

(Aus der Abteilung für experimentelle Pathologie und Therapie des Kerekhoff-Institutes, Bad Nauheim, und dem Pharmakologischen Institut, Innsbruck.)

Über sensible Impulse im Herznerven.

Von

A. Amann und H. Schaefer.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Februar 1943.)

Seit langen Jahren sind die sensiblen Impulse aus peripheren Gefäßgebieten, wie dem Carotissinus und dem Endgebiet des Depressor, bearbeitet worden und sowohl indirekt in ihrem Reflexerfolg wie direkt als Aktionsstrom der betreffenden abführenden Nerven dargestellt. Die Impulse aus dem Herzen selbst dagegen sind wenig beachtet geblieben, obgleich sowohl der anatomische Befund als auch klinische Beobachtungen die Tatsache ihrer Existenz unabweislich dartun. Mehrfach sind nämlich in allen Teilen des Herzens sensible Rezeptoren histologisch nachgewiesen, wobei die sensible Natur dieser Endorgane durch Degenerationsversuche einwandfrei sichergestellt werden konnte (*Goormaghtigh* und *Pannier, King, Nettleship, Nonidez, Pannier, Schimert*). Die Analogie zum quergestreiften Muskel hat sogar daran denken lassen, nach typischen Dehnungsempfängern zu suchen, die im Herzen dieselbe Funktion haben wie die Muskelspindeln. In der Tat berichtet *King*, daß er solche Endkörper entdeckt habe. Die übrigen Arbeiten geben zwar so direkte Analogien zum quergestreiften Muskel nicht, zeigen aber dicht besetzte Rezeptorenfelder im ganzen Gebiet der Vorhöfe und der großen Venen, und zwar in ihnen Endkörper teilweise sehr komplizierter Struktur (*Nettleship, Nonidez* 1941), welche wohl mit Recht als druck- bzw. dehnungsempfindlich angesprochen werden können und daher Schwankungen des venösen Druckes in Reflexe umsetzen können. Es ist dabei mehreren Untersuchern die Ähnlichkeit der sensiblen Endkörper im Gebiet der großen Venen und der Vorhöfe mit den aus dem Carotissinus bekannten Pressorezeptoren aufgefallen (*Pannier, Nonidez*). Überdies sind eigene Zellkörper (Paraganglien) beschrieben, welche den großen Gefäßstämmen und dem Aortenbogen anliegen und sensible Rezeptoren enthalten.

Während nun die genaue funktionelle Zuordnung der im *Herzen selbst* liegenden Endorgane naturgemäß sehr schwierig ist und mehr oder weniger auf Analogien zum quergestreiften Muskel und auf anatomische Ähnlichkeiten zu anderen Endorganen der Kreislaufnerven aufgebaut werden muß, ist die Anatomie der abführenden sensiblen Nerven in mehreren Arbeiten genau bekannt. In erster Linie unterrichtet uns die neueste

große Arbeit von *Nonidez* (1939) über die recht verwickelten Verhältnisse. Speziell für die Katze liegt eine ausführliche Arbeit von *Anufriew*, für den Hund eine solche von *Schurawlew* vor. Es zeigt sich in ihnen, soweit die Befunde für unsere vorliegende Arbeit wichtig sind, daß dicke, markhaltige sensible Fasern selbst in allen Nerven des Herzens verlaufen, daß sie großenteils aus dem Vagus stammen und vorwiegend in den Vorhöfen und an den großen Venenstämmen enden; die Kammerⁿ sind, jedenfalls in den apikalen Teilen, fast frei von sensiblen Fasern dieser Art und sind, wie *Nonidez* (1939) ausführt, fast nur sympathisch, d. h. von relativ dünnen und marklosen Fasern innerviert, die sich mit Silber nur sehr schwach färben. Die eingehenden Faseranalysen des Vagus und der Herznerve, die von amerikanischer Seite seit Jahren gemacht werden, hatten bereits gleiche Ergebnisse gebracht: Danach laufen im Vagus neben dicken, markhaltigen, sog. A-Fasern, die als „somatisch“ bezeichnet werden müssen, noch mitteldicke markhaltige Fasern von 8—2 μ Durchmesser, also im wesentlichen sog. B-Fasern, die auf der Grenze zu den marklosen autonomen Fasern stehen (*Heinbecker, Bishop* und *O'Leary; Heinbecker* und *O'Leary; O'Leary, Heinbecker* und *Bishop*). Eine genauere Analyse der motorischen Herzfasern zeigt dann, daß die in ihnen laufenden dünnen markhaltigen C-Fasern bestimmte motorische Wirkungen haben, und zwar vorwiegend chronotrope (*Heinbecker* und *Bishop*). Der Verlauf der Fasern im einzelnen ist allerdings recht verwirrend, die Herkunft durchaus nicht immer sichergestellt und auch nicht konstant, zahlreiche Anastomosen vor allem zwischen Vagus und Sympathicus immer vorhanden, die z. B. dazu führen, daß alle eigentlichen Endnerven des Herzens gemischte Nerven sind und sowohl Vagus- wie Sympathicusfasern führen (*Nonidez* 1939).

Über die funktionelle Bedeutung der sensiblen Herznerve ist viel Sicheres noch nicht bekannt. Nach dem Schrifttum (zusammenfassende Darstellung bei *Jarisch* 1940) sind folgende Bahnen zu erwarten:

1. Die vor allem klinisch interessierenden Schmerzfasern, die über die Vagusäste via Ganglion stellatum und Rami communicantes ins Rückenmark geleitet werden und je nach ihrer medullären Insertion die eigentümlichen Ausstrahlungen bewirken, die für den Herzschmerz charakteristisch sind (*Langley*). Allerdings nimmt *Heinbecker* (1932) an, sie würden zum Teil auch über den Vagus geleitet.

2. Die zweite Bahn führt den *Bainbridge*-Reflex, der soeben von *Boukaert* und *Pannier* erneut sichergestellt wurde. Er ist ein kreislauf-fördernder, und zwar vorwiegend herzbeschleunigender, aber auch pressorischer Reflex, der durch Dehnung der venösen Einflußbahnen des Herzens ausgelöst wird; seine Receptoren wurden von *Nonidez* (1937) identifiziert. Die Klinik führt auf diesen Reflex die Pulsbeschleunigung bei Herzschwäche mit Venenstauung zurück; er ist auch wahrscheinlich die Ursache dafür, daß ein durch andauernde Vagusreizung stillgestelltes

Herz schließlich doch wieder zu schlagen anfängt, da die zunehmende venöse Füllung den Acceleranstonus reflektorisch erhöht (*MacDowall*); indessen gibt es auch einen intrakardialen Apparat, der auf kurzem Wege ähnlich wirkt (*Segers*).

3. Dem *Bainbridge*-Reflex gegenüberzustellen ist ein stark pulsverlangsamender und blutdrucksenkender Reflex, den *Jarisch* und seine Mitarbeiter (*Henze* und *Jarisch*, *Richter* und *Schröcksnadel*, *Jarisch* und *Richter*, *Jarisch* 1940/41, *Amann* und *Richter* 1940, *Geilenkirchen*, *Amann*, *Richter* und *Jarisch* 1941, *Amann* und *Jarisch* 1943) in den letzten Jahren eingehend untersucht haben. Er wird pharmakologisch durch Mistel, Veratrin, Aconitin und anderes ausgelöst und hat das Interesse der Klinik auf sich gelenkt, da er die Kollapserscheinungen beim Myokardinfarkt und den niederen Blutdruck bei manchen Fällen von Angina pectoris zu erklären vermag (*Dietrich* und *Schimert*; *Hauß*, *Tietze* und *Falk*; *Haakshorst*). *Benzinger* und *Benzinger*, *Döring* und *Hornberger* machten ihn auch für den Frühkollaps bei Sauerstoffmangel verantwortlich.

Da die Erscheinung bereits von *v. Bezold* und *Hirt* 1867 beobachtet worden war, wurde sie „*Bezold-Effekt*“ (*Jarisch* und *Richter* 1939) genannt. *Nach den Aktionsströmen des Bezold-Effektes zu suchen war das erste Ziel unserer Untersuchung.*

4. *MacDowall* beschrieb einen „*Vagopressorreflex*“, der bei niedrigem Blutdruck im Herzen ausgelöst wird und pressorisch wirkt. Die Erscheinung wurde auch im Innsbrucker pharmakologischen Institut beobachtet, doch ist Näheres noch nicht bekannt und der Auslösungsmechanismus sicher komplex.

5. Schließlich müssen durch das Herznervengeflecht noch die afferenten Bahnen für einen von *de Waele* und *Van de Velde* beschriebenen, vom Vorhof ausgehenden Kreislaufreflex und für die in den Paraganglien am Aortenbogen aufgefundenen sensiblen Elemente, die nach *Comroe* zum Teil durch Kohlensäure erregt werden, ziehen. Auch in den herznahen Abschnitten der A. pulmonalis wurden Receptoren gefunden (*Takino*) und im Ligamentum Botalli arteriosum solche mit depressorischer Wirksamkeit (*Takino* und *Watanabe*), die anscheinend noch zum System der Aortennerven gehören.

Somit ist eine reiche oszillographische Ausbeute an den Herznerven zu erwarten, doch ist man an das Problem noch kaum herangegangen. Nur *Adrian* und *Partridge* erwähnen kurz herzsynchrone Entladungen, ohne daß aber ihre Zugehörigkeit näher untersucht wurde. Diesen Angaben entsprechen, wie sich noch zeigen wird, auch manche unserer Beobachtungen. Darüber hinaus hat man zwar die Aktionsströme vom Vagusstamm untersucht, hier jedoch nur gelegentlich eine pulssynchrone Tätigkeit festgestellt (*Adrian*), vorwiegend jedoch die mit der Atmung synchrone sensible Entladung aus den Receptoren der Lunge gefunden. Von den eigentlichen Kreislaufnerven sind in Ästen, die zum Herzen selbst ziehen, nur die motorischen Impulse aus dem Sympathicus bzw. Ganglion stellatum eingehend dargestellt worden; dabei ergab sich die bemerkenswerte Tatsache, daß im motorischen Sympathicus pulssynchrone Impulse anzutreffen sind (*Bronk* und *Ferguson*; *Govaerts*;

Rijlant 1933). Die sensible Innervation des Herzens blieb hierbei außer Betracht. Sehr gründlich wurde von den zentripetalen Kreislaufnerven der Aortennerv (Depressor) untersucht, dessen Aktionsströme, vom Hals abgeleitet, oft in typisch dikroter, ja oft trikroter Form auftreten (*Adrian; Asher* und *Barron; Bergami* und *Sacchi; Fischer* und *Löwenbach; Karásek; Rijlant* 1932). Auf die Darstellung der Impulse aus dem Carotissinus sei hier nur hingewiesen; sie gehört nicht mehr in den Rahmen dieser Untersuchung¹.

Die Bedeutung einer systematischen Prüfung der Herznerven auf sensible Erregungen für die Klinik und die Physiologie liegt nach dem Gesagten auf der Hand. Wir haben derartige Untersuchungen mit den Methoden des Nauheimer Laboratoriums begonnen.

Technik.

Operativer Teil. Die Versuche wurden an Katzen in Chloralosenarkose (0,05/kg Chloralose mit 0,25/kg Urethan intramuskulär) angestellt. Da die Herznerven auf der rechten Seite einen verhältnismäßig übersichtlichen Fächer bilden und leichter zugänglich sind als links (*Jarisch* und *Richter* 1939) legten wir sie zur Ableitung rechts frei.

Es wurden die 1.—8. Rippe von ihrem Sternalende bis möglichst weit gegen die Wirbelsäule reseziert und der rechte Oberlappen der Lunge entfernt. Auf diese Weise erhält man einen bequemen Zugang zum Brustvagus (Abb. 3); die caudalsten Herzäste des Vagus (Nn. cardiales inf.) lassen sich nach Abheben der Pleura ohne weiteres darstellen und die proximaleren (Nn. cardiales sup.) findet man, wenn man die V. cava sup. ablöst und etwas nach innen zieht. Über weitere präparatorische Einzelheiten und die Vorbereitung der Nervenstämmchen zur Ableitung wird später noch bei den einzelnen Versuchen berichtet werden. — Der Aortennerv (Depressor) wurde am Halse aufgesucht, und zwar auf der linken Seite, wo er bei der Katze, ähnlich wie beim Kaninchen, meist als gesonderter Zweig verläuft.

Die künstliche Atmung wurde so eingerichtet, daß alle zischenden Geräusche an der Trachealkanüle vermieden wurden, da sie schon genügte, um durch akustische Erschütterungen Störpotentiale im Verstärker hervorzurufen.

Registrierung. Das Tier wurde im *Faraday*-Käfig aufgestellt. Es konnten folgende Vorgänge registriert werden: 1. Die Aktionsströme der Herznerven mit dem von *Schaefer* beschriebenen Verstärker mit 10facher Verstärkung. 2. Das Ekg von zwei beliebigen Punkten des Körpers; da Aktionsströme und Ekg gleichzeitig aufgenommen werden mußten, war es notwendig, die beiden das Ekg abgreifenden Elektroden frei von Erde zu lassen, da Erde durch den *Schaefer*schen Verstärker an der einen Nervenelektrode lag. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde einem *Siemens*schen Ekg-Verstärker² ein Differentialverstärker nach *Toennies* vorgeschaltet, der zwei Punkte ableitet, die beide nicht an Erde liegen. Die beiden Ableitpunkte wurden ohne Gitterableitwiderstand an die beiden Röhren des *Toennies*schen Verstärkers geführt und waren daher gegen Erde maximal isoliert. Ein Einbruch des Ekg in die Ableitung des Aktionsstroms erfolgte nicht. 3. In den meisten Versuchen wurde die Atmung dadurch registriert, daß eine *Mareys*sche Kapsel mit Spiegel im Nebenschluß zur Atempumpe lag und mit dem Spiegel eine

¹ Lit. bei *Schaefer*: Elektrophysiologie. Bd. 2, S. 354. Wien 1942. — Ferner die neuesten Arbeiten von v. *Euler* u. Mitarb.

² Der Verstärker war dadurch an den Kathodenstrahloszillographen angepaßt, daß die letzte Stufe fortgelassen wurde und der Kathodenstrahl vom Gitteranschluß der 4. Stufe her betätigt wurde.

Punktlichtlampe seitlich auf einer *Braunschen* Röhre abbildete. 4. Die Zeit wurde dadurch registriert, daß der Strahlengang der Punktlichtlampe in einem Brennpunkt mit dem Hebel einer *Jaquet*-Uhr größtenteils abgeblendet und alle Sekunden einen Augenblick lang ganz freigegeben wurde. Ekg und Aktionsströme wurden mit einem Doppelstrahloszillographen der AEG geschrieben. Durch den Lichtpunkt der Punktlichtlampe, der als dritte Lichtmarke auf dem Schirm des Doppelstrahloszillographen erschien, konnten 4 Vorgänge synchron dargestellt werden: Aktionsstrom, Ekg, Atmung und Zeit. Die Zeitschreibung selbst geschah bei stehendem Leuchtfleck der Röhre mit bewegtem Film (*Peromia Perutz*). Um jedoch auch feinere Analysen der Aktionsströme ausführen zu können, war der die Aktionsströme wiedergebende Verstärker zugleich an einen Einstrahl-Kathodenoszillographen gelegt und dieser mit elektrischer Zeitschreibung durch ein Kippgerät versehen. Bei einmaliger Strahlablenkung wurde das Bild auf dem Leuchtschirm mit der *Leica* photographiert.

Da nebenher auch rein kreislaufmäßige Größen interessierten, haben wir die Registrierung von Blutdruck und Sauerstoffsättigung des Blutes vorgesehen. Diese erfolgte auf einem *Hellige-Kymographion*, und zwar wurde der Blutdruck mit einem Gerät nach *Hampel* registriert, das mit dem Magneteffekt des Wismuts arbeitet, amplitudengetreu zeichnet und leicht absolut eichbar ist. Die Registrierung erfolgte hierbei mit dem Drehbügelgalvanometer nach *Rein*. Die Sauerstoffsättigung wurde photoelektrisch nach *K. Kramer* geschrieben. Da der Motor des *Hellige-Kymographion* leicht Störungen im Aktionsstromverstärker verursacht, mußte auf eine synchrone Schreibung leider häufig verzichtet werden; konnte sie bei günstiger Störlage doch vorgenommen werden, so wurden die Zeiten der oszillographischen Aufnahmen optisch vollautomatisch auf dem *Hellige-Kymographion* mitregistriert. Es ist dabei zu beachten, daß alle Leitungen und Galvanometer, die mit dem Tier elektrisch Kontakt haben, innerhalb des *Faraday*-Käfigs aufgestellt werden, da sonst Einbrüche von Wechselstrom über diese Leitungen unvermeidlich sind.

Die Aktionsströme wurden mit Platinelektroden abgeleitet; da die Nerven sehr herznah liegen, ist es meist unvermeidbar, daß leichte Reibungspotentiale, die durch die Erschütterungen des Herzschlages erzeugt werden, mit zum Abgriff gelangen. Sie wurden durch eine teilweise Fixation des Stumpfes des obersten Lungenlappens gedämpft.

Da die Potentiale der Herznerven aus relativ dünnen Einzelfasern stammen, die Nerven aber relativ dick sind, werden die Potentiale der einzelnen Fasern relativ stark kurzgeschlossen; um sie erträglich stark zu erhalten, ist es notwendig, beim Abgriff selbst keine Verluste zu erleiden, d. h. möglichst hohe Eingangswiderstände zu benutzen. Wir arbeiten fast immer mit 0,5—1,0 Megohm; in unserer Anordnung wurde dadurch ein relativ hohes Störgeräusch bedingt, das rund 10 μ V betrug und sich mit unseren augenblicklichen Mitteln nicht mindern ließ.

Ergebnisse.

1. Beobachtungen am Vagusstamm.

Wir haben aus Gründen der operativen Bequemlichkeit die Ableitung vom ganzen Vagusstamm, und zwar vom peripheren Stumpf des durch-

¹ Die Durchschneidung des zu beobachtenden Nerven ist notwendig, um die efferenten Impulse im Vagus auszuschalten und weil ein nicht durchschnittener Nerv mit einem peripheren und zentralen Teil aus zwei relativ weit auseinanderliegenden Gegenden des Tierkörpers kommt und daher alle Spannungsdifferenzen, die diese beiden Teile aufweisen, ungeschwächt an die Elektroden bringt. So ist z. B. ein Einbruch des Ekg nie zu vermeiden; auch die Muskelströme z. B. der Halsmuskeln bilden sich stark ab.

schnittenen¹ *rechten* Halsvagus versucht. Um afferente Impulse von der Aorta, der Lunge und aus dem Abdomen auszuschalten, trachteten wir, die Receptorenfelder der Aortennerven durch Ausschälen zu entnerven und durchschnitten den N. recurrens, die Lungenäste des Vagus, sowie den Vagusstamm unter dem Herzen, so daß nur mehr das Herz innerviert blieb. In der Regel fehlten dann auch im Vagogramm die bekannten sensiblen Impulse der Aortennerven und der Lunge vollständig, doch zeigten einige Tiere immer noch schwache atem- bzw. pulssynchrone Entladungen. Diese Durchschneidungen wurden auf der rechten Seite ausgeführt und deshalb konnten die kardiogenen Erregungen immer noch über den *linken* Vagus zum Zentrum gelangen und die Kreislaufreaktionen auslösen; jahrelange Erfahrungen im Innsbrucker Institut hatten gelehrt, daß *ein* Vagus zur Auslösung des *Bezold*-Effektes vollauf genügt.

Da die vom Herzen kommenden Fasern sehr wenige sind und sich einem sehr großen Bestand fremder Fasern beimischen, war von vornherein eine geringe elektrische Ausbeute zu erwarten, denn das Potential der Herzfasern wird durch die inaktiven Fasern nach Maßgabe ihres relativen Zahlenverhältnisses kurzgeschlossen. Es ist daher nicht verwunderlich, daß der Vagus im Ruhezustand keine Impulse abzuleiten gestattete, die mit Sicherheit auf die Herztätigkeit hätten bezogen werden können.

Unsere Aufgabe bestand zunächst auch darin, festzustellen, ob unter den pharmakologischen Bedingungen, unter denen der sog. *Bezold*-Effekt auftritt, sensible Impulse im Vagus zu verzeichnen sind, welche als reflexauslösend für den *Bezold*-Effekt angesprochen werden können. Wir haben daher die Aktionsströme des Vagus vor und nach der Injektion von Veratrin und Mistel registriert; vom Veratrin wurden 0,1—0,15 mg und von der Mistel 1—2 mg des nach *Winterfeld* gereinigten, herzwirksamen Stoffes injiziert.

In einer Serie von Versuchen gelang es nun in der Tat, eine praktisch sofort einsetzende, langsam zunehmende Vermehrung der Aktionsimpulse im Vagus zu beobachten, die als reflexauslösende Ursache der Blutdrucksenkung und Bradykardie angesprochen werden kann.

Die Bilder von solchen Versuchen sind allerdings nicht sehr eindrucksvoll, da die Impulse im ganzen Vagus durch die zahlreichen inaktiven Fasern stark kurzgeschlossen, wenn auch durchaus deutlich sind. Wir haben ein Beispiel, das allerdings zudem noch unzulänglich reproduziert ist, bereits abgebildet. Da wir unten die ungleich besseren Ergebnisse von den Herzfasern selbst haben, kann hier eine nochmalige Wiedergabe unterlassen werden¹.

2. Die Aktionsströme des Aortennerven (*Depressor*).

Wie schon erwähnt, sind von allen Kreislaufnerven die Aktionsströme des *Aortennerven* mit die bestbekanntesten (Lit. S. 760). Wir wiederholten

¹ *Amann, Schaefer u. Jarisch: Naturwiss. 1942, 340.*

die Versuche jedoch, um eigene Erfahrungen zu sammeln und den Einfluß des Veratrin zu prüfen. Wir können die Befunde der Literatur

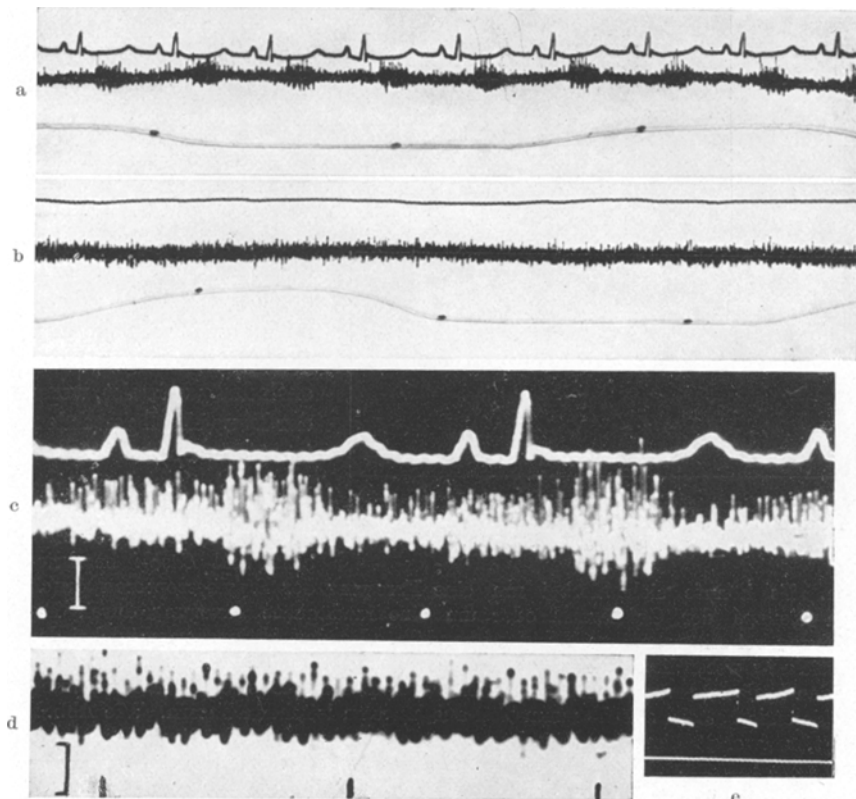


Abb. 1a—e. Aktionsströme des Depressor der Katze, vom Hals abgeleitet, peripherer Stumpf. Mit Zweistrahloszillograph ist darüber das Ekg geschrieben, Ableitung vom Hals und Zwerchfell; P, R und T sind deutlich. Unten die Atmung (Inspiration gibt Ausschlag nach oben) und die Zeit als Punkte auf der Atemkurve in Abständen von 1 Sek. In Abb. e ist eine Ordinatenzeichnung, $27 \mu\text{V}$, für alle Bilder nach Art der Abb. 1a und b gegeben. Zur besseren Reproduzierbarkeit sind die Oszillogramme in Originalgröße auf schwarze Zeichnung umkopiert worden. Abb. c gibt dagegen ein vergrößertes Bild in Originalzeichnung (Lichtfleck auf dunkiem Grund) wieder. a Depressor in Ruhe. b Depressor, 8 Min. nach Herzstillstand. c Vergrößertes Bild, Depressor nach Injektion von 150γ Veratrin. Beachte Impulse auch in der Diastole! Zeit aus der Originalkurve übertragen, in $\frac{1}{4}$ Sek. d wie c, 10 Min. nach Herzstillstand. Blutdruck Null. Eine einzelne Faser reagiert noch. Zeit in $\frac{1}{4}$ Sek. e $27 \mu\text{V}$, nur für a und b. Empfindlichkeit für c und d in $15 \mu\text{V}$ links unten in den Bildern selbst. 15. 10. 42.

bestätigen; es findet sich eine Entladung, die mit dem Beginn der Austreibungszeit scharf einsetzt, und zwar gleich mit fast maximaler Amplitude ohne deutliches Inkrement. Sie läßt etwas weniger scharf weit vor dem Ende der T-Zacke, also auch wohl vor dem Ende der mechanischen Systole, nach, auch dann, wenn die Entladung insgesamt groß ist und auch in der Diastole andauert (Abb. 1a). Typische dikrote

Bilder sahen wir bei beiden Tieren, die wir zu diesem Zweck anschauten, nicht. Nach Veratrin kann es überraschenderweise auch zu einer Entladung in der Diastole kommen, die aber einem bekannten hämodynamischen Ereignis (z. B. der Anfüllung) vermutlich nicht parallel geht, soweit das Analogien zu bekannten Messungen dieser hämodynamischen Ereignisse zu sagen gestatten¹. Die diastolische Entladung beginnt vielmehr nach Ende von T mit Inkrement, erreicht eine gewisse plateau-förmige Maximaltätigkeit schon kurz vor der P-Zacke und sinkt nach ihr, etwa zu Beginn der R-Zacke, wieder ab; so jedenfalls in unseren Bildern, in anderen Fällen mag das durchaus anders sein (Abb. 1c).

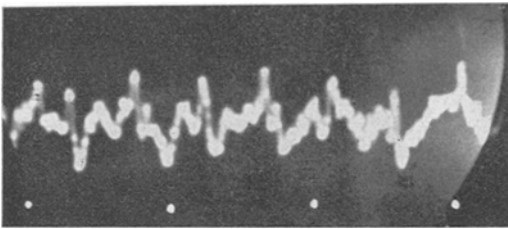


Abb. 2. Aktionsströme des Depressor der Katze nach Herzstillstand (wahrscheinlich dieselben Impulse wie Abb. 1d); Zeit in $\frac{1}{50}$ Sek. 15. 10. 42.

ben. Es könnte sich hierbei um eine Erregung der Pressoreceptoren durch den Kollaps der Gefäßwand oder um eine inadäquate Erregung durch Erstickung bei stillstehendem Kreislauf handeln. Da das Aktionsstrombild bei der Erstickung wesentlich anders aussieht als das normale, glauben wir, daß in beiden Fällen ganz verschiedene Systeme ansprechen. Das bei der Erstickung reagierende besteht offenbar zum Teil aus langsam leitenden Fasern. Wie Abb. 2 zeigt, antwortet hier eine Einzelfaser mit einem ganz regelmäßigen Rhythmus von etwa 110/Sek. Bei genauer Ausmessung zeigt sich, daß die Intervalle zwischen den Aktionen abwechselnd 8,4 und 9,3 msec lang sind. Es ist daher zu vermuten, daß zwei verschiedene Fasern, fast genau um die halbe Periode gegeneinander phasenverschoben, reagieren, die Frequenz der Einzelfaser also rund 55/Sek. beträgt. Die Impulse selbst sind stark diphasisch, was auf unvollkommene Verletzung bezogen werden mag; sie dauern aber allein im negativen Teil der diphasischen Welle rund 2 msec, sind also merklich länger als die normalen Pressoreceptorenimpulse, die knapp 1 msec lang andauern. Ihre Gleichmäßigkeit wird im übrigen durch Abb. 1d wiedergegeben, die offenbar aus denselben Impulsen (wenn auch etwas anderer Frequenz) besteht wie Abb. 2. Die Frequenz der Abb. 1d beträgt rund 82/Sek. Wahrscheinlich handelt es sich hier also entweder um Chemoreceptoren,

Uns scheint sehr wichtig die Beobachtung, daß der Depressor auch dann noch eine erhebliche und ganz gleichmäßige Dauerentladung aufweist, wenn der Druck Null geworden ist (Abb. 1b).

Diese Dauerentladung wird übrigens in gleicher Form auch schon von *Bergami* und *Sacchi* beschrieben.

¹ Man könnte vielleicht daran denken, daß im Druckminimum des Aortenpulses, das ja in die Diastole fällt, die zusammenschnurrenden Wandelemente der Aorta die eingelagerten druckempfindlichen Receptoren zu erregen vermögen, wenn sie durch Veratrin sensibilisiert sind; daß das Veratrin sensibilisierend wirkt, wird noch gezeigt werden. *Boukaert*, *Heymans* und *Regnier* geben jedenfalls für den Carotissinus an, daß wenn der Druck unter 50 mm fällt, die kollabierende Gefäßwand die in ihr befindlichen sensiblen Endigungen des Carotissinusnerven erregt. Deshalb treten bei niedrigen Drucken wieder depressorisch wirksame Erregungen auf.

deren Aktionsstrombild am Hund uns ähnlich zu sein scheint (*v. Euler* und *Zotterman*), oder um Schmerzfasern, für deren Verlauf allerdings klinisch sonst kein Anhaltspunkt vorläge (*Langley*).

3. Die normalen Impulse der eigentlichen Herznerven.

Um der kurzschließenden Wirkung der vielen inaktiven Fasern im Vagus zu entgehen, leiteten wir in den weiteren Versuchen unmittelbar von den Herzästen des Vagus ab, und zwar, wie bereits erwähnt, wegen ihrer leichteren Zugänglichkeit auf der rechten Seite, wobei die linke Seite zur Kontrolle des Blutdruckeffektes wieder völlig unberührt blieb. Aus der halbschematischen Darstellung der Abb. 3 geht zunächst hervor, daß der Aortennerv auf der rechten Seite an der Wurzel der A. subclavia entspringt (*Muratori*, *Nonidez*, *Watanabe*), weshalb die tieferen Vaguszweige frei von Fasern des Aortennerven sein müssen.

Die Herzäste des Vagus lassen sich in zwei Gruppen teilen: die untere Gruppe 1 der Abb. 3 (Nn. cardiales inf.) entspringt von der Höhe der Vena azygos bis etwa 3 cm darüber und zieht, der Trachea seitlich anliegend, gegen den rechten Vorhof; man sieht meist ohne jede Präparation durch die Pleura hindurchscheinend zwei Stämmchen, die gegen den Winkel zwischen Cava und Azygos ziehen; bei der Präparation findet sich dann

meist eine größere Zahl von Ästen und es lassen sich zum mindesten die stärkeren Stämme in mehrere Fäden teilen. Diese Äste lassen sich noch ein Stück weit aus dem Vagusstamme herauschälen; dort wurden sie durchschnitten und angeschlungen, um über die Elektroden gelegt zu werden. Die Gruppe I enthält nach *Nonidez* die zu den Receptorfeldern am Vorhof führenden und für den *Bainbridge*-Reflex in Betracht kommenden Fasern; ferner nach *Jarisch* bei den meisten Tieren die efferente herzhemmende Vagusbahn (vgl. Abb. 1 bei *Jarisch* 1940), schließlich konnten wir auch graue Anteile feststellen, die offenbar dem Sympathicusentstammen, der sich ja über das ganze Herzervengeflecht verteilt.

Eine 2. Gruppe verläßt den Vagusstamm höher oben und erhält Zuzüge aus dem Ganglion stellatum (Nn. cardiales sup.). Diese Äste ziehen, zum Teil der Trachea aufliegend, gegen die hintere Fläche des Aortenbogens und treten dann als „Kammernerven“ auf den Ventrikelabschnitt des Herzens über (Abbildungen bei *Amufriew* und *Jarisch* und *Richter* 1939); sie laufen am Ganglion aorticum supracardiale *Penitschka* vorbei und nehmen nach *Comroe*, zum mindesten beim Hunde, dessen afferente Fasern auf. Sie wurden bei ihrem Austritt aus dem Vagusstamme freigelegt, durchschnitten und über die Elektroden gelegt.

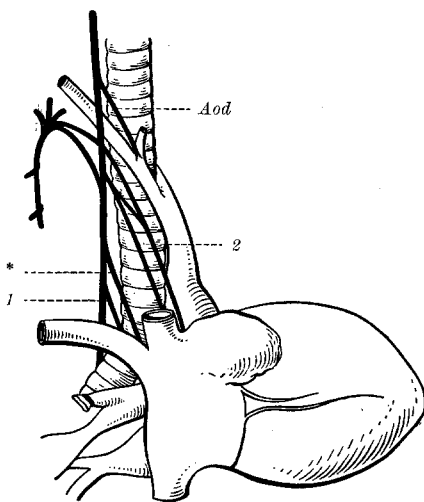


Abb. 3. Schematische Darstellung der Herznerven der Katze auf der rechten Seite (unter Benützung einer Zeichnung von *Amufriew*). Herz nach vorne und links gezogen. Aod rechter Aortennerv, Näheres im Text.

Über den Verlauf der uns interessierenden *Bezold*-Bahn war uns folgendes bekannt. *Jarisch* und *Richter* (1939) gaben auf Grund von Durchschneidungsversuchen an, daß sich die *Bezold*-Fasern im ganzen Fächer der Herznerven, besonders reichlich aber in der Gruppe 2 fänden. Nach einer neuen, eigens für die von uns geplanten Versuche von Prof. *Jarisch* in Innsbruck durchgeführten funktionellen Lokalisierung verlaufen sie jedoch vorwiegend in der Gruppe 1 und zu einem geringeren Anteil bzw. seltener durch eine noch tiefer gelegene, anatomisch noch nicht festgelegte, aber auch schon von *Jarisch* und *Richter* funktionell erschlossene Bahn (auf Abb. 3 nicht eingezeichnet); die Gruppe 2 scheint *Bezold*-Fasern nach den neuen Befunden nur ausnahmsweise zu führen.

Am häufigsten und am schönsten ließen sich Impulse von den oberen Stämmchen der Gruppe 1 (entsprechend * der Abb. 3) ableiten; aber auch noch weiter oben liegende Fasern, die vielleicht schon zur Gruppe 2 gehören, zeigten mehrfach solche Impulse. In den unteren Stämmchen der Gruppe 1 fanden wir niemals sensible Impulse; offenbar handelt es sich um die effektorischen Vagusfasern, die, wie *Jarisch* und *Richter* angaben und sich auch in den neuesten Innsbrucker Versuchen bestätigte, wenigstens bei der Mehrzahl der Katzen hier verlaufen. Auch Sympathicuszweige werden hier beteiligt sein. In der Gruppe 2 fanden wir unter vier Tieren nur einmal afferente Impulse.

Bei der Beobachtung der sensiblen Impulse in den Herznerven selbst fällt zunächst die ungewöhnlich starke Variabilität der Ergebnisse von Versuch zu Versuch auf, ohne daß immer sichere Anhaltspunkte für deren Ursache zu erkennen gewesen wären. Es mag zugegeben werden, daß die Operation an sich (Eröffnung des Thorax) ein so schwerer Eingriff ist, daß ihn nicht alle Tiere gleich gut überstehen. Auch sind die Herzfasern so fein, daß ihre Präparation (Reinigen von anhaftendem Bindegewebe usw.) sie gelegentlich schädigen oder auch ganz zerstören mag. Doch hat man im allgemeinen ein gutes Gefühl dafür, wenn eine Präparation schwierig und daher gefährlich war; dennoch gibt es Versuchszeiten, wo jedes Präparat sofort gelingt und gute Aktionsströme zeigt, während wir zweimal im Sommer (März und Juli) erleben mußten, daß mehrere Tiere nacheinander „versagten“, d. h. keine Aktionsströme gaben. Uns fiel auf, daß es sich um kalte Tage handelte, an denen nicht geheizt war und die Raumtemperatur auch durch elektrische Sonnen nur mäßig warm gehalten werden konnte. Da uns eine temperaturkonstante Anlage für das Tier mit seinen umfangreichen Beobachtungsapparaturen nicht zur Verfügung stand, war mit einer raschen Auskühlung des Tieres zu rechnen. Leider zu spät und daher unvollständig vorgenommene Temperaturkontrollen der Tiere zeigten denn auch ziemlich tiefe Rectaltemperaturen bei einigen „Versagern“, etwa 32° C und darunter. Doch müssen diese Zusammenhänge noch genauer erforscht werden.

Doch auch bei denjenigen Tieren, die gute Impulse zeigten, fand sich eine starke Variabilität in der Art, d. h. der zeitlichen Anordnung, der Impulsaussendung. Wir wollen deren allgemeines Aussehen zunächst ohne Rücksicht auf den Mechanismus der Auslösung und den biologischen Zustand der Tiere beschreiben.

a) Zunächst findet sich gelegentlich in den Fasern fast völlige Ruhe; eine Injektion Veratrin hingegen bringt eine starke Entladung¹ zuwege, die kontinuierlich ist und unten beschrieben werden soll. Die Faser konnte also zwar grundsätzlich tätig sein; sie war es nur nicht im Moment der Aufnahme.

¹ Unter „Entladung“ verstehen wir die Aussendung sensibler Aktionsströme aus den Endorganen.

b) Häufiger findet sich zu Beginn des Versuchs eine mäßig starke Dauerentladung, ohne irgendeine deutliche Rhythmik (Abb. 10). Solche Fälle pflegen jedoch im Laufe des Versuchs nicht selten in die dritte Form überzugehen, die pulssynchrone Entladung, wobei sich eine länger-dauernde Anoxämie (durch Stickstoffatmung) mehrfach als besonders geeignet erwiesen hat, aus einer schwachen Dauerentladung eine deutliche pulssynchrone Entladung zu machen.

c) Der häufigste Fall, etwa 50% aller einwandfreien Versuche, ist die Aussendung pulssynchroner Aktionsströme, wobei also einige Tiere diese Aktionsströme erst im Lauf des Versuchs zeigten. Diese pulssynchronen Entladungen haben nun wiederum ein recht verschiedenartiges Aussehen (Abb. 4). Es gibt meistens zwei getrennte Salven von Aktionsströmen, von denen die erste mit der Systole des Vorhofs einsetzt und mit dem Beginn von R des Ekg wieder aufhört (Abb. 4a). Die Entladung ist also ein recht getreues Spiegelbild des Vorhofdrucks, wie er von *Straub* registriert wurde. Es folgt danach eine der Kammer-systole synchrone Entladung; ob diese freilich nicht ebenfalls auf Druckänderungen im Vorhof zu beziehen ist oder doch einer Sensibilität der Kammern zugeschrieben werden muß, ist schwierig zu entscheiden und soll unten im Zusammenhang erörtert werden. Tatsache ist, daß der zweite Teil der Entladung schon mit dem Beginn der Kammer-systole, nicht etwa (wie beim Depressor ohne Veratrin) mit dem Beginn der Austreibungszeit einsetzt und häufig mit dem Ende der Systole (d. h. mit dem Ende von T des Ekg) endet. Es gibt allerdings auch Kurven, in denen die Vorhofsentladung sehr klein, die der Kammer-systole relativ stark ist und die T-Zacke merklich überdauert (Abb. 4b). Schließlich gibt es bei fast fehlender Vorhofsentladung eine starke Entladung zu Beginn der Systole, die fast schon mit dem Beginn der Austreibungszeit endet, also maximal während des Spannungsanstiegs der Kammer ist (Abb. 4c). Endlich gibt es Bilder, die eine Entladung kontinuierlicher Art mit deutlicher Erhöhung *nur* während der Vorhofsystole zeigen (Abb. 4d). Ihnen schließt sich ein Bild an, wo eine starke Entladung nach Ende der Kammer-systole einsetzt und mit Beginn der Vorhofs-systole wieder endet (Abb. 4e). Besonders zu betonen ist, daß Abb. 4a, b und c trotz ihrer Verschiedenheit vom gleichen Tier stammen.

d) In mehreren Fällen fanden wir eine mit der Inspiration der künstlichen Atmung synchrone Entladung in Nervenästen, die sich anatomisch sicher mit den Fasern 1 der Abb. 3 identifizieren ließen und die sicher zum Herzen zogen (Abb. 5). Wir haben in einem besonders klaren Fall dieser Art die Verzweigung des Nerven in der Peripherie zu verfolgen gesucht, fanden aber nur einen feinen Ast, der etwas lateral gegen die großen Lungenvenen hinzog, dessen Herkunft aus einem Bronchus sich zwar nicht ausschließen läßt, der aber keinerlei Besonderheit zeigt, die auf eine Anastomose zu Lungenerven schließen ließe. Auch die

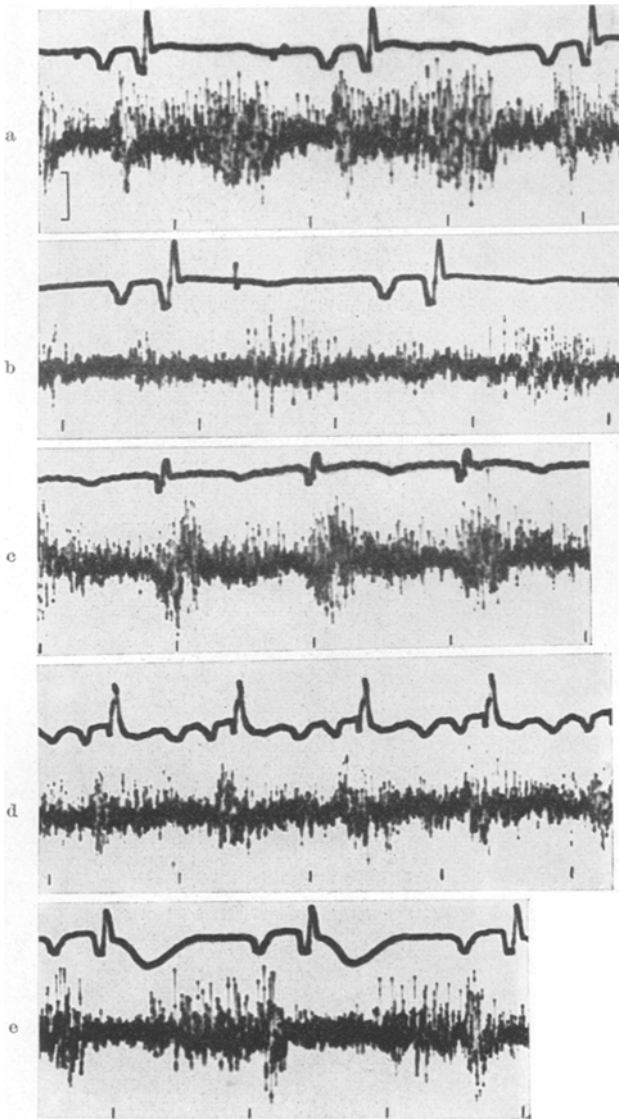


Abb. 4a—e. Verschiedene Typen von Aktionsströmen der feinen Herznerven, Äste 2 der Abb. 3, intrathorakal abgeleitet. Katze. Vergrößerungen, auf schwarze Schrift umkopiert. Zeit in allen Bildern in $\frac{1}{4}$ Sek., Ordinate für alle Bilder in a, links unten: 20 μ V. a Zweitoberste der Fasern Nr. 2 (Abb. 3). Vorhof- und kammersynchroner Rhythmus. 31. 8. 42. b Dasselbe Tier wie a, dieselbe Faser, kurze Zeit nach KCl-Injektion. Entladung spät während der Systole, bis in die Diastole hinein. c Vorwiegend vorhofssynchrone Entladung. 4. 9. 42. Die gleiche Faser wie a, anderes Tier. d Dasselbe Tier wie c, dieselbe Faser, nach längerem Versuch während einer Anoxämie. e Dasselbe Tier wie b, noch etwas später registriert, gleiche Faser, während Anoxämie. Diastolische Entladung.

Physiologie solcher Nerven macht es sehr unwahrscheinlich, daß es sich hier um Lungenfasern handelt, welche den Herzfasern beigemischt sind. Die atemsynchronen Impulse finden sich nämlich nicht regelmäßig und können *im Lauf des Versuchs entstehen und wieder verschwinden!* Durch grobmechanische Verschiebungen der Lunge bei der Atmung sind sie nicht bedingt, da eine konstante Blähung der Lunge konstante Dauerentladungen im Herznerven hervorrief, von einer Frequenz von etwa 40/Sek. in der Einzelfaser von erstaunlicher Regelmäßigkeit. Die Lungenblähung selbst ist also Ursache dieser Impulse, die synchron mit der Inspirationsphase der künstlichen Atmung auftreten (Abb. 5). Doch auch das ist nicht so zu verstehen, als sei diese Blähung selbst der adäquate Reiz, denn auch nach völliger Entfernung der rechten Lunge zeigte in einem typischen Fall die Herzfaser rechts atemsynchrone Impulse, wenn auch nicht mehr so stark wie vorher. Die Lungenblähung wirkt also wohl indirekt auf Rezeptoren in den Kreislauforganen selbst, denn daß eine vereinzelte Faser von der linken Lunge nach rechts in den Vagus übergetreten sei, ist gerade an dieser Stelle ganz unwahrscheinlich, denn wenn es überhaupt Lungenfasern gibt, die von der einen Seite zur anderen hinüberkreuzen (*Schiff, Head, Permann, Braeucker*), dann liegen sie tief hinter dem Herzen, vor den Hauptbronchien und dem Oesophagus, aber nicht vorne bei den Lungenvenen.

Die Frequenz der Impulse ist in der Einzelfaser höher bei stärkerer künstlicher Atmung, d. h. bei stärkerer Dehnung (im Fall der Abb. 5 z. B. durch Steigerung des Atemvolumens Anstieg von 35 auf 43/Sek.). Außerdem sprachen bei hohem

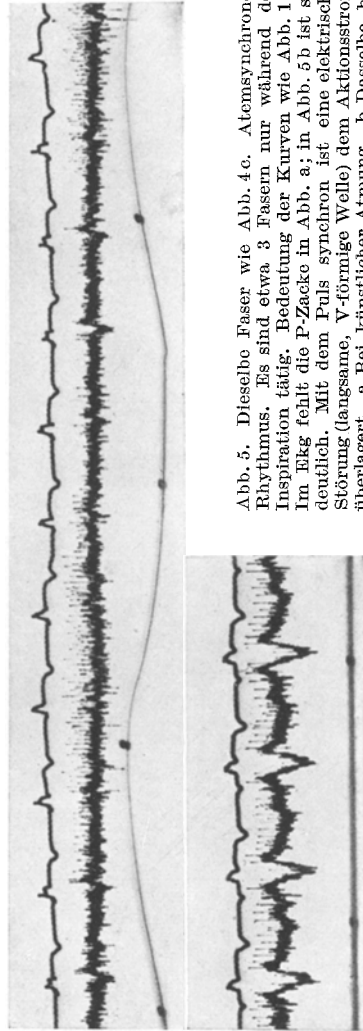


Abb. 5. Dieselbe Faser wie Abb. 4c. Atemsynchroner Rhythmus. Es sind etwa 3 Fasern nur während der Inspiration tätig. Bedeutung der Kurven wie Abb. 1a. Im Ekg fehlt die P-Zacke in Abb. a; in Abb. 5 b ist sie deutlich. Mit dem Puls synchron ist eine elektrische Störung (langsame, V-förmige Welle) dem Aktionsstrom überlagert. a Bei künstlicher Atmung. b Dasselbe, bei stehender Atmung und geblähter Lunge; es reagiert eine Einzelfaser. Aus mechanischen Gründen ist die Störung erheblich verstärkt. 4. 9. 42. Ordinateneichung wie Abb. 1c.

Atemvolumen mehr Fasern an als bei kleinem. Über die Auslösung dieser Impulse ist weiter unten (S. 785) in anderem Zusammenhang zu sprechen.

e) Außer den atemsynchronen Entladungen gibt es gelegentlich Perioden von Entladungen, die in einem noch wesentlich langsameren Rhythmus einsetzen und aufhören. In einem Fall beobachteten wir an einer Einzelfaser eine ganz regelmäßige Folge von einer Frequenz, die am selben Präparat zwischen 10 und 25/Sek. schwankte, und zwar durch Veratrin von der kleinen auf die hohe Frequenz gebracht wurde, mit jeder Injektion ein wenig mehr. Die Entladung hielt anfangs wohl mit der Atmung Schritt; nach Injektion verschwand die Synchronität zur

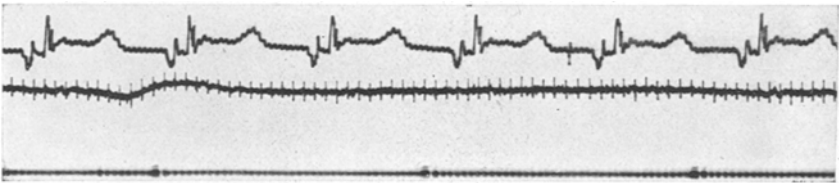


Abb. 6. Einzelfaser aus einer Herzfaser in Tätigkeit. Ausschnitt aus einer längeren, ganz gleichartigen Impulsfolge, Empfindlichkeit gegen Abb. 1e etwas herabgesetzt. Es sind 3 Injektionen von Veratrin vorausgegangen. Atmung nicht geschrieben, Zeit in Sekunden. Ekg durch Wechselstrom etwas gestört, Ableitung Trachea gegen Zwerchfell, große negative P-Zacke. Die im Text erwähnte Periodik von $\frac{1}{2}$ Min. ist naturgemäß wegen der Kürze der registrierten Zeit nicht zu sehen. 19. 8. 42.

Atmung vollkommen und die Periode der Einzelfaser dauerte mit fast konstanter Frequenz etwa 10 Sek. und wiederholte sich recht regelmäßig etwa alle 30 Sek. (Abb. 6). Die Entladungsperiode setzt mit leicht zunehmender Frequenz ein und mit leicht abnehmender Frequenz aus, wobei das Stadium, in dem die Frequenz sich noch ändert, rund 1 Sek. andauert.

4. Beobachtungen an einer einzelnen Faser (Axon).

Die Physiologie der Impulse in den Herznerven erfährt nun durch Beobachtungen wertvolle Ergänzungen, die an einer einzelnen Faser (einem Axon) gemacht wurden. Technisch fielen uns Präparate von Einzelfasern durch Zufall auf die von *Adrian* beschriebene Weise in die Hand: beim Präparieren der feinen Herznerven gewinnt man nicht selten Äste, in denen nur noch eine einzige Faser funktionstüchtig geblieben ist. Daß es sich um eine einzelne Faser handelt, wird aus den beiden bekannten Kriterien geschlossen: absolute Regelmäßigkeit der Impulsfolge und vollkommen gleiche Höhe der fraglichen Impulse. — Daneben gelang es häufig, Präparate zu finden, in denen zwar mehrere Fasern arbeiten, doch deren einzelne Aktionsströme so weit voneinander getrennt sind, daß an der Form und Dauer der Impulse erkannt werden kann, daß es sich um die Aktion einer einzelnen Faser handelt.

In Abb. 7 sind zunächst einige Aktionsströme bei schneller Zeitschreibung wiedergegeben, die mit *Sicherheit* jeweils einen einzelnen Im-

puls einer einzelnen Faser, also den nervösen Elementarvorgang, darstellen. Die Impulse aus den Herznerven erweisen sich als sehr schnell; ihre Gesamtdauer ist in der Regel kürzer als 1,5 msec, oft (wie in Abb. 7a) nur etwa 0,9 msec. Die Anstiegszeit beträgt von der Gesamtdauer knapp $\frac{1}{3}$ und schwankt demnach zwischen 0,25 und 0,5 msec. Eine so kurze Anstiegszeit und Gesamtdauer besitzen nur ziemlich schnelle und dicke markhaltige Fasern. Die beobachteten Impulse in den Herznerven sind daher den sog. A-Fasern zuzurechnen, deren Leitungsgeschwindigkeit in anderen Säugernerven erfahrungsgemäß zwischen 100 und 40 m/Sek. schwankt¹.

Es muß hierbei interessieren, die Art der Impulse in anderen Nerven des Kreislaufs und der Atmung zu kennen. Wir haben, zur Bestätigung der Befunde in der Literatur, von einigen derartigen Nerven Aktionsströme einzelner Fasern aufgenommen. Die sensiblen Lungenfasern, der Depressor und die motorischen Impulse im Phrenicus zeigen praktisch gleichartige Impulsformen wie die Herznerven. Im Bauchast des Vagus fanden wir eine etwas abweichende, stark diphasische Form eines Aktionsstroms, die an das Bild des Depressors aus Abb. 2b erinnert. Es ist übrigens fraglich, ob an dem ziemlich dicken Vagusstamm C-Impulse überhaupt noch registrierbar gewesen wären, sodaß dieses Bild in Abb. 7 nicht als der typische Vertreter der Bauchvagusimpulse schlechweg, sondern nur als deren schnellster Aktionsstrom mit größter Amplitude betrachtet werden kann. Es ergibt sich aus

¹ Wir bestätigen damit die gleichlautenden Vermutungen von *Heimbecker*.

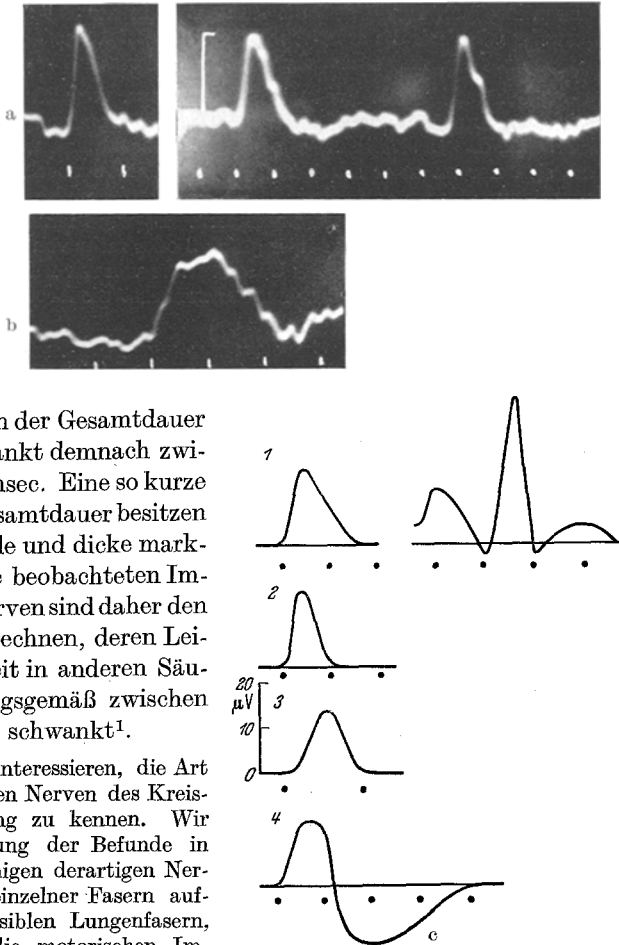


Abb. 7a—c. Originale und Nachzeichnungen von Aktionsströmen einzelner Nervenfasern verschiedener Nerven, mit schneller Zeitschreibung aufgenommen. Zeit in allen Bildern in 1 msec unter den Kurven. a Links ein Aktionsstrom einer sensiblen Herzfaser, rechts 2 Ströme derselben Faser, in etwa 6 msec Abstand einander folgend (also mit etwa 160/Sek. reagierend!). Die kleinen Verzitterungen der Kurve sind durch den unvermeidlichen Störspiegel des Verstärkers bedingt; sie liegen in der Größenordnung von etwa 8 μ V. Ordinate für beide Bilder rechts in 32 μ V. b Langsamerer Aktionsstrom derselben Faser wie Abb. a links. c Mehrere Aktionsströme anderer Nerven. 1 Zwei Beispiele von sensiblen Lungenfasern des Vagus. 2 Phrenicus, motorische Faser. 3 Depressor, sensible Faser. 4 Sensible Faser des Bauchvagus. Ordinate für alle 4 Bilder bei 3.

diesen Beobachtungen, daß *die Herznerven in der Tat im wesentlichen die gleichen Impulse leiten wie die sonstigen bekannten sensiblen und motorischen Kreislauf- und Atmungsnerven, und zwar schnelle, sog. A-Fasern.*

Unter bestimmten Bedingungen allerdings, vor allem nach Schädigungen (Erstickung, Anoxämie), erscheinen längerwellige Impulse nach Art der Abb. 7b. Der Einwand, daß es sich dabei um mehrere schlecht synchronisierte Impulse handle, die sich nur zu einer scheinbar breiteren Kurve überlagern, ist schwer ganz zu entkräften. Gegen den Einwand spricht, daß Impulse dieser Art so gut wie nie am ganz unbehandelten Tier auftreten. Es wäre ferner sehr merkwürdig, wenn bei der Spärlichkeit der Impulse gleich 3 oder mehr von ihnen fast zu gleicher Zeit ablaufen sollten, denn aus der Überlagerung von nur 2 Impulsen ist das Bild nicht zu rekonstruieren. Wir stellen daher zunächst die Arbeitshypothese auf, daß wir

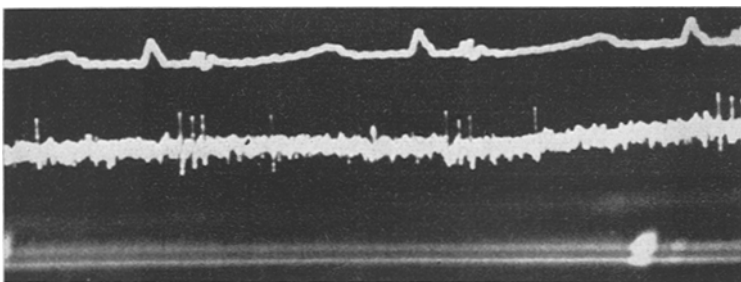


Abb. 8. Aktionsstrom einer einzigen Faser eines sensiblen Herznerven (oberste der Fasern 2, Abb. 3). Im Ekg ist die große Zacke P, QRS ist klein und dreiphasisch, T deutlich, positiv. Zeit unten 1 Sek. Die Amplitude der Impulse beträgt etwa 20 μ V. 22. 10. 42.

in diesen, am geschädigten Herzen wahrnehmbaren Impulsen in der Tat die Tätigkeit langsamerer Fasern fassen, die vermutlich der B-Gruppe angehören (Gesamtdauer 2—3 msec).

Abgesehen von der Feinstruktur der Impulse bietet das Verhalten der Rhythmik bei der Einzelfaser einige sehr wichtige Anhaltspunkte. Einige einschlägige Befunde wurden oben schon erörtert. Hier bleibt uns vor allem eine Versuchsserie, die uns ein besonders gut gelungenes Präparat zufällig in die Hand spielte und die wir wegen ihrer großen theoretischen Bedeutung eingehend schildern. Eine der Fasern 2 aus Abb. 3, und zwar die oberste, zeigte ein Bild, das in Abb. 8 zunächst vergrößert wiedergegeben wird: 2—3 Impulse von absoluter Regelmäßigkeit und Gleichheit während der Vorhofsystole, 1—2 ganz gleichartige Impulse während der Kammersystole. Von einem atemsynchronen Rhythmus ist zunächst nichts zu erkennen. 15 Sek. nach einer Injektion von 0,1 mg Veratrin hat sich an demselben Präparat ein sehr frequenter, atemsynchroner Rhythmus eingestellt (Abb. 9), dessen Frequenz zugleich auch mit dem Pulsschlag schwankt und während der Vorhofsystole deutlich frequenter wird. Doch ist auch jetzt noch deutlich zu erkennen, daß nur *eine* Faser reagiert und die erhöhte Frequenz nicht etwa durch Interpolation einer zweiten Faser in den Rhythmus der ersten zustande

kommt. Die mittlere Frequenz beträgt rund 53/Sek. Etwa 1 Min. später, 78 Sek. nach der Injektion, ist eine kontinuierliche Entladung mit der Frequenz 100/Sek. aufgetreten, die auch in tiefster Expiration nicht mehr abbricht. In allen 3 Fällen läßt das Aussehen der Entladung so gut wie sicher darauf schließen, daß nur eine einzige Faser reagiert hat. Wir entnehmen dem Versuch also, daß durch Veratrin die Faser empfindlicher gemacht wird, mit höherer Frequenz antwortet und aus dem puls-synchronen Rhythmus über den atemsynchronen in die Dauerentladung

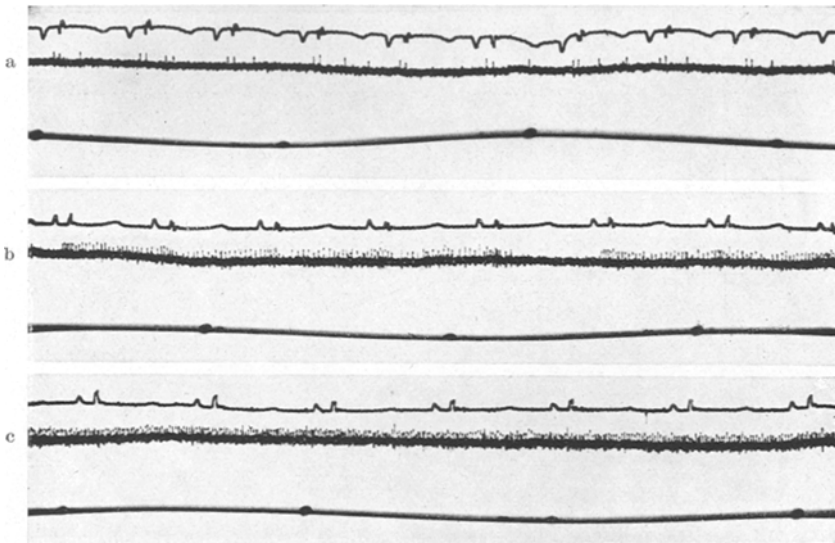


Abb. 9a—c. Drei verschiedene Rhythmen einer und derselben Einzelfaser eines sensiblen Herznerven, dasselbe Präparat wie Abb. 8. a Faser zu Beginn des Versuchs. Im Ekg ist P groß und geht nach unten, QRS ist ziemlich klein. Zwei Impulse liegen in der Vorhofssystole. Blutdruck 80 mm Hg. b Dieselbe Faser, 15 Sek. nach Injektion von 100 γ Veratrin. Es ist ein atemsynchroner Rhythmus entstanden; Pause bei tiefster Expiration. Im Ekg geht P jetzt nach oben (aus unbekanntten Gründen). Blutdruck 60 mm Hg. c Dieselbe Faser, 78 Sek. nach der gleichen Veratrininjektion wie bei b. Dauerentladung hoher Frequenz. Blutdruck 65 mm Hg. 22. 10. 42.

übergehen kann (Abb. 9). Diese drei verschiedenen Arten der Entladung können also grundsätzlich vom gleichen Receptorenapparat stammen; wie dieser reagiert, das ist eine Frage der Schwelle und der Reizintensität. Der Versuch war übrigens auch mit Kalium reproduzierbar; ein zweites Tier zeigte auf Veratrin den Übergang von einem atemsynchronen Rhythmus in eine langdauernde Entladung (Tier der Abb. 6).

Zum Beweis führen wir noch einen anderen Versuch an, bei dem eine der Kammersystole synchrone Entladung von jeweils 5—6 Impulsen bei der Inspiration in eine atemsynchrone Entladung übergang. Wir haben also die Ursache für die spezifische Rhythmik der Herznerven in erster Linie in dem Reizmechanismus der Receptoren zu suchen, nicht in einer Spezifität der Receptoren selbst.

5. Der Bezold-Effekt.

Wir kommen nun zur Besprechung unseres anfänglichen Versuchszieles, nämlich der Suche nach Impulsen in der afferenten Bahn des *Bezold*-Effektes. In Abb. 10 ist ein Versuch wiedergegeben, bei dem in Ruhe am unbeeinflussten Präparat eine mäßig starke Entladung bestand, praktisch unabhängig vom Pulsschlag und nur in der Inspirationsphase deutlich an Frequenz zunehmend. Nach Veratrin bemerkt man, kaum daß der Blutdruck abzusinken beginnt, eine erhebliche Steigerung von Frequenz und Amplitude der Entladungen, die im Laufe der Zeit merklich zurückgeht und schon im Tiefpunkt des Blutdrucks bereits deutlich schwächer geworden ist. Die Abb. 11 bringt ein Beispiel einer besonders

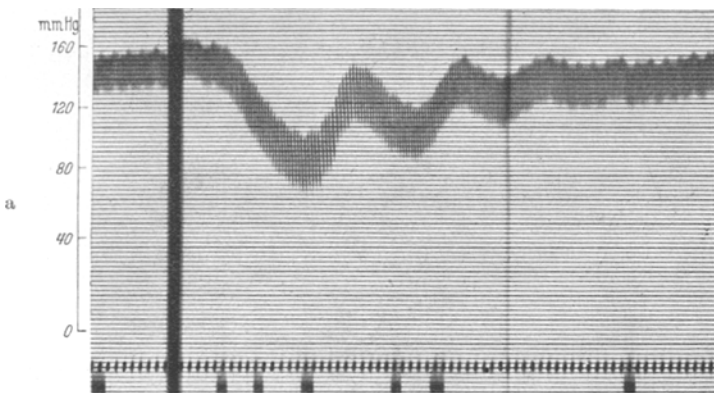


Abb. 10a. *Bezold*-Effekt. a Blutdruckkurve während des Versuchs. Beim dicken Strich Injektion von 100 μ Veratrin. Unten Zeit in Sekunden, darunter Markierung der Momente, zu denen Aktionsstrom und Ekg bei schnellerer Zeitschreibung mit dem bekannten Verfahren aufgenommen werden. Die Länge des Striches gibt die Länge dieser Bilder an, die aber in der Reproduktion fast alle etwas beschnitten sind. Die Bilder sind als Abb. b—f teilweise reproduziert.

starken Veratrinwirkung von einem anderen Tier. Die vorher pulssynchrone Entladung ist, wie es scheint, in einer starken, kontinuierlichen Dauerentladung untergegangen; allerdings erkennt man bei genauem Zusehen ein geringes Anschwellen der Impulse während der Kammerystole.

Es muß bemerkt werden, daß die Stärke der Impulsvermehrung nicht immer der Stärke der Blutdruck- und Frequenzänderungen des Herzens parallel gingen. Das erklärt sich jedoch leicht aus der im Innsbrucker Institut festgestellten Tatsache, daß der *Bezold*-Effekt nicht immer in dem gleichen Nervenstämmchen und mit gleicher Stärke zum Zentrum geleitet wird und daß in unseren Versuchen ja der rechte Vagus durchschnitten war, dessen effektorische Fasern immer stärker den Puls verlangsamen als die linken.

Grundsätzlich gleiche Bilder fanden wir auch bei der Mistel (Abb. 12), doch haben wir hier nur zwei Versuche zur Verfügung. In diesen beiden Versuchen war auffällig, daß die Stärke der Impulsaussendung nicht annähernd das Ausmaß annahm, das uns aus den Veratrinversuchen

gelaufiq war. Allerdings muß betont werden, daß wir abweichend von dem üblichen Vorgehen der Schule *Jarischs* die gesamte Mistelmenge, die dazu noch sehr hoch bemessen war, auf einmal injizierten. Es kam

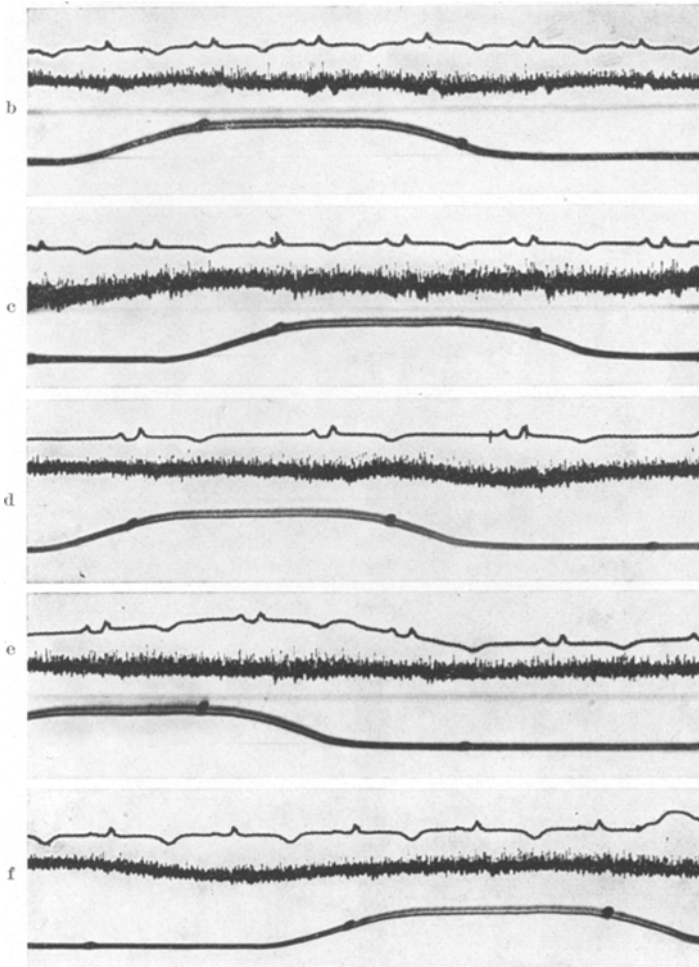


Abb. 10b—f. *Bezold*-Effekt. Ekg und Aktionsstrom, wie bisher, vor der Injektion (1. Marke der Abb. 10a). c Sofort nach Injektion (2. Marke). d Während der 4. Marke der Abb. 10a. e Während der 6. Marke. f Während der 7. Marke. 23. 10. 42.

daher am Herzen sehr rasch zu der von *Henze* und *Ludwig* beschriebenen Störung der Erregungsleitung. In diesem Stadium fällt uns auf, daß sich den üblichen Impulsen der Herznerven sehr viel niedriger gespannte Wellen zu überlagern scheinen, welche die Nulllinie des Verstärkers wie zerhackt erscheinen lassen (Abb. 12). Es ist wahrscheinlich, daß es sich

hier um Impulse in dünnen, langsam leitenden Fasern handelt, die bekanntlich auch immer eine geringe Aktionsspannung aufweisen. Nach Analogie wohlbekannter Nerven dürfte es sich hierbei vermutlich um Schmerzimpulse handeln. Gegenüber dem Veratrin scheint deutlich, daß

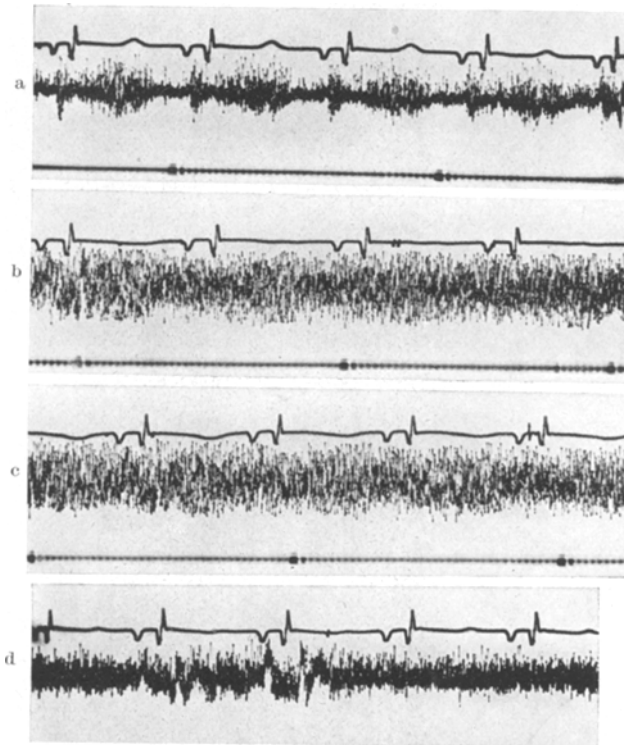


Abb. 11a—d. *Bezold*-Effekt; starke Wirkung am Aktionsstrom bei geringer Bradykardie. Zweitoberste der Fasern 2 in Abb. 3. a Zustand in Ruhe. b 15 Sek. nach einer Injektion von 150 γ Veratrin. c 45 Sek. nach Injektion. d Einige Zeit später. Die Veratrinladung ist weitgehend zurückgebildet, die pulssynchrone Tätigkeit aber nicht wieder aufgetreten. Im Ekg sind mehrfach durch Veratrin ausgelöste Spontanzuckungen der Brustmuskeln durch deren Aktionsstrom mitregistriert. Die Atmung ist nicht verzeichnet. 31. 8. 42.

es bei der Mistel nie zu einer so starken Sensibilisierung der Receptoren gegen die adäquaten Reize kommt.

Was nun die Bedeutung dieser Befunde anlangt, so müssen wir nach den Arbeiten von *Jarisch* und seinen Mitarbeitern über den *Bezold*-Effekt folgende Tatsachen als gesichert annehmen: *Die Blutdrucksenkung nach Veratrin oder Mistel ist reflektorisch*, denn sie erlischt bei Blockierung der Vagi am Halse; *die Erregung kommt nicht aus der Lunge*, weil der Effekt unverändert auftritt, wenn man die Lungenerven durchschneidet, den Lungenhilus als Ganzen abquetscht oder die Lunge vollständig entfernt;

ferner weil sich der Effekt durch Injektion von Mistel oder Veratrin in die zirkulatorisch ausgeschaltete, aber innerviert gebliebene Lunge nicht auslösen läßt; die Erregung stammt aus dem Herzen, denn der Effekt kommt nicht mehr zustande, wenn man die Herznerven durchschneidet oder ein Anaestheticum in den Herzbeutel spritzt, das die Nerven subepikardial blockiert. Funktionelle Lokalisierungsversuche lehrten, daß die Reflexbahn, wenigstens bei der Mehrzahl der Tiere, zum größeren Teil durch die Vagusäste der Gruppe 1 ziehen muß. Gerade in Nerven dieser Gruppe fanden wir aber nach der Injektion von Veratrin und Mistel starke, den Kreislaufreaktionen parallel verlaufende Impulse eigener Art! Damit ist der Schluß unabweisbar, daß jene Impulse den Erregungen in der afferenten Bahn des Bezold-Effektes entsprechen. Die Auffindung der Aktionsströme an der erwarteten Stelle hat in der Beweiskette für den von Bezold 1867 intuitiv erschlossenen, von Jarisch 1937 wieder aufgefundenen und analysierten kardiovaskulären und kardio-kardialen Reflex den Schlußstein gesetzt. Da der auf das Herz wirkende Teil des Reflexes auch sensibel aus dem Herzen ausgelöst wird, können wir ihn als den *proprioceptiven Reflex des Herzens* bezeichnen.

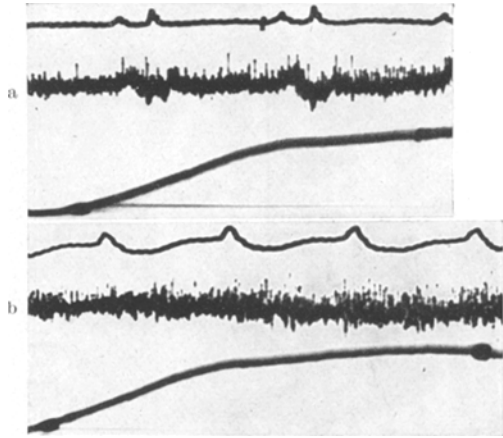


Abb. 12a—b. Mistelwirkung. Ableitung der Aktionsströme von der obersten der Herzfasern 2 in Abb. 3. a Faser in Ruhe, während der Inspiration aufgenommen. b Nach langsamer Injektion von 3,3 mg Mistel. Der Blutdruck ist auf 50 mm Hg gesunken, das Ekg zeigt Schenkelblock. Aufnahme zur gleichen Atemphase wie a, wie die Atemkurve zeigt. 23. 10. 42.

6. Befunde bei pathologischem Herzschlag.

Wir verfügen noch über einige Befunde von Herzen, die Leitungs- oder Rhythmusstörungen aufweisen. So haben wir zunächst an einem Tier in bekannter Weise durch überstarke Induktorreize Vorhofflimmern ausgelöst, welches den Reiz als Nachflimmern längere Zeit überdauerte (Abb. 13a). Bei den nun auftretenden automatischen Kammerrhythmen findet sich synchron mit der Kammersystole eine starke Impulsentladung in den Herznerven. Die Perioden zwischen diesen Entladungen sind fast impulsfrei. Die Kammer ging darauf spontan in ein typisches Kammerflattern über, das eine starke kontinuierliche Entladung in den Herznerven zur Folge hat (Abb. 13b). In dem Augenblick, wo der Kammer Schlag wieder normal wird (Abb. 13c), macht diese kontinuierliche

Entladung fast schlagartig einer mäßig großen pulssynchronen Entladung Platz, die sich bei einigen Extrasystolen am Ende von Abb. 13c etwas

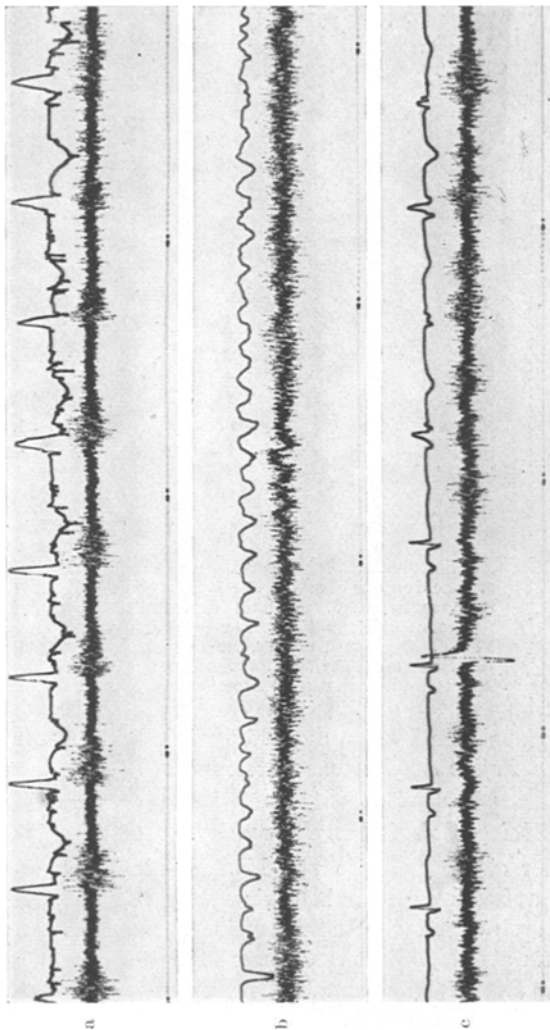


Abb. 13a—c. Aktionsströme der obersten Herzfaser bei pathologischem Herzschlag. a Elektrisch ausgelöstes Vorhofstimulieren mit Kammerautomate, b Übergang in Kammerflattern, c Wiedertritt des normalen Herzschlags. Die Atmung ist nicht mitverzeichnet. 31. 8. 42.

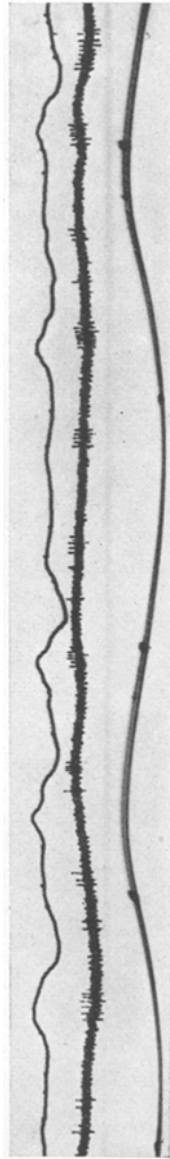


Abb. 14. Tätigkeit einer einzelnen Faser bei Kammerwühlen, ausgeleitet durch 2 com einer 2%igen KCl-Lösung. 22. 10. 42.

verstärkt. Ähnliche Bilder sahen wir bei Coronarunterbindung. Daß auch bei einem ganz irregulären Kammer-Ekg recht regelmäßige Impuls-

folgen im einzelnen Axon auftreten können, zeigt Abb. 14. Man hat den Eindruck, als sei dieses Bild dadurch zustande gekommen, daß ein unmerklicher, doch relativ rhythmischer Vorhofsschlag im Ekg sich nicht abbilde, jedoch diese Impulse auslöse, zumal gerade bei diesem Tier vorher (Abb. 8 und 9) auch das normale Herz vorwiegend während der Vorhofssystole Impulse ausgelöst hatte.

Es ist natürlich die Frage, ob die Impulse der Abb. 13 ebenfalls aus Rezeptoren des Vorhofs oder der Venen stammen. Der Vergleich von Abb. 13b und c läßt zunächst daran denken, daß die während des Kammerflatterns notwendig eintretende venöse Stauung die Impulse ausgelöst habe, die dann auch in dem Augenblick verschwinden, wo das Herz wieder normal schlägt und also auch normal fördert. Ein Blick auf Abb. 13a hingegen läßt es doch als überaus wahrscheinlich erscheinen, daß die registrierten Impulse aus der Kammer stammen. Eine Änderung der Blutfüllung in den flimmernden Vorhöfen von dem Ausmaß, wie es die Impulse voraussetzen, ist lediglich als Rückwirkung des Kammer-schlages nicht zu erwarten; und wenn es eine solche Rückwirkung wäre, so müßte sie doch mit der Atmung erheblich schwanken, was ebenfalls nicht zutrifft. Wir sind daher der Meinung, daß die Impulse der Abb. 13a, und wahrscheinlich auch die von Abb. 13b und c, aus der Kammer selbst stammen und daher die Anomalie des Kammer-schlages gleichsam unmittelbar abbilden und ins Zentrum melden.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß sich abnorme Kontraktionsformen im Aktionsstrombild der Herznerven sehr wohl bemerkbar machen. Es ist natürlich denkbar, daß ein einmal pathologisch gewordener Herzschlag auf diese Weise sensibel-reflektorisch eine Vagotonie auslöst, die nach Art eines Circulus vitiosus wirksam werden kann.

Wir sagten oben schon, daß auch am stillstehenden Herzen im Depressor Aktionsströme kontinuierlicher Art nachweisbar sind. Auch die Herznerven selbst zeigen eine solche Entladung immer, die den Herzstillstand oft mehr als 10 Min. überdauert und allmählich an Intensität abnimmt. Bis also eine völlige Abtötung der Rezeptoren zustande kommt, vergeht relativ lange Zeit. Der Reiz, der bei stillstehendem Herzen auf die Rezeptoren wirkt, kann übrigens sehr wohl die venöse Blutfüllung sein, doch ist zu vermuten, daß auch chemische Faktoren (z. B. die postmortale Kaliausschüttung) eine Rolle spielen.

7. Einige pharmakologische Beobachtungen.

Aus rein theoretischen Gründen ist auch beim *Bezold*-Effekt und bei den Herznerven der K-Ca-Antagonismus interessant. Wir haben nun mehrfach mit Sicherheit festgestellt, daß Injektion von Calcium (z. B. 2 ccm einer 2%igen Lösung) die vorhandenen Impulse sofort vermindert. Dem entspricht, daß sich nach den Beobachtungen im Innsbrucker Institut der *Bezold*-Effekt nach Veratrin sowie nach Mistel durch intravenöse Injektion von 1 ccm 3% CaCl₂ oder Ca-Gluconat vorübergehend aufheben läßt, ebenso wie durch Kälteblockierung des Vagus. Kalium¹ vermehrt die Aktionsströme dagegen, führte allerdings in einem der beiden

¹ 1—2 ccm einer 2%igen Lösung intravenös.

angestellten Versuche rasch zu einer schweren Leitungsstörung des Herzens. In beiden Fällen ist der Effekt zwar deutlich, doch nicht imposant. Man muß allerdings bedenken, daß eine intravenöse Injektion von Kalium nur schwer zu einer erheblichen Steigerung des Kalium in der Umgebung der Herzreceptoren führt, ohne den ganzen Organismus auf das schwerste zu vergiften. Die Versuche sprechen daher in keiner Weise dagegen, daß Kaliumionen etwa eine spezifische Rolle beim

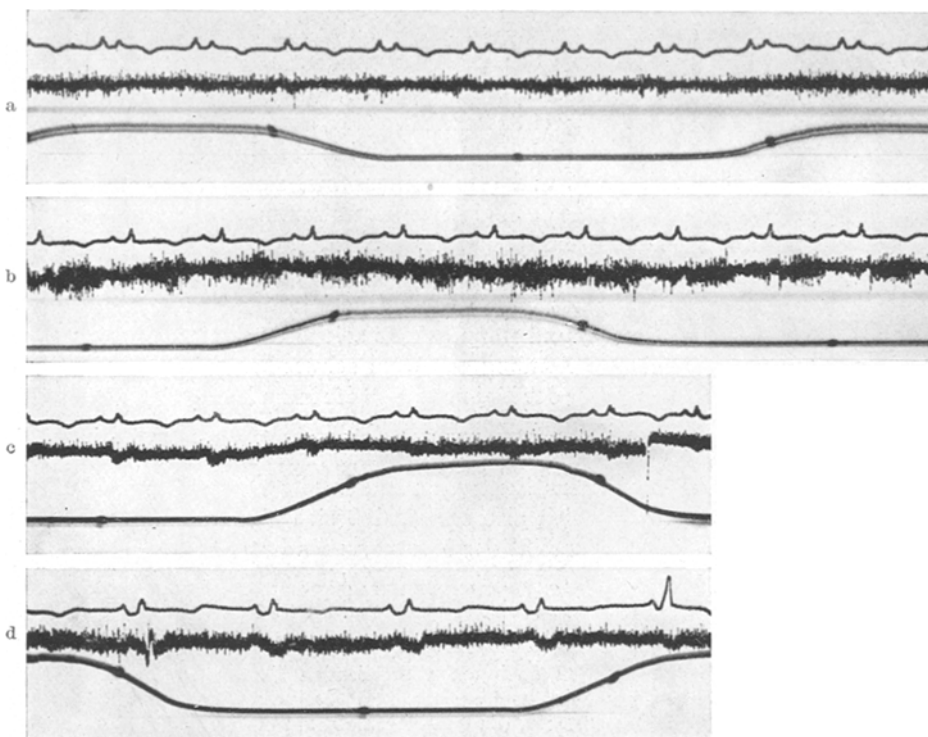


Abb. 15a—d. Versuche über den Mechanismus der Impulsauslösung. Oberste der Herzfasern. a Faser in Ruhe. Blutdruck sehr hoch (über 200 mm Hg). b Dieselbe Faser nach Öffnen einer Anastomose zwischen Jugularis und Carotis und während einer schnellen Injektion von 20 ccm Ringer-Lösung in die Jugularis aufgenommen. c Dieselbe Faser, einige Zeit später, in Ruhe, Blutdruck 160 mm Hg. d Dieselbe Faser kurz darauf, 30 Sek. nach 20 γ Adrenalin; Blutdruck auf 260 mm Hg gestiegen. 23. 10. 42.

Zustandekommen der sensiblen Erregung spielen könnten, so wie das Amann und Jarisch neuerdings vermuten und wie Schaefer (1940) das theoretisch für die Erregung allgemein ausgeführt hat. Auch ist ja von Brown und MacIntosh nachgewiesen, daß Kalium impulsauslösend auch an anderen Receptoren des Kreislaufs (Depressor, Carotissinus usw.) wirkt. Dem entspricht, daß nach Amann und Jarisch sich an der mit Veratrin sensibilisierten Katze der Bezold-Effekt durch Injektion kleiner Mengen von KCl, BaCl₂ und Rubidium sowie durch Entionisierung des Ca. auslösen läßt.

Beim Acetylcholin verfügen wir nicht über hinreichend einwandfreie Versuche, beim Adrenalin über eine Beobachtung, bei welcher eine starke Blutdrucksteigerung mit erheblicher Pulsverlangsamung einherging, zugleich aber die Herznerven deutlich

verstärkte sensible Impulse aussandten (Abb. 15a). In diesen Zusammenhang gehört, daß auch *Jarisch* nach Adrenalin gelegentlich Kreislaufzustände beobachtet hat, die einem *Bezold*-Effekt entsprachen; ähnliche Beobachtungen finden sich versteckt bei *Schaumann* sowie bei *Hartmann*, *Ørskov* und *Rein*¹ und bei *Diebold*. Es ist in diesem Zusammenhang zu bedenken, daß manche scheinbar paradoxen Effekte der Herzpharmakologie durch eine Überlagerung derartiger Reflexmechanismen erklärt werden können, in unserem Fall z. B. die hormonale Acceleranzreizung durch eine reflektorisch ausgelöste Vagotonie mit Bradykardie überkompensiert sein kann. In der ganzen Herzpharmakologie ist jedenfalls der Möglichkeit einer Auslösung reflektorischer Mechanismen *vom Herzen her* kaum Beachtung geschenkt worden; man hat sich immer auf die Reflexe von Aortennerv und Carotissinus beschränkt. Bezüglich des Kollapsproblems der Klinik soll hierauf in einer gesonderten Mitteilung eingegangen werden. Die Rolle von Veratrin und Mistel ist oben erörtert worden. Hier wäre vielleicht anzufügen, daß auch das Aconitin selbst solche *Bezold*-Reflexe auslöst (*Geilenkirchen*) und den *Bezold*-Effekt anderer Substanzen begünstigt (*Amann* und *Jarisch*). Aconitin erhöht dabei auch die Aktionsströme der sensiblen Fasern aus der Lunge, wie *Keller* und *Loeser* fanden. Es scheint daher ähnlich wie Veratrin sensibilisierend zu wirken, während die Mistel nicht sensibilisiert, auch nicht für die Auslösbarkeit eines *Bezold*-Reflexes durch andere Substanzen². Die Nauheimer elektrophysiologischen Befunde decken sich somit hinsichtlich der Unterschiede zwischen Veratrin und Mistel vollständig mit den Kreislaufbeobachtungen der Schule *Jarischs*. Denn auch wir fanden ja, daß nach Veratrin eine enorme Steigerung der Impulse in den Herznerven auftrat, die wir am leichtesten als eine starke Sensibilisierung für den adäquaten Reiz verstehen können. Bei der Mistel liegt anscheinend ein anderes Verhalten vor, denn die Impulse sind nur mäßig gesteigert und man könnte denken, daß Mistel die Receptoren selbst erregt, gegen die adäquaten Erregungen aber nicht empfindlicher macht.

8. Theoretische Betrachtungen.

Wir müssen im Anschluß an die Tatsachen zwei Fragenkomplexe theoretisch aufzuklären versuchen: den Auslösemechanismus der sensiblen Herzimpulse einerseits und ihre Funktion andererseits. Was den Auslösemechanismus anlangt, so ist zunächst der Sitz der Receptoren zu bedenken. Wir sahen unter anderem Bilder, wo zwei der Vorhofs- und der Kammersystole synchrone Entladungssalven vorhanden waren. Es erhebt sich dabei die Frage, ob diese Entladungen tatsächlich auch zwei verschiedenen Receptorenfeldern in Vorhof und Kammer entstammen. Diese Frage wiederum hängt eng mit der anderen zusammen, welches denn der adäquate Reiz für diese Entladung sei.

Wir wollen einige Erwägungen an Hand unserer Ergebnisse anstellen, mit denen das Für und Wider der Möglichkeiten abgeschätzt werden kann. Was spricht zunächst dafür, daß ein Teil der Impulse, und vermutlich der in die Kammersystole hineinfallende, tatsächlich auch der Kammer selbst entstammt? Zunächst hat sich gezeigt, daß die Kammer sensible Endorgane besitzt, zwar nicht in so großer Zahl wie das Gebiet des Vorhofs und der großen Venen, doch immerhin zahlreich genug, als daß

¹ In deren Abb. 6.

² Noch unveröffentlichte Versuche des Innsbrucker Pharmakologischen Instituts.

Impulse aus ihnen der Beobachtung nicht hätten entgehen können (Lit. s. oben). Die Impulsentladung zeigt sodann oft eine auffallende Parallelität mit der Systole der Kammer, was besonders schlagend in Abb. 13 zutage tritt. Der Einsatz der Impulse erfolgt im Augenblick des Mechanogrammbeginns, soweit dieser in bekannter Weise aus dem Ekg abgelesen werden kann¹. Ein hämodynamisches Ereignis am Vorhof würde nicht so früh bereits mit einer *maximalen* Reizung einsetzen können. Auch sonst endet die Entladung meist, wenn auch nicht immer, mit dem Ende von T, also praktisch mit dem Höhepunkt der Systole. Zudem gibt es Entladungen, die *nur* in der Anspannungszeit liegen (Abb. 4c), also in einer Zeit, in der die Veränderungen in der Kammer zwar maximal, im Vorhof dagegen (etwa durch Rückstauung von Blut und Dilatation) minimal sind. Auch gibt es Kurven, bei denen nur die Kammersystole eine Entladung macht, nicht aber die Vorhofssystole (Abb. 4b), obgleich diese doch sonst hämodynamisch für den Vorhof wirksamer ist als die Kammer (*Straub*). Endlich ist auch am stillstehenden Herzen der letzte, langsame, wurmförmige Kammerschlag, der mechanisch kaum noch wirksam ist und mit bloßem Auge kaum noch zu sehen war, von einer recht starken Entladungssalve begleitet, die praktisch nur aus der Kammer stammen kann.

Es sprechen andererseits manche Versuche auch dafür, daß die der Kammersystole synchrone Entladung auch aus Receptoren des Vorhofs stammte. Die Erörterung dieser Versuche setzt allerdings in etwa die Kenntnis des *adäquaten Reizes* dieser Impulse voraus. Wir werden unten die Gründe erörtern, welche die Vorhofsdehnung bzw. Druckerhöhung im Vorhof als adäquaten Reiz der Entladung aus dem Vorhof erscheinen lassen. Nun muß zugegeben werden, daß jede Veränderung der Kammer auch den Vorhof in Mitleidenschaft zieht und umgekehrt: Während der Kammersystole steigt der Vorhofsdruck, zwar langsamer, doch unter Umständen auf fast den gleichen Wert wie in der Vorhofssystole selbst. Es ist daher selbstverständlich, daß durch die Kammersystole dehnungs- oder druckempfindliche Receptoren des Vorhofs miterregt werden können. Das finden wir denn auch in dem Versuch an einer einzelnen Faser, welche auf Vorhofserregung stark, auf die Kammersystole schwach antwortet (Abb. 8). Die Tatsache, daß die Kammersystole nur von *einem* Impuls, die Vorhofssystole aber von dreien gefolgt ist, zeigt, wie die relative Intensität der Impulse in einem vielfaserigen Nervenstamm beschaffen sein müßte, wenn alle Receptoren nur im Vorhof säßen. Daß aber die Kammersystole im Normalfall so sehr viel längere und stärkere Entladungen aussendet als die Vorhofssystole, zeigt gerade in Verbindung mit dem Versuch der Abb. 8, daß Receptoren *nicht nur* im Vorhof vorhanden sein werden und die *kammersynchrone Entladung wenigstens zum Teil auch aus der Kammer selbst stammt!*

¹ Vgl. *Schaefer*: Elektrophysiologie, Bd. 2, S. 118f. Wien 1942.

Daß eine starke Entladung aus dem Vorhof selbst bzw. aus den benachbarten Venengebieten stammt, ist aus anatomischen und klinischen Beobachtungen heraus selbstverständlich. Wir haben nun versucht, den Mechanismus der Auslösung dieser Impulse aufzuklären. Vom arteriellen Blutdruck selbst sind sie ganz offenbar *nicht* abhängig. Weder zeigen die Tiere mit starken Ruheentladungen immer einen besonders hohen Druck, noch läßt sich durch starke Drucksteigerungen (unter Adrenalin z. B.) eine *besonders* starke Entladung hervorrufen. Die oben erwähnte Impulssteigerung durch Adrenalin war recht mäßig im Vergleich zu dem, was am *gleichen* Tier vorher ohne derartige Blutdrucksteigerungen beobachtet wurde (Abb. 15). Gerade dieses Versuchstier zeigte bei etwas sinkendem Blutdruck eine Steigerung der Herzimpulse, allerdings ohne genaue Parallelität. Was jedoch bei diesem Tier, das anfangs nur eine mäßige, kontinuierliche Entladung mit leichter Steigerung in der Inspiration aufwies, zu einer enormen pulssynchronen Entladung führte, das war das Anlegen einer arteriovenösen Anastomose zwischen Carotis und Jugularis und gleichzeitige rapide Injektion von warmer Ringer-Lösung, 20 ccm, in die Jugularis. Beide Maßnahmen führten zwar nur zu einer mäßigen Erhöhung des Venendrucks um etwa 7 mm Wasser, haben aber mit Notwendigkeit das angebotene venöse Blutvolumen erheblich gesteigert und damit eine Art venöse Stauung nachgeahmt (Abb. 15b). Ein zweiter Versuch dieser Art war ebenfalls deutlich, wenn auch nicht so imponant. Zugleich mit der Erhöhung der Impulse stieg die Herzfrequenz an. Wir werden daher die Receptoren der Herznerven im Vorhof als dehnungsempfindlich betrachten können, wie das die anatomischen Untersucher ja nach dem Aussehen der Receptoren auch schon vermutet haben (vgl. S. 757). *Dehnungsempfindlichkeit* ist ja für die dünnen Wände der Vorhöfe und Venen die einzige hämodynamisch erregbare Sinnesqualität. Daß in den starren Röhren der Aorta die gleiche Receptorenanlage *druckempfindlich* wird, ist selbstverständlich. Doch darf nicht übersehen werden, daß jede vermehrte venöse Füllung — *ceteris paribus* — ein erhöhtes Schlagvolumen auch für die Kammer und damit andere Ausgangsbedingungen für deren mechanische Systole bedeutet. Wenn also parallel zu Änderungen von Vorhofsentladungen auch solche der Kammer auftreten, so bedeutet das nicht, daß beide von supraventrikulären Dehnungsempfängern geliefert werden.

Halten wir nämlich an unserer Idee fest, daß die Kammer eigene Receptoren hat, so hilft uns vielleicht die Analogie zwischen Herz- und Skelettmuskel weiter. Anatomisch fand ja *King* recht ähnliche Verhältnisse. Sollten also die Kammerreceptoren nicht auch auf Dehnung und Kontraktion in demselben Sinn ansprechen wie die Receptoren des Muskels, die *Matthews* an der Katze eingehend analysiert hat? Ob freilich auch im Herzen spezifische Organe für Dehnung und Kontraktion anzutreffen sind wie im Muskel, das ist eine noch ungelöste Frage.

Was das zweite Problem, die Funktion der beobachteten Impulse, anlangt, so ist dies nicht unabhängig von der Frage des Auslösemechanismus zu besprechen. Wir werden uns vor allem darauf gefaßt machen müssen, daß wir unter den äußerlich so ähnlichen Entladungen funktionell verschiedene wirksame Systeme finden. Die Tatsache, daß die Entladungen nicht eindeutig vom Blutdruck abhängen, grenzt sie sicher gegen die Depressoren und Pressoreceptoren bekannter Art ab. Ein Reflex, der aber sicher mit unseren Beobachtungen etwas zu tun hat, ist der sog. *Bainbridge*-Reflex, den *Bouckaert* und *Pannier* kürzlich noch einmal eingehend untersuchten (Lit. s. dort): Erhöhung des Venendrucks beschleunigt das Herz. *Jarisch* (1940, 1941) hat daher mit Recht diesen Reflex als ein Gegenstück zum *Bezold*-Effekt aufgefaßt¹. Das eigentümliche ist nun, daß sowohl erhöhter Venendruck als auch Veratrin, sowohl der *Bainbridge*-Reflex als auch der *Bezold*-Effekt mit einer Vermehrung der Herzimpulse einhergehen. Wir halten es für sicher, daß da noch spezifische Receptoren zu ermitteln sind, die wir vorderhand gemeinsam fassen, die aber funktionell auseinanderzuhalten sind. Ein erster Anhalt für diese Spezifität muß unseres Erachtens in der Tatsache gesehen werden, daß *Veratrin eine Dauerentladung macht, niemals aber nur die pulssynchronen Entladungen einfach verstärkt*. Im Gegenteil gehen die pulssynchronen Entladungen im Veratrineffekt nahezu vollkommen unter. Da das Veratrin bekanntermaßen sensibilisiert (z. B. an der motorischen Endplatte; *Eichler*) könnte es sich um erhebliche Empfindlichkeitssteigerung der Receptoren handeln, zumal ja auch die Frequenz des einzelnen Axons unter Veratrin ansteigt.

Dieser Reflexmechanismus, der von den veratrinempfindlichen Receptoren ausgeht, ist, wie *Jarisch* mit Recht hervorhebt, ein Schutzmechanismus, der den gefährdeten Kreislauf auf Ruhebedingungen (das ist Vagotonie) zwangsmäßig umschaltet. Wie weit er klinisch eine Rolle spielt, ist von *Jarisch* zum Teil schon erörtert worden und wird in einer besonderen Mitteilung noch einmal ausführlich dargestellt.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß die von uns beobachteten Impulse vermutlich auch einen Mechanismus darstellen, der bei Rhythmusstörungen des Herzens wirksam wird. Ob das eigenartige subjektive Empfinden, das bei Extrasystolen der Kammer wahrgenommen wird, mit Entladungen nach Art der Abb. 13a etwas zu tun hat, muß dahingestellt bleiben; es ist nicht unwahrscheinlich. Sicherlich aber wird jede veränderte Entladung dieser Art den Vagustonus über die *Bezold*-Fasern steigern und damit die Reizbildung und Reizleitung im Herzen erschweren, d. h. also bei Extrasystolen dämpfend wirken.

Nicht unwichtig scheint uns endlich die Tatsache, daß zumindest der sensible Teil der vagovagalen Herzreflexe von schnellen, sog. A-Fasern

¹ In einem gewissen Gegensatz zum *Bezold*-Effekt steht auch die Funktion der Aortenkörper, die von *Comroe* analysiert wurde: ihre Reizung macht Blutdruckanstieg. Die Impulse im zugehörigen Nerven haben wir aber nicht systematisch untersucht.

mit hoher Leitungsgeschwindigkeit hergestellt wird. Damit wird diesen Reflexen eine Geschwindigkeit ermöglicht, die sie in eine Reihe mit den Eigenreflexen des Muskels stellt und damit erneut die tiefgreifende Parallelität bestätigt, die sich auch sonst zwischen Herz und Muskel hat nachweisen lassen¹.

Eine besondere Rolle kommt den Herzfasern offenbar noch bei der Kopplung von *Kreislauf und Atmung* zu. Wie dem Referat *Wagners* zu entnehmen ist, wirkt die Atmung sehr stark auf die mechanischen Verhältnisse des Lungenkreislaufs und führt unter anderen während der Inspiration zu einer Erhöhung des Strömungswiderstandes. Jede derartige Beeinflussung der Hämodynamik der Lungengefäße aber führt notwendigerweise zu einer Veränderung der Blutfüllung vor dem rechten Herzen. Wenn wir also diese Blutfüllung als Maßstab für die Impulsentladung in den Herznerven ansehen, wie oben erörtert wird, so ist eine atemsynchrone Rhythmik in diesen Nerven ohne weiteres verständlich und als Ausdruck dieser Atemschwankungen des venösen Abflusses im rechten Herzen anzusehen. Wenn nun andererseits diese Impulse reflektorisch den Vagustonus des Herzens regeln, so ist über sie und ihre zentrale Wirksamkeit ein Mechanismus gegeben, der z. B. die *respiratorische Arrhythmie als Reflexphänomen dieser Herznerven* vollständig erklären könnte.

Wir wollen mit dieser Behauptung nicht das Vorhandensein einer zentralen Kopplung zwischen Atmung und Herz leugnen. Die klassischen Versuche von *Traube*, *Wertheimer* und *Meyer*, *Foà* und *Heymans*² beweisen ja wohl, daß auch bei Ausschaltung aller sensiblen Reflexwege Schwankungen der Pulsfrequenz auftreten, die schlechterdings nur zentral, synchron mit der Tätigkeit des Atemzentrums, ausgelöst sein können. Solche Versuche sind am Hund gemacht worden, der bekanntlich eine exzessive respiratorische Arrhythmie aufweist. Uns scheint nun eine Beobachtung von *Weltz* in dieser Frage entscheidend zu sein. *Weltz* findet nämlich, daß unter bestimmten experimentellen Bedingungen sich die respiratorische Arrhythmie auch beim Menschen umkehren läßt, also eine inspiratorische Pulsverlangsamung auftritt; zugleich kehrt sich unter diesen Bedingungen die venöse Füllungsschwankung, die mit der Atmung gekoppelt ist, um. Halten wir unseren Befund, daß es atemsynchrone Impulse aus dem Herzen gibt, dazu, so dürfte der reflektorische Mechanismus der respiratorischen Arrhythmie erwiesen sein. Über die zentrale Kopplung, die nebenher besteht, ist damit nichts gesagt.

Wie wir oben sahen, ging eine pulssynchrone Entladung durch Veratrin in eine atemsynchrone und schließlich in eine Dauerentladung über, wie sie für den *Bezold-Effekt* typisch ist. Diese Faser, die in der Inspiration anspringt, könnte also nur eine inspiratorische Verlangsamung bewirken, da ja der *Bezold-Effekt* die Herzfrequenz herabsetzt. Wir finden nun in der Tat bei jeder ausgiebigen Lungendehnung, z. B. bei

¹ So z. B. für Chronaxie und Katelektrotonus durch *Kahn*: Pflügers Arch. 245, 235 (1941).

² Lit. bei *Tigerstedt*: Physiologie des Kreislaufes Bd. 4, S. 46f. Berlin und Leipzig 1923 und *Heymans*: Erg. Physiol. 28, 292 (1929).

tiefer, anhaltender Inspiration, eine starke Verlangsamung der Herzfrequenz, der nur eine flüchtige Beschleunigung vorhergeht¹. Da wir ja aus dem Herzen zwei Reflexsysteme kennen, die *Bainbridge*- und die *Bezold*-Fasern, werden wir vielleicht annehmen dürfen, daß die erste Reaktion auf den Inspirationszog eine Beschleunigung, die Dauerreaktion aber eine Erregung der Fasern nach Abb. 5 und 9 und damit eine Verlangsamung ist. Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen an den Herznerven sein, hier zwischen *Bainbridge*-Fasern und *Bezold*-Fasern unterscheiden zu lernen².

Die langdauernden Impulsentladungen, deren Periodik länger als die Atmungsperiode ist, lassen daran denken, daß hier ein Reflexmechanismus vorliegt, der die Blutdruckwellen höherer Ordnung (*Traube-Hering*) auslöst. Allerdings gibt *Crone*³ an, diese Wellen seien rein zentralen Ursprungs; sie sind jedenfalls nicht vom Carotissinus gesteuert (*Krüger*⁴).

Zusammenfassung.

1. Die Aktionsströme aus sensiblen Empfängern des Katzenherzens werden mit dem Kathodenstrahloszillographen registriert. Die Ableitung erfolgt teils vom Vagusstamm am Hals, meist jedoch von den feinsten Fasern, die unmittelbar aus dem Herzen kommen, vor ihrer Vereinigung mit dem Vagusstamm. Es werden Ekg, Atmung, Aktionsstrom und Zeit mit Doppelstrahloszillograph und einer Zusatzeinrichtung gleichzeitig auf demselben Film verzeichnet.

2. Am Vagusstamm (Hals) findet sich unter normalen Bedingungen keine deutliche Tätigkeit; etwa vorhandene Impulse aus den Herznerven sind wahrscheinlich durch die zahlreichen inaktiven Fasern so stark kurzgeschlossen, daß eine nicht maximale Tätigkeit derselben unmerklich wird. Nach Veratrin und Mistel findet sich bei sinkendem Blutdruck jedoch eine deutliche kontinuierliche Entladung.

3. Die Aktionsströme des Aortennerven, am Hals abgeleitet, beginnen mit dem Beginn der Austreibungszeit; sie sind pulssynchron. Veratrin bringt Aktionsströme auch während der Diastole hervor. Nach Herzstillstand zeigt sich eine kontinuierliche Tätigkeit, teilweise mit langsameren Aktionsströmen.

4. Die Herznerven selbst zeigen von Tier zu Tier, doch auch im gleichen Versuch sehr wechselnde Bilder. Konstant ist jedoch, daß zwei tief aus dem Vagus abgehende Äste niemals zentripetale Aktionen zeigen; sie sind offenbar rein effektorisch, die anderen offenbar vor-

¹ *Pongs*: Der Einfluß tiefer Atmung auf den Herzrhythmus. Berlin 1923.

² Die Versuche *Schweitzers* (Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschg 1935, 148) widersprechen unserer Deutung nicht; bei allen starken Blutdruckschwankungen muß die Herzfüllung ebenfalls stark verändert werden. So findet *Schweitzer*, daß bei reflektorischer Blutdrucksenkung die Arrhythmie enorm ansteigt, bei Blutdrucksteigerung (beide Male über den Carotissinus ausgelöst) verschwindet.

³ *Crone*: Diss. Marburg 1932.

⁴ *Krüger*: Z. Biol. 94, 135 (1933).

wiegend sensibel. Folgende Rhythmen der Aktionsstromentladung werden beobachtet: Pulssynchrone Rhythmen, mit Salven zur Zeit der Vorhofs- und Kammersystole, deutlich voneinander getrennt; oft ist nur eine der beiden Salven deutlich vorhanden. Die der Kammersystole entsprechende Salve kann zu verschiedenen Zeiten — relativ zum Ekg — liegen. Ferner gibt es schwache kontinuierliche Dauerentladungen und atemsynchrone Entladungen in sicheren Herznerven; die atemsynchronen Impulse des rechten Herznerven bleiben auch nach Entfernung der ganzen rechten Lunge bestehen. Die Impulsfrequenz dieser atemsynchronen Tätigkeit hängt in der Einzelfaser mittelbar vom Dehnungsgrad der Lunge über deren Einfluß auf den Strömungswiderstand ab und stieg z. B. durch verstärkte künstliche Beatmung in einem Fall von 35 auf 42/Sek. Ferner werden langdauernde Perioden von Aktionsströmen in der Einzelfaser beschrieben, die etwa 10 Sek. andauerten und sich alle $\frac{1}{2}$ Min. wiederholten. Die Frequenz in der Einzelfaser betrug 10 bis 25/Sek. Veratrin steigert die Frequenz aller Impulse in der Einzelfaser und die Zahl der reagierenden Fasern.

5. An einzelnen reagierenden Axonen der Herznerven konnte die Form der Aktionsströme ermittelt werden: die Gesamtdauer schwankt zwischen 0,9 und 1,5 msec, die Anstiegszeit beträgt davon rund $\frac{1}{3}$. Es handelt sich bei den sensiblen Herzfasern demnach um sog. A-Fasern mit hoher Leitungsgeschwindigkeit. Impulse einzelner Fasern im Depressor, sensiblen Lungennerven und motorische Impulse im Phrenicus zeigen praktisch die gleichen Zeitwerte, gehören also denselben Faserarten mit ähnlichen Leitungsgeschwindigkeiten an. Sensible Impulse im Bauchvagus waren etwas gedehnter (B-Fasern). Bei Schädigung des Herzens finden sich auch in den Herznerven gedehnte Impulse (Schmerzfasern?).

6. Die Rhythmik eines einzelnen Axons wechselte in einem Versuch zwischen pulssynchronen Entladungen und atemsynchronen Entladungen hin und her. Es wird daher angenommen, daß beide Rhythmen im gleichen Receptor ausgelöst werden können. An der Einzelfaser wurden Frequenzen bis zu 100/Sek. registriert.

7. Nach Veratrin tritt zugleich mit der Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung eine erhebliche Steigerung der Aktionsströme ein; diese werden dabei kontinuierlich, auch wenn sie vorher pulssynchron waren. Die Aktionsströme laufen in denselben Fasern, deren Ausschaltung im Blutdruckversuch auch den *Bezold*-Effekt unterdrückt. Sie werden als der sensible Teil des von *Jarisch* genau studierten und von ihm sog. *Bezold*-Effektes aufgefaßt, die Theorie *Jarischs* von der reflektorischen Natur dieses Effektes somit endgültig bewiesen. Es handelt sich um einen *proprioceptiven Reflex des Herzens*.

8. Nach Injektion von Mistelextrakt findet sich auch eine vermehrte Tätigkeit der Herznerven. Auch scheinen langsame, träge Aktionsströme

(Schmerzpulse?) ausgelöst zu werden. Pathologische Schlagformen des Herzens verändern das Aktionsstrombild der Herznerven. Während des Vorhofflimmerns können Salven von Impulsen auftreten, welche den einzelnen Kammerschlägen synchron sind. Dies wird als Beweis dafür angesehen, daß die in die Zeit der Kammersystole fallenden Impulse wirklich auch aus der Kammer kommen.

9. Calcium vermindert, Kalium steigert die Aktionsströme der Herznerven, Adrenalin steigert auch, doch ist der Effekt klein und steht in keinem Verhältnis zur Blutdrucksteigerung. Es ist anzunehmen, daß Bradykardien häufig, auch nach Adrenalin, reflektorisch durch die Herznerven ausgelöst werden.

10. Nach Herzstillstand findet sich eine mehr als 10 Min. anhaltende Tätigkeit in Depressor und Herznerven.

11. Die Impulsaussendung in den Herznerven hängt nicht vom Blutdruck, wohl aber von der venösen Füllung ab. Die Receptoren werden als dehnungsempfindlich angesprochen. Es wird vermutet, daß zwei spezifische sensible Systeme bestehen und von uns zunächst noch ohne Unterschied abgeleitet werden: Fasern für den *Bezold*-Effekt einerseits (die nach Veratrin stets eine kontinuierliche Entladung zeigen) und Fasern für den *Bainbridge*-Reflex andererseits.

12. Es wird angenommen, daß die respiratorische Arrhythmie reflektorisch ausgelöst wird und der sensible Weg dieses Reflexes über die Herzfasern geht; die von uns nachgewiesenen atemsynchronen Impulse dürften den sensiblen Teil dieses Reflexes darstellen.

Literaturverzeichnis.

- Adrian*: J. of Physiol. **61**, 49 (1926); **79**, 332 (1933). — *Amann* u. *Jarisch*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **201**, 46 (1943). — *Amann, Jarisch* u. *Richter*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **198**, 158 (1941). — *Anufriew*: Z. Anat. **86**, 639 (1928). — *Asher* u. *Barron*: Z. Biol. **96**, 127 (1935). — *Bainbridge*: J. of Physiol. **50**, 65 (1915/16). — *Benzinger*: Handbuch der inneren Medizin, Bd. VI/1, S. 966. 1941. — *Benzinger, Döring* u. *Hornberger*: Luftfahrtmed. **6**, 234 (1942). — *Bergami* e *Sacchi*: Arch. di Fisiol. **35**, 104 (1935/36). — *Boukaert, Heymans* et *Régnier*: Le sinus carotidien. Paris 1933. — *Boukaert* et *Pannier*: Arch. internat. Pharmacodynamie **67**, 464 (1942). — *Braeucker*: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1932**, 322. — *Bronk* and *Ferguson*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 339 (1932). — *Brown* and *MacIntosh*: J. of Physiol. **96**, 10 P (1939). — *de Burgh Daly, Ludány, Todd* and *Verney*: Quart. J. exper. Physiol. **27**, 123 (1937). — *Comroe jr.*: Amer. J. Physiol. **127**, 176 (1939). — *Diebold*: Dtsch. Z. Chir. **248**, 611 (1937). — *Dietrich* u. *Schimert*: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **13**, 131 (1940). — *McDowall*: J. of Physiol. **61**, 131 (1926). — *Ebster*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **145**, 312 (1929); **191**, 19 (1938). — *Ebster* u. *Jarisch*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **145**, 297 (1929). — *Eichler*: Z. Biol. **99**, 243 (1938). — *v. Euler, Liljestrand* u. *Zotterman*: Acta physiol. scand. (Stockh.) **2**, 1 (1941). — *v. Euler* u. *Zotterman*: Acta physiol. scand. (Stockh.) **4**, 13 (1942). — *Fischer* u. *Löwenbach*: Pflügers Arch. **233**, 722 (1934). — *Gammon* and *Bronk*: Amer. J. Physiol. **105**, 35 (1933). — *Geilenkirchen*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **198**, 152 (1941). — *Goormaghtigh* et *Pannier*: Archives de Biol. **50**, 455 (1939). — *Govaerts*: C. r. Soc. Biol. Paris **121**, 854 (1936); **122**, 449 (1936). — Arch. internat. Méd. expér. **11**, 629 (1936); **49**,

425 (1939). — *Haakshorst*: Klin. Wschr. 1942 I, 624. — *Hampel*: Pflügers Arch. 244, 171 (1940). — *Hartmann, Ørskov u. Rein*: Pflügers Arch. 238, 239 (1936). — *Hauß, Tietze u. Falk*: Z. Kreislaufforsch. 34, 335 (1942). — *Head*: J. of Physiol. 10, 1, 279 (1899). — *Heinbecker*: J. thorac. Surg. 1, 233 (1932); 2, 517 (1933). — *Heinbecker and Bishop*: Amer. J. Physiol. 114, 212 (1935). — *Heinbecker, Bishop and O'Leary*: Arch. of Neur. 29, 771 (1933). — *Heinbecker and O'Leary*: Amer. J. Physiol. 106, 623 (1933). — *Henze*: Arch. internat. Pharmacodynamie 53, 44 (1936). — *Henze u. Ludwig*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 187, 694 (1937). — *Jarisch*: Z. Kreislaufforsch. 1941, 267. — Arch. Kreislaufforsch. 7, 260 (1940); 9, 1 (1941). — Naunyn-Schmiedebergs Arch. 197, 266 (1941). — Klin. Wschr. 1941 II, 1045. — *Jarisch u. Richter*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 193, 347, 355 (1939). — *Karásek*: Arch. internat. Physiol. 37, 87 (1933). — *Keller u. Loeser*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 145, 146 (1929). — *King*: Bull. Hopkins Hosp. 65, 489 (1939). — *Kramer*: Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Teil V/8,3, S. 1085. — *Langley*: Lancet 1924. — *O'Leary, Heinbecker and Bishop*: Amer. J. Physiol. 109, 274 (1934). — *Maes*: C. r. Soc. Biol. Paris 123, 528 (1936). — *Matthews*: J. of Physiol. 78, 1 (1933). — *Muratori*: Anat. Anz. 83, 367 (1936). — *Nettleship*: J. comp. Neur. 64, 115 (1936). — *Nonidez*: Anat. Rec. 69, 299 (1937). — *Amer. J. Anat.* 57, 259 (1935); 61, 203 (1937); 65, 361 (1939); 68, 153 (1941). — *Pannier*: Arch. internat. Pharmacodynamie 64, 476 (1940). — *Partridge*: J. of Physiol. 96, 233 (1939). — *Permann*: Z. Anat. 71, 382 (1924). — *Rein*: Pflügers Arch. 243, 557 (1940). — *Richter u. Schröcksnadel*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 191, 23 (1938). — *Richter u. Thoma*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 193, 622 (1939). — *Rijlant*: C. r. Soc. Biol. Paris 110, 589 (1932); 112, 1225, 1229 (1933). — Arch. internat. Physiol. 44, 387 (1937). — *Schaefer*: Pflügers Arch. 244, 475 (1941). — Elektrophysiologie, Bd. I, S. 340. Wien 1940. — *Schaumann*: In Medizin und Chemie, S. 158. Leverkusen 1933. — *Schiff*: Arch. physiol. Heilk. 9, 625 (1850). — *Schimert*: Z. Zellforsch. 27, 246 (1937). — *Schurawlew*: Z. Anat. 86, 682 (1928). — *Segers*: Acta biol. Belg. 1, 220 (1941). — *Straub*: Pflügers Arch. 143, 77 (1911). — *de Takats, Beck, Fenn, Roth and Schweitzer*: Surgery 6, 339 (1939). — *Takino*: Acta Scholae med. Kioto 15, 321 (1933). — *Takino u. Watanabe*: Arch. Kreislaufforsch. 2, 18 (1938). — *Toenniès*: Rev. Sci. Instruments 9, 95 (1938). — Deutsche Patentschrift 1940, Nr. 699255. — *de Waele u. van de Velde*: Vol. jubilaire a honneur de Prof. J. Demoor, 1937, S. 165. — Arch. internat. Physiol. 50, 33 (1940). — *Wagner*: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1940, 7. — *Watanabe*: Fol. endocrin. jap. 14, 37 (1938). — *Weltz*: Arch. Kreislaufforsch. 8, 1 (1941).