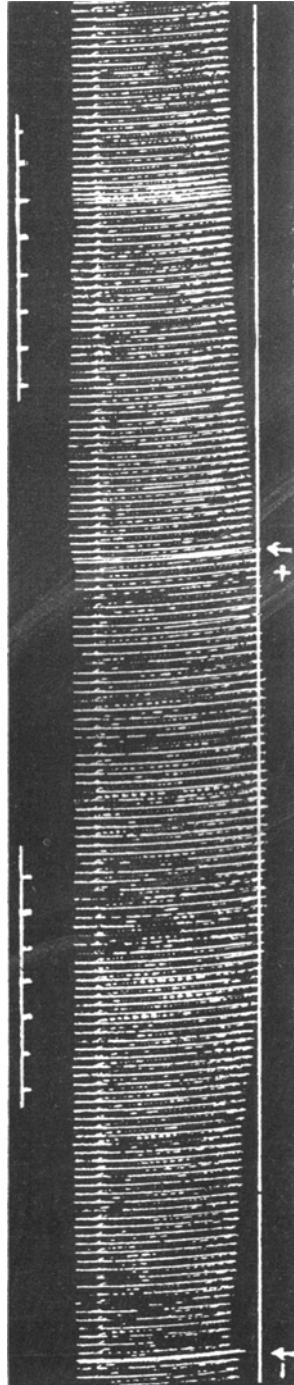


Fig. 2.



A

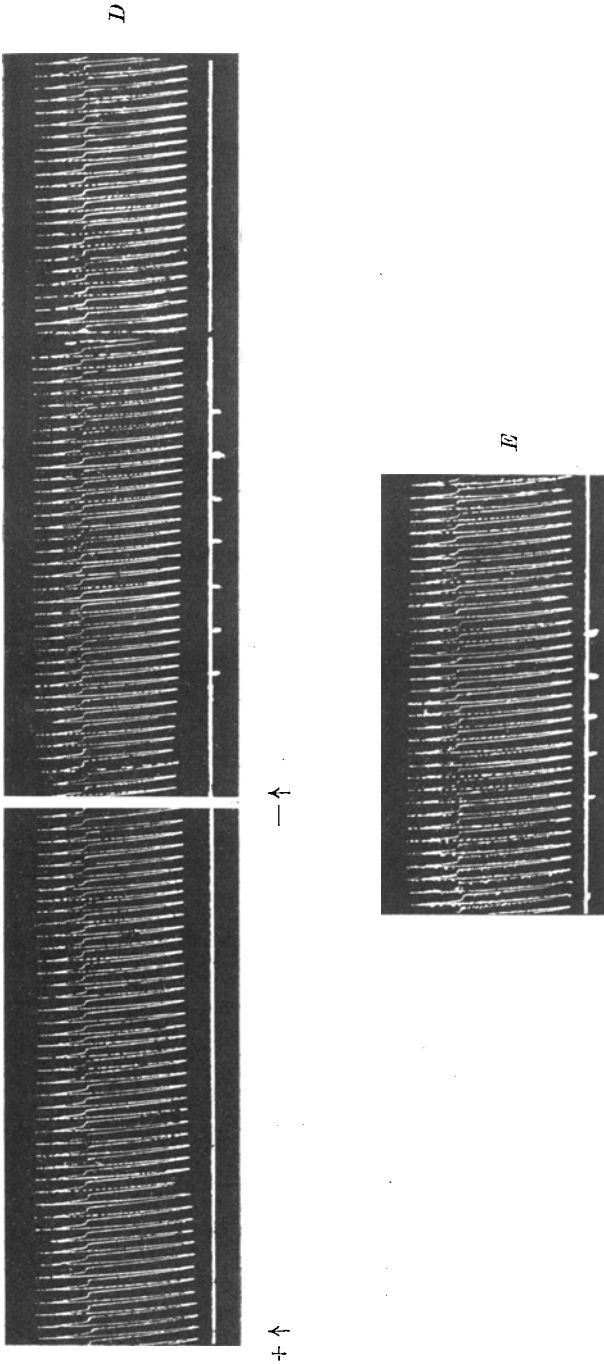


B

Fig. 3.

A Reizung der Kaninchenvagus. Zeit $\frac{1}{10}$ '.

B Froschherz. Bei \rightarrow wird der Inhalt einer reizfreien Periode, bei $+$ der einer Reizperiode eingeführt. Zeit $\frac{1}{10}$ '.



+ ↑ (Atropin 0.01 mg)

Fig. 5.

D II. Froschherz (der Inhalt aus A, Fig. 4). Bei + ↑ wird der Inhalt einer Reizperiode, bei — ↑ der einer reizfreien Periode eingeführt. Zeit $\frac{1}{10}$.

E Bei + ↑ wird der Inhalt einer Reizperiode, dem Atropin zugefügt worden ist, eingeführt.

die von der befördernden Wirkung der —Lösung überwunden wird. Wir sehen aber noch, daß bei den beiden Testherzen die inotrope Wirkung der Lösung der Vagusperiode sich durch Atropin beheben läßt. Der Atropinversuch beim zweiten Testherz (Kurve *E*) schließt sich zeitlich direkt den Versuchen der Kurve *D* an. Ein dritter, hier nicht reproduzierter Atropinversuch (bei anderen Spender- und Testherzen) ergab dasselbe Resultat.

Warum in zwei Fällen trotz gutem Erfolg der Vagusreizung ihre Wirkung sich humoral nicht übertragen ließ, ist nicht ohne weiteres zu entscheiden. Es kann z. B. an kleine Blutbeimischungen gedacht werden, wahrscheinlicher ist jedoch, daß die Ursache in einer verschiedenen Widerstandsfähigkeit verschiedener Herzen gegen die humorale Reizung zu suchen ist. Diese Deutung erhält eine gewisse Bestätigung in den Versuchen Loewis.¹

Inwiefern lassen sich nun unsere Ergebnisse mit denen von Loewi in Parallele setzen? Die Art der humoral übertragbaren Wirkung ist dieselbe: negative Inotropie. Sie ist durch Zusatz von kleinen Mengen Atropin zu beheben (vgl. Loewi, a. a. O.). Daß in unseren Versuchen beim erstmaligen Einführen der Lösung einer Reizperiode kein Effekt entstand, kann auf der geringen Konzentration des „Vagusstoffes“ unserer Lösung beruhen. Prozentuell sind ja unsere humoral erreichten Verminderungen in der Regel kleiner als diejenigen Loewis. Außerdem betont Loewi, daß der Effekt leichter beim hypodynamen Herz eintritt als beim vollwertigen, was gerade dann bedeutungsvoll erscheint, wenn „Vagusstoffe“ in geringen Konzentrationen vorkommen und demnach ihr Nachweis eine hochgradige Empfindlichkeit seitens des Testherzens fordert, eine Tatsache, welche die in unseren Versuchen zutage tretende Verspätung des humoralen Effektes verständlich machen würde.

In einer Hinsicht ist aber ein deutlicher Unterschied zwischen unseren Ergebnissen und denjenigen Loewis vorhanden. In unseren Versuchen tritt der humorale Effekt als eine stetige Verminderung des Herzschlages hervor, die schließlich ein annähernd stabiles Minimum erreicht, während in den Kurven Loewis und besonders in denen von Kahn (a. a. O.) die Herzschläge sich oft nach erreichtem Minimum wieder vergrößern. Auch bemerkt Loewi an Hand einiger darauf gerichteten Versuche (Mitteil. VIII, S. 139), daß die Wirkung des „Vagusstoffes“ rasch abklingt, was die wieder einsetzende, allmähliche Ver-

¹ Loewi (a. a. O. passim).

größerung des Herzschlages erklären würde. Indessen hat er in einer früheren Mitteilung (II, S. 203) diese Vergrößerung mit einem Hinweis auf die oft gemischte Natur des Inhaltes einer Reizperiode gedeutet. Weil im Vagus des Frosches auch sympathische Fasern nach dem Herzen ziehen, erhält die Lösung eine doppelte Wirkung: zuerst tritt der negativ inotrope Effekt des „Vagusstoffes“ hervor, dann der positiv inotrope des — von Loewi gleichfalls nachgewiesenen — „Sympathikusstoffes“. Es scheint also gar nicht ausgeschlossen, daß das Abklingen der humoralen Vaguswirkung auf einer allmählich einsetzenden humoralen Sympathikuswirkung beruhen könnte, und diese würde dann die nach der negativen Inotropie folgende Wiederherstellung der Schlaggröße des Herzens erklären. Beim Kaninchen verlaufen aber wahrscheinlich im Vagus keine Akzeleransfasern¹, so daß in unseren Versuchen eine reine Vaguswirkung vorliegen könnte, was das Ausbleiben der Schlagvergrößerung verständlich machen würde. Wie ersichtlich, ist aber dabei vorausgesetzt, daß die Reizung des Vagus beim Kaninchen und Frosch denselben humoral übertragbaren Stoff liefert. Nur wenn dies angenommen wird, scheint es nötig, die zwischen unseren Ergebnissen und denjenigen Loewis vorhandene Diskrepanz irgendwie zu erklären. Wir sind aber nicht ganz davon überzeugt, daß wirklich in den beiden Fällen vollständig identische Stoffe vorliegen. Die Frage nach der Artspezifität des humoralen „Vagusstoffes“ scheint uns noch nicht endgültig gelöst zu sein. Wir glauben nur bewiesen zu haben, daß die vom Kaninchenherzen während einer Vagusreizperiode herausströmende Ringerlösung, auf das Froschherz in geeigneter Verdünnung übertragen, dort eine allmählich einsetzende, negativ inotrope Wirkung erzeugt, die durch Zusatz von Atropin behoben werden kann.

¹ Vgl. z. B. Robert Tigerstedt, *Physiologie des Kreislaufes*. 1921. Bd. II. 2. Auflage. Berlin u. Leipzig. S. 387: „Dagegen ist es bis jetzt nicht gelungen, beim Kaninchen Beschleunigungsfasern im Vagus nachzuweisen.“