

Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung.

II. Mitteilung.

Von
O. Loewi.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Graz.)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. September 1921.)

In der ersten Mitteilung wurde der Nachweis erbracht, daß bei Vagus- bzw. Acceleransreizung am isolierten Kaltblüterherzen dessen Inhalt Vagus- bzw. Acceleranswirkung ausübt. Es schien nun von größter Wichtigkeit zu sein, zu entscheiden, ob die wirksamen Stoffe des Inhalts primär unter dem direkten Einfluß der Nervenreizung entstehen oder aber sekundär als Produkte der infolge Vaguswirkung eintretenden Herzruhe bzw. der infolge Acceleranswirkung eintretenden gesteigerten Tätigkeit. Trifft ersteres zu, dann liegt die Annahme nahe, daß die betr. Stoffe die Erscheinungen, zu denen die Nervenreizung führt, auslösen. Trifft letzteres zu, dann könnten sie nur die Bedeutung haben, die auf andrem Weg ausgelösten Erscheinungen zu verstärken.

In der vorliegenden Mitteilung sollen die auf diesen Punkt bezüglichen Untersuchungen und im Anschluß daran die bisherigen Ergebnisse von Untersuchungen über die Natur der Stoffe mitgeteilt werden. Zuvor sei aber berichtet über:

I. Weitere Erfahrungen über die Wirksamkeit des Herzinhalts bei Vagus- bzw. Acceleransreizung.

Die Versuche wurden in der Zeit von April bis August in der früher beschriebenen Weise an Eskulenten und Kröten ausgeführt. Was die Reizbarkeit des Vagusstammes in dieser Zeit betrifft, sei nur erwähnt, daß, während die im Winter und Frühjahr noch leicht erzielbare Vagus-hemmung bei Eskulenten mit fortschreitendem Sommer immer geringer wird — mindestens wenn nicht bei intaktem Kreislauf und wenn nicht der Sinus gereizt wird¹⁾ —, bei Kröten umgekehrt die im Frühjahr schier unermüdbare und leicht durchbrechende Acceleranswirkung in

¹⁾ Die „Saisonwirkung“ scheint hauptsächlich die prä-, nicht die postganglionären Endigungen zu betreffen.

der gleichen Zeit immer geringer wird und die hemmende Wirkung immer stärker hervortritt.

Was nun die Wirkung der Inhalte während der Reizung anbetrifft, so war die des Vagusinhaltes des Frosches im Sommer begreiflicher-
weise im ganzen schwächer hemmend als im Frühjahr.

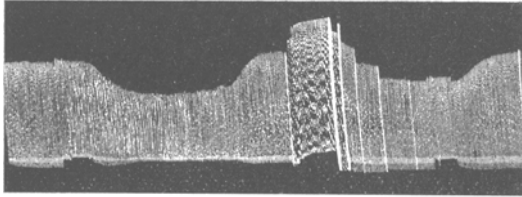


Abb. 1. Erschöpftes Esculentenherz. 1. Ringer. 2. Inhalt einer 20'-Vagusreizperiode. 3. + 0,01 mg Atropin. 4. 20' Acceleransreizung. 5. Ringer. 6. Inhalt der Acceleransreizperiode.

Am stärksten fand ich sie bei durch wiederholte Auswaschung hypodynam gemachten Herzen, bei denen bekanntlich auch die Vagusreizwirkung und, wie ich fand, auch die sonst schwer erzielbare positiv inotrope Acceleranswirkung sich sehr stark ausprägt.

Abb. 1 zeigt einen Versuch an einem solchen ausgespülten Herzen. Die Vagusstammreizung, die das frische Herz nur vorübergehend stillstellte, führte in dem Maße, wie öfters ausgewaschen wurde, zu immer länger dauernden Stillständen. Während einer 20 Min. dauernden Reizung traten nur ganz wenige niedrige Pulse auf*). Bei Einführung des Inhaltes dieser Reizperiode fielen die Pulse tief ab (Abb. 1, bei 2), um nach Atropinisierung (3) sogar über die ursprüngliche Höhe (Erklärung s. u.) hinauszugehen.

Nunmehr führte Reizung des Stammes zu enormer Vergrößerung der Pulse (4) und nach Abklingen dieser infolge wiederholter Ringerwaschung bewirkte Einbringung des Inhaltes dieser Acceleransperiode beträchtliche Pulsvergrößerung (6).

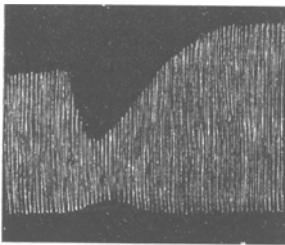


Abb. 2. Kröte. 1. Inhalt einer 20'-Normalperiode. 2. Inhalt einer 20'-Vagusreizperiode mit gemischter Wirkung.

So rein und ungemischt ist die Wirkung der Inhalte nun keineswegs immer. Zunächst ist zu bemerken, daß die Wirkung des Inhalts, wenn auch nur selten, mitunter versagt, und zwar kann sowohl in einem bestimmten Stadium der Herztätigkeit die Wirkung ausbleiben, um in einem andren wiederzukehren, oder sie kann bei einem Tier über-

haupt fehlen, um bei einem zweiten einzutreten. Inhalte aus Perioden, in denen auf Vagusreiz hin eine negativ inotrope Wirkung überhaupt nicht eintrat, sind immer wirkungslos. Begreiflich ist, daß oft Mischwirkungen des Inhalts zur Beobachtung gelangen, da ja Accelerans

*) Im Anschluß an die Vagusreizung wurden die Pulse größer und blieben es dauernd.

und Vagus gleichzeitig gereizt werden. Ein sehr häufiges Bild ist das in Abb. 2 gebrachte. Es entstammt einem Versuch, wo, wie bei der Kröte sehr häufig, bei Stammreizung während der Hemmungswirkung plötzlich die Förderungswirkung durchbricht, und gibt ein reines Abbild der zeitlich aufeinanderfolgenden Reizerfolge: erst Hemmung, dann Förderung. Das Nacheinander der Wirkung bei gleichzeitiger Gegenwart fördernder und hemmender Substanz könnte von vornherein verblüffen. Doch scheint es die Regel zu sein, da Lohmann¹⁵⁾ (s. Kurven auf S. 223) es auch bei Anwendung von Adrenalin-Cholinmischung beobachtete. Wahrscheinlich wird die Hemmungssubstanz rascher aufgenommen und so fällt ihre Wirkung in die Latenzperiode der Förderungssubstanz. Auch bei solcher Dosierung der Reizstärke, daß der Erfolg reine Förderungswirkung ist — auch hierbei ist übrigens der Vagus hemmend mitbeteiligt, da nach Atropinisierung die Förderungswirkung noch ansteigt —, zeigt der Inhalt oft einen hemmenden Vor-schlag vor der Förderungswirkung. Über weitere von den bisher beschriebenen abweichende Inhaltswirkungen soll mit Rücksicht auf deren besondere Bedeutung für die im nächsten Abschnitt behandelte Frage dort berichtet werden.

II. Entstehen die Inhaltsstoffe primär im Anschluß an die Nervenreizung oder sekundär infolge der veränderten Herztätigkeit?

Zunächst könnte daran gedacht werden, daß die Stoffe auch bei normaler Herztätigkeit gebildet, aber nicht oder nur in unwirksamen Spuren in die Füllung übergehen, bei Reizung aber und zwar des Vagus das Herz für den Vagusstoff, des Accelerans für den Acceleransstoff durchgängig wird. Obwohl für eine derartige selektive Permeabilität eine Analogie nicht vorliegt, habe ich in besonderen Versuchen, um die Möglichkeit der Anhäufung wirksamer Mengen der Stoffe bei normaler Herztätigkeit zu geben, das Herz 3 Stunden lang mit dem gleichen Inhalt schlagen lassen: er erwies sich als ebenso unwirksam wie ein Inhalt, der 20 Min. im Herzen belassen worden war. Es dürften demnach die Stoffe erst unter dem Einfluß der Nervenreizung gebildet werden und in die Füllung übergehen.

Wenn anders das Auftreten des Vagusstoffes nur Folge der Herzruhe ist, sollte es auch in anderen Fällen von Herzruhe zu beobachten sein. Ich habe in vier Versuchen die erste Stannius'sche Ligatur angelegt und den Inhalt eine ganze Stunde darin belassen. Trotz absoluter Herzruhe in dieser Zeit erwies er sich in allen Fällen als ebenso wirkungslos wie der bei normaler Herztätigkeit gewonnene. Herzruhe schlechthin bedingt also das Auftreten des Vagusstoffes nicht. In Analogie hierzu ist anzunehmen, daß auch nicht Steigerung der Herztätigkeit schlechthin die Ursache des Auftretens des Accelerans-

stoffes ist. Prüfbar ist diese Vorstellung nicht, weil jedes behufs Steigerung der Herztätigkeit angewandte Mittel gleichzeitig auch den Accelerans reizen kann, andererseits Acceleransreizung bei gleichzeitiger Ausschaltung der gesteigerten Herzaktion wie z. B. durch Ca-arme Speisung oder Gifte deshalb in bezug auf die Produktion des Stoffes wirkungslos bleiben kann, weil gleichzeitig mit der Muskulatur auch der Accelerans bzw. die von ihm eingeleitete chemische Aktion gehemmt werden kann.

Aber die angestrebte Entscheidung wurde auf ganz andere Weise, und zwar eindeutig getroffen.

Es wurde bereits erwähnt, daß bei Vagusreizung mitunter der Erfolg zwischen Hemmung und Förderung wechselte und daß dann der Inhalt nach kurzem hemmenden Vorschlag förderte (s. Abb. 2). Diese Inhaltswirkung trat aber nun nicht nur ein bei Reizung mit gemischtem Erfolg, sondern auch bei 20 Min. anhaltendem rein hemmendem.

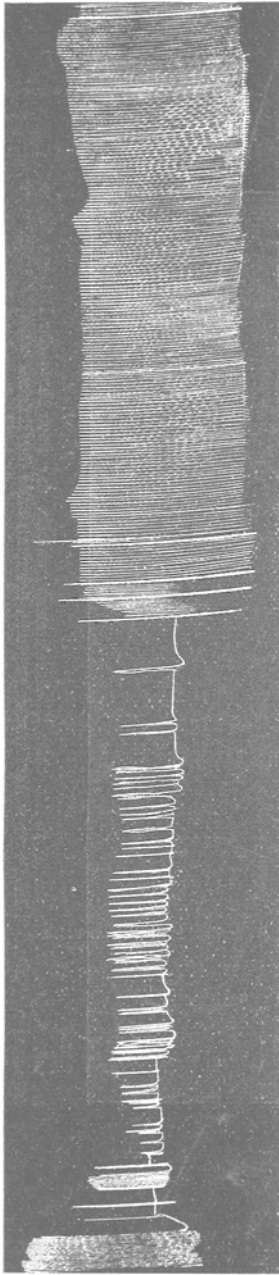
Dabei treten erhebliche, wenn auch nur quantitative Unterschiede im Verhalten der Frösche einer-, der Kröten andererseits zutage, auf die bei der Wichtigkeit der Frage zunächst einzugehen ist.

1. Verhalten des Frosches.

Fast alle Inhalte vom Frosch stammend, wo der Reizerfolg ein rein hemmender war, wirkten zunächst lange und oft sehr beträchtlich hemmend (vgl. Abb. 1), schließlich aber erreichten die Pulse allmählich wieder ihre frühere Höhe. Wurde gar Atropin aufgesetzt, so wurden die Pulse regelmäßig etwas höher, als sie vorher waren [s. I. Mitt. Abb. 1 (bei 4) und diese Mitt., Abb. 1 (bei 3)]. Beim normalen optimal schlagenden Herzen hat Atropin diese Wirkung bekanntlich nicht. Sie kann nur so gedeutet werden, daß bei der Vagusreizung, auch wenn sie rein hemmend wirkt, beide Stoffe gebildet werden und in den Inhalt übertreten.

2. Verhalten der Kröte.

Viel deutlicher ist die Nachweisbarkeit der Acceleransmitterregung, auch wenn der Erfolg während der Reizung ein rein hemmender ist, bei Untersuchung des Inhalts von Kröten. Bei diesen spricht, wie erwähnt, der Accelerans viel leichter an als bei Fröschen. Das äußert sich darin, daß oft während, immer nach Ende der Reizung unvermittelt Acceleranspulse auftreten (s. Abb. 3 u. 3 a). Infolge dieser Neigung des Krötenherzens zur Acceleransstoffproduktion ist es mir nie gelungen, mit dem Inhalte eine längerdauernde Hemmung zu erzielen. Ja in manchen Versuchen, wo die Hemmung sogar den Schluß der Reizung überdauerte und der Inhalt noch während bestehender



1. 2. 3. 4. 5. 6.
 Abb. 3. 1. Entnahme von Ringer, der 20' im Herzen war. 2. Einfüllung von frischem Ringer und Beginn der Vagusreizung. 3. Entnahme des Ringers (2), der 20' während der Vagusreizung im Herzen war; und Ende der Reizung (danach noch Nachwirkung). 4. Ringer, 5. Einfüllung von 1. 6. Entföpfung von 3.



1. 2. 3. 4. 5.
 Abb. 3 a. Kröte. 1. Ringer. 2. Beginn der Vagusreizung (15'). 3. Entnahme des Vagusinhaltes. 4. Ringer, der 15' im normal-schlagenden Herzen war. 5. Ringer, der während der Vagusreizung im Herzen war.

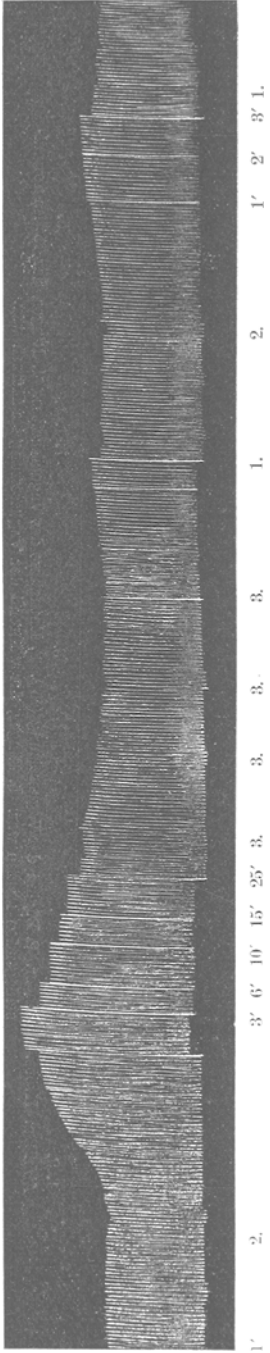


Abb. 4. Kröte. 1. Ringer aus 20'-Normalperiode, 2. Ringer aus 20'-Accelerationsperiode, 3. Ringer.

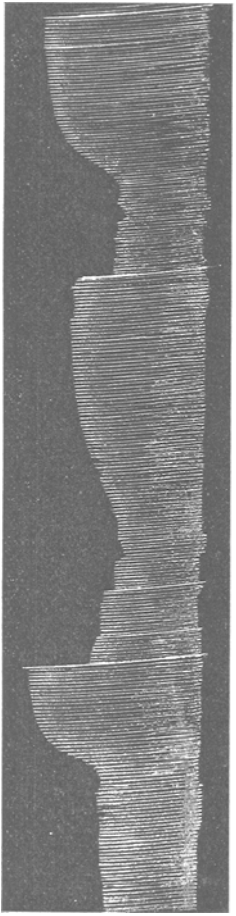


Abb. 5. Kröte. 1. Ringer. 2. Inhalt einer 20'-Accelerationsperiode, der nach Ende der Reizung direkt entnommen wurde. 3. Inhalt einer Accelerationsperiode, der nach Ende der Reizung noch 80' im Herzen belassen wurde. 4. wie 2., aber einer anderen Reizperiode entstammend.

Hemmung entnommen wurde, zeigte der Inhalt fast reine Förderungswirkung (Abb. 3 u. 3a).

Diese Beobachtungen beweisen zwingend, daß nicht die Steigerung der mechanischen Herztätigkeit, sondern die durch die Reizung gesetzte Erregung als solche die Produktion des Stoffes veranlaßt, daß diese mit anderen Worten dem mechanischen Erfolg der Reizung vorangeht. Dies Ergebnis war eigentlich a priori zu erwarten, da es doch ein seltsamer Zufall wäre, wenn als Folge der mechanischen Leistung ein Stoff abfallen würde, der selbst dann diese Art der mechanischen Leistung herbeiführte.

Ist es danach in hohem Maße wahrscheinlich, daß die Produktion der Stoffe die Ursache des Erfolgs der Nervenreizung ist, so verlangen doch gewisse Punkte eine besondere Erklärung. Zunächst könnte es rätselhaft erscheinen, daß in obigen Versuchen als Wirkung der Nervenreizung bloße Hemmung auftritt, obwohl doch auch oder sogar vorwiegend Förderungstoffe im Inhalt vorhanden sind. Doch sagt ja das Vorkommen und Mischungsverhältnis der beiden Stoffe im Inhalt nichts über die Größe der Produktion und über ihre Menge im Herzen selbst aus.

Sind die Stoffe die Ursache der Wirkung der Nervenreizung, so muß man annehmen, daß so wie der Erfolg der Vagusreizung auch der Vagusstoff im Moment der Reizung entsteht, im Moment ihres Endes schwindet. Eine solche Annahme macht keinerlei Schwierigkeiten, da ja auch Systole und Diastole der Ausdruck momentaner chemischer Änderung sind. Auch die Tatsache, daß nach Aufhören der Reizung trotz der Gegenwart negativ-inotroper Stoffe im Inhalt die Pulse oft sogar größer werden als vor der Reizung, macht keine Schwierigkeiten: sie erklärt sich mit der Überkompensation durch den mitgereizten Accelerans. Sein Reizerfolg zeigt sich bekanntlich oft erst nach Ende der Reizung und überdauert das Ende der Reizung beträchtlich. Daß hieran mindestens teilweise die positiv-inotropen Stoffe des Inhalts beteiligt sind, geht daraus hervor, daß Wechsel des Inhalts die Pulsgröße momentan herabsetzt. Aber auch wenn der wirksame Inhalt im Herzen belassen wird, sinken die Pulse allmählich ab. Z. T. ist dies auf Ermüdung infolge der langen Reizung, z. T. auf Zerstörung der Stoffe zu beziehen; denn wenn wirksamer Acceleransinhalt ins Herz gegeben wird, nimmt die Wirkung allmählich ab (Abb. 4), und wird jetzt Ringer eingefüllt und dann der bereits im Herzen gewesene Inhalt, so ist seine Wirkung sehr gering (Abb. 4). Abb. 5 zeigt vergleichend die Wirkung der Inhalte dreier Acceleransreizperioden, von denen zwei direkt (2 u. 4) und einer (3) 30 Min. nach Aufhören der Reizung dem Herzen entnommen wurden.

Aus all dem ergibt sich keinerlei Einwand gegen die Annahme, daß die Stoffe die Ursache des Erfolgs der Nervenreizung sind.

III. Über die Natur der Stoffe.

a) *Der Vagusstoff.*

Die Tatsache, daß die Wirkung des Vagusstoffes durch Atropin prompt behoben wird, engt die Zahl der in Betracht kommenden Körper stark ein und lenkt die Untersuchung in ganz bestimmte Richtung. Von den bisher bekannten im Organismus vorkommenden Stoffen kommen eigentlich nur Cholin und dessen Verwandte in Betracht.

Ich untersuchte zunächst, ob es sich um Cholin selbst handle. Zwar ist seine Herzwirkung auch bei Anwendung sehr hoher Konzentrationen verhältnismäßig schwach und führt kaum je zu diastolischem Stillstand, aber es könnte ja bei Vaguswirkung an Stellen zur Wirkung gelangen, die von den von außen eingebrachten nicht in gleicher Weise erreicht werden.

Ich untersuchte also zunächst, ob und in welchen Mengen etwa im normalen und im Vagusinhalt von Kröte und Frosch Cholin vorkomme. Zu diesem Zweck wurde der bei schwach saurer Reaktion im Vakuum völlig getrocknete Inhalt acetyliert und die Wirksamkeit des Acetylproduktes am Herzen geprüft, wie dies des genaueren Geiger und Loewi¹³⁾ beschrieben haben. Es fand sich in 11 Versuchen sowohl im normalen wie im Vagusinhalt Cholin. Nachdem es auch im Diffusat von Darm [Le Heux¹²⁾] und Uterus [Engelhard³⁾] gefunden wurde, dürfte es wohl aus allen Organen diffundieren. Der Vagusinhalt enthielt immer und zwar zwei- bis fünfmal mehr als der Normalinhalt. Austitrierung des Gehaltes durch Vergleich mit dosiertem Acetylcholin ergab in der Vagusperiode einen Gehalt von Cholin entsprechend 1:1—5 Millionen, eine am Herzen unter allen Umständen unwirksame Konzentration. Abb. 6 gibt einen derartigen Titrationsversuch wieder, der sowohl den Mehrgehalt der Vagusperiode wie den Vergleich mit Acetylcholin illustriert. Bei der Wichtigkeit der Frage sicherte ich das Ergebnis noch auf andern Wegen. Ich ermittelte in einigen Versuchen die Cholin-konzentration, die annähernd die gleiche Abnahme der Pulsgröße bewirkt wie der Herzinhalt aus einer Vagusperiode des gleichen Herzens. Sie lag zwischen $\frac{1}{10000}$ und $\frac{1}{100000}$. Nunmehr wurde die Cholinlösung und der Herzinhalt acetyliert: die Cholinlösung bewirkte Stillstand in einer Verdünnung von $\frac{1}{1000}$ entsprechend Acetylcholin $\frac{1}{10}$ Millionen, der Herzinhalt erst in einer Verdünnung von $\frac{1}{10}$: er ist also 100 mal ärmer an Cholin. Da aber die durch den Herzinhalt bedingte Senkung ebenso groß war wie die durch die an Cholin hundertmal reichere Lösung, muß die Senkung durch den Herzinhalt durch einen viel wirksameren Körper bedingt sein. Schließlich wurde in zwei Versuchen der Cholingehalt in fünf aufeinanderfolgenden Normalperioden und einer darauffolgenden Vagusreizperiode festgestellt. Er nahm von Periode

zu Periode ab, um in der Vagusperiode zu steigen. Aber auch in dieser war der Gehalt wesentlich geringer als in der ersten Normalperiode und doch schwächte der Vagusinhalt die Herztätigkeit, der Normalinhalt nicht.

Es ist also Cholin selbst nicht der negativ-inotrop wirksame Stoff des Herzinhalts, obwohl in der Vagusperiode mehr davon im Inhalt

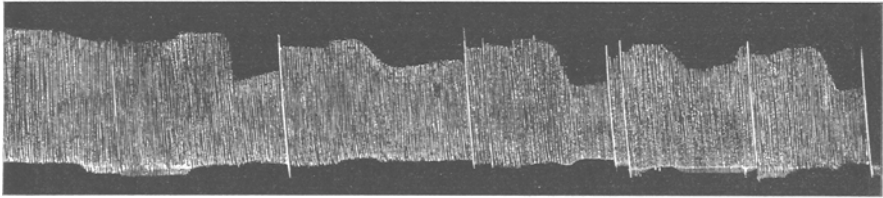


Abb. 6. Esculenta. 1. Ringer. 2. Acetylcholin $\frac{1}{100}$ Millionen. 3. Acetylcholin $\frac{1}{10}$ Millionen. 4. Inhalt einer 20'-Normalperiode $\frac{1}{10}$. 5. Inhalt einer 20'-Vagusreizperiode $\frac{1}{10}$. 5. Entspricht ungefähr $\frac{1}{10}$ Millionen; demnach war CholinKonzentration im unverdünnten Herzinhalt $\frac{1}{10}$ Millionen $\times 40 = \frac{1}{250}$ omm.

vorhanden ist*). Möglicherweise handelt es sich um Neurin, das mit Sicherheit im Organismus nachgewiesen wurde [Lohmann⁴], allenfalls um Cholinester, deren Vorkommen früher vermutet [Hunt¹⁴, Guggenheim¹⁵], neuerdings sehr wahrscheinlich gemacht wurde [Le Heux²]. Ihre zweifellos sehr schwierige Reindarstellung steht allerdings noch aus.

b) Der Acceleransstoff.

Die weitaus meisten Versuche wurden mit Inhalt aus Krötenherzen angestellt. Das Krötenherz ist nun im Gegensatz zum Froschherz sehr empfindlich gegen geringfügige Änderungen der Ringerlösung, und zwar bestehen, wiederum anders als beim Froschherz, große individuelle Unterschiede. So reagiert das eine auf Erhöhung des NaHCO_3 -Gehaltes von 0,01% auf 0,1% mit Steigerung der Pulsgröße, das andre mit Abfall. Beim einen bewirkt Verdoppelung des Ca-Gehaltes geringfügige Vergrößerung der Pulsamplitude, beim anderen schon systolische Contractur. Unter diesen Umständen prüfte ich zunächst, ob die Wirksamkeit des Acceleransinhaltes etwa auf Änderung anorganischer Bestandteile beruhe. In Betracht kam Änderung der Alkaleszenz und des Ca-Gehaltes.

Bei der Untersuchung der Bedeutung der Alkaleszenz machte ich regelmäßig eine eigentümliche Beobachtung: wurde Ringer mit 0,01% NaHCO_3 eingefüllt und nunmehr der Accelerans gereizt, so reagierte

*) Auch hiervon ist nicht etwa die Herzruhe Ursache; denn der Stanniusinhalt ist sogar wesentlich cholinärmer als der normale.

der Ringer danach saurer als vorher und färbte sich mit Rosolsäure schwach gelb. Wurde dagegen vor der Acceleransreizung NaHCO_3 freier Ringer eingeführt, so wurde der vorher neutrale nunmehr alkalischer (mit Rosolsäure Rosafärbung).

Schon diese Beobachtung spricht gegen die Bedeutung der Alkaleszenzänderung für das Zustandekommen der Wirksamkeit des Acceleransinhaltes. Ebenso die folgende: Wurde bei Prüfung der für ein Herz optimalen NaHCO_3 -Konzentration gefunden, daß bei Herabgehen unter 0,01% die-Herztätigkeit litt, und wurde nun bei 0,01% der Accelerans gereizt, so trat volle Förderungswirkung des Inhalts ein, obwohl durch die Reizung die Alkaleszenz in das Bereich der schädigenden gesunken war.

Daß etwa Zunahme des Ca-Gehaltes im Herzinhalt dessen fördernde Wirkung nach Acceleransreizung bedingt, war schon a priori beim äußeren Vergleich der beiden Wirkungen unwahrscheinlich. Einführung Ca-reicheren Ringers führt immer momentan zu größeren Pulsen, die des Acceleransinhaltes immer erst nach einer längeren Latenzperiode und auch dann ist der Anstieg viel allmählicher. Ferner erwies sich Steigerung des Ca-Gehaltes des Ringer bei der Kröte immer als fördernd auch in den seltenen Fällen, wo der Acceleransinhalt versagte. Die Acceleransinhaltwirkung nimmt nach einiger Zeit ab (Abb. 4), die der gesteigerten Ca-Konzentration nicht; auch erschöpft sich letztere nicht bei mehrmaliger Einfüllung wie die des Inhalts. Trotzdem prüfte ich direkt, indem ich normalen Herzinhalt einer, Acceleransinhalt andererseits schwach ansäuerte, im Platintiegel sorgfältig veraschte, nach schwacher Alkalisierung mit der dem Ausgangsvolumen entsprechenden Wassermenge aufnahm und nunmehr prüfte. In sieben Versuchen wirkte der veraschte Acceleransinhalt identisch wie der normale, hatte also beim Veraschen seine Wirksamkeit völlig eingebüßt. Auch sein wirksamer Bestandteil ist also, wie in Analogie zum Vagusstoff vorauszusehen war, organischer Natur.

Zunächst vergewisserte ich mich darüber, ob etwa die Lipide an der Wirkung des Acceleransinhalts teilhätten, obwohl sie wenigstens beim Froschherzen nur wenn dies erschöpft ist, wirken. Gegen ihre Bedeutung sprach von vornherein, daß normaler Herzinhalt, der am erschöpften Herzen bekanntlich voll wirksam ist, auch am frischen Krötenherzen, bei dem der Acceleransinhalt wirkt, versagt. Ferner sprach gegen Lipoidwirkung, daß in den meisten Versuchen von vornherein Ringer mit dem im hiesigen Laboratorium üblichen, für längerdauernde Versuche sehr zweckmäßigen Zusatz von 0,001% Natrium oleicum verwandt würde: die Wirkung des Acceleransinhaltes setzte sich darauf. Schließlich wurde in eignen Versuchen die optimale Lipoidkonzentration festgestellt: auch hierzu addierte sich die Acceleransinhaltwirkung.

Nach diesen negativen Befunden lag es nahe zu prüfen, ob so wie der Vagusinhalt durch Atropin, der Acceleransinhalt durch ein sympathicuslähmendes Gift unwirksam würde. Die Versuche scheiterten daran, daß die zu diesem Zweck geprüften Ergotoxinpräparate, und zwar Ergotoxin. phosphor. (Dale) und Ergotamin. crystall. pur. (Sandoz), selbst in so großen Dosen angewandt, daß die Herzaktion schon stark geschwächt ist, die Wirksamkeit der Sympathicusreizung zwar etwas schwächten, aber nicht aufhoben¹⁾.

Danach bleibt die Möglichkeit, daß der Sympathicusstoff eine spezifisch sympathicomimetische Substanz ist, bestehen. Nachdem in dieser Richtung versuchte chemische und physiologische Mikronachweise nicht zum Ziel führten, muß die Untersuchung mit größeren Materialmengen wieder aufgenommen werden.

IV. Besprechung der Ergebnisse.

Die Frage, ob die Nervenreizung direkt den sichtbaren Erfolg herbeiführt oder über den Umweg der Bildung chemischer Substanzen, die ihn ihrerseits bewirken, ist wiederholt erörtert worden. Ich greife aus der neueren Literatur beliebig einige wenige Autoren heraus. Demoor⁵⁾, dem es gelang durch Zusatz von Speichel mit Ringerlösung durchspülte Speicheldrüsen zur Sekretion zu bringen, ist der Meinung, daß die Chordareizung zur Produktion einer Substanz führe, die sekretinartig wirke und mit dem Speichel abfließe. Koch⁶⁾ erörtert, ob nicht das Gastrin durch die sekretorischen Magennerven in Freiheit gesetzt und seinerseits erst die Sekretion anrege. Schließlich hält es auch Bayliss⁷⁾ für möglich, daß der Nerv auf dem Umweg über die Bildung einer chemischen Substanz wirke. Durch die vorliegende Untersuchung dürfte zum erstenmal der Beweis für die Berechtigung einer derartigen Anschauung erbracht sein.

Zwei Fragen sind es, die vor allem sich nunmehr aufdrängen: Auf welchem Weg führt der Nerv zur Bildung der Stoffe und wo wirken sie? Die erste Frage ist m. E. noch indiskutabel. Was die zweite betrifft, so schiebe ich voraus, daß die hemmende Inhaltswirkung auch am nicotinisierten, auf Vagusstammreizung nicht mehr ansprechenden Herzen noch beobachtet wurde, also postganglionär angreift. Früher hatte man die Auffassung, daß postganglionär angreifende Mittel, deren Wirkung durch Atropin aufgehoben wird, auf Nervendigungen wirken, da ja auch der Erfolg der Nervenreizung durch Atropin ausgeschaltet wird. Wenn dem so wäre und wir es auf unseren Fall anwenden würden, würde also die Vagusreizung zur Bildung eines Stoffs führen, der diesen

¹⁾ Übrigens wurde durch Zusatz von NaHCO₃ sowohl die frühere Größe der Herzaktion wie die frühere Reizbarkeit des Sympathicus wiederhergestellt.

gleichen Vagus endständig erregt. Dann hätten wir also im Erfolg der Nervreizung doch eine direkte Wirkung dieser zu sehen. Mit Rücksicht darauf, daß gerade die so wie die Reizung der parasympathischen bzw. sympathischen Nerven wirkenden Stoffe als z. B. Pilocarpin einer-, Adrenalin andererseits, auch nach Degeneration der postganglionären Nervenfasern ungeschmälert wirken, hat man das Nervende als Angriffspunkt aufgegeben und man nimmt heute gewiß mit Recht an, daß chemisch oder physikalisch charakterisierte Teile (receptive substances) des Erfolgsorganes selbst den Angriffspunkt bilden. Gestützt wird dieser Standpunkt m. E. vor allem dadurch, daß noch nervfreie embryonale Organe auf die obengenannten parasympathischen und sympathischen Gifte ebenso reagieren wie die nervhältigen. Diese besonders charakterisierten Angriffspunkte brauchen ja nicht allen Organen zuzukommen und sie mögen der Ausdruck einer viel feineren funktionellen Differenzierung sein, als wie sie z. B. die bekannte Differenzierung der Muskeln in rote und weiße darstellt. Diesen Standpunkt vertretend, glaube ich, daß die Vagus- und Sympathicusstoffe nicht auf den Nerv sondern direkt aufs Erfolgsorgan wirken.

Welcher Art diese Wirkung, ist unbekannt. Bekanntlich hat Howell⁸⁾ gefunden, daß die Durchspülungsflüssigkeit zeitweise vagusgehemmter Herzen sich an Kalium aus dem Herzen anreichert. Hemmeter⁹⁾ hat bei Nachprüfung dieser Versuche mittels übrigens abweichender Versuchsanordnung diesen Befund nicht bestätigt. Die Befunde der vorliegenden Untersuchung werden dadurch nicht berührt: die Wirkung der Vagussubstanz wird ja durch Atropin aufgehoben, die Kaliumwirkung nicht. Wenn dem Kalium überhaupt eine Rolle bei der Vaguswirkung zukommt, so kann diese nur eine Folge der Einwirkung des Vagusstoffes sein. Und das ist sogar wahrscheinlich, nachdem jüngst Zondek¹⁰⁾ und der Verf.¹¹⁾ gezeigt haben, daß Kalium an der Wirkung aller daraufhin untersuchten hypodynam wirkenden Stoffe beteiligt ist.

Zusammenfassung.

1. Der Herzinhalt aus Perioden, während derer der Vagus-Accelerans gereizt wurde, wirkt im allgemeinen ganz entsprechend dem Reizerfolg: rein hemmend, rein fördernd oder hemmend und fördernd.

2. Unter Umständen wirkt, insbesondere bei Kröten, auch der Inhalt aus Perioden, in denen Vagus-Acceleransreizung reine Hemmungswirkung zeigte, fördernd; daraus geht hervor, daß die fördernde Substanz primär im Anschluß an die nervöse Erregung produziert wird und nicht ein Stoffwechselprodukt der gesteigerten mechanischen Herz-tätigkeit ist.

3. Sowohl in Normal- wie in Vagusreizperioden diffundiert Cholin in den Herzinhalt, und zwar in den Vagusreizperioden mehr; trotzdem ist Cholin nicht die Hemmung hervorrufende Vagussubstanz.

4. Die Acceleranssubstanz wird beim Veraschen des Herzinhalts zerstört.

Literaturverzeichnis.

¹⁾ Loewi, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., **189**, 239. 1921. — ²⁾ le Heux, zit. nach Magnus, Die Naturwissenschaften, Heft 20. 1920. — ³⁾ Engelhard, zit. nach Magnus, Die Naturwissenschaften, Heft 20. 1920. — ⁴⁾ Lohmann, Zeitschr. f. Biol. **56**, 1911. — ⁵⁾ Demoor, Arch. intern. de physiol. **13**, 187. 1913. — ⁶⁾ Koch, Amer. Journ. of Physiol. **51**, 469. 1920. — ⁷⁾ Bayliss, Principles of general physiology. III. Ausg. S. 344. 1920. — ⁸⁾ Howell, Amer. Journ. of Physiol., **21**, 51. 1908. — ⁹⁾ Hemmeter, Biochem. Zeitschr. **63**, 118 u. 140; **66**, 437. 1914. — ¹⁰⁾ Zondek, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **87**, 342. 1920. — ¹¹⁾ Loewi, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 123. 1921. — ¹²⁾ le Heux, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **173**, 8. 1918. — ¹³⁾ Geiger u. Loewi, Biochem. Zeitschr. im Druck. — ¹⁴⁾ Hunt, Amer. Journ. of Physiol., **3**, XVIII. 1899; **5**, VI. 1901. — ¹⁵⁾ Guggenheim, Biochem. Zeitschr. **65**, 189. 1914. — ¹⁶⁾ Lohmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., **118**, 215. 1907.
