

Zur Kenntnis der humoral übertragbaren Herz vaguswirkung.¹

II. Mitteilung.

Kommt nach Herzvagusreizung eine humorale Beeinflussung der Magenbewegungen zustande?

Von

Ragnar Granit und Bertel von Bonsdorff.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Helsingfors.)

(Mit 3 Figuren im Text.)

Einleitung.

In unserer ersten Mitteilung² wurde schon erwähnt, daß die angeblichen Nachweise einer humoralen Übertragbarkeit des Herzvagus-effektes auf dem Blutwege einer Nachprüfung mit unseres Erachtens verbesserter Methodik nicht standgehalten haben. Dieser Schluß erschien um so berechtigter, als von Plattner³ in ausgedehnten Versuchsreihen festgestellt werden konnte, daß schon kleine Blutbeimischungen den humoralen Vaguseffekt hemmten. Auf welchem Wege diese Hemmung zur Ausbildung gelangt, läßt sich offenbar nicht ohne weiteres entscheiden. Das bis jetzt einzig Festgestellte ist nur, daß die zu ihrer Entwicklung notwendige Zeitspanne schon veronnen ist — oder wenigstens veronnen sein kann —, wenn das durch Kapillarparabiose durch gekreuzten Kreislauf oder durch Herz- bzw. Carotispunktion übertragene Blut des Spendertieres in das Testorgan eines zweiten Tieres hereinströmt. Es scheint daher von vornherein nicht ausgeschlossen, daß trotz ausgesprochener Hemmung seitens der Blutflüssigkeit die

¹ Der Redaktion am 16. März 1927 zugegangen.

² *Dies Archiv* 1927. Bd. LI. S. 249.

³ Zitiert *Ebenda.* S. 249. Hier nur unter dem Autorennamen zitierte Literatur ist in unserer ersten Mitteilung verzeichnet.

humorale Reizung sich doch im lebenden Organismus irgendwie geltend macht. Unter in dieser Hinsicht mehr physiologischen Bedingungen wäre sie vielleicht nachweisbar.

Seitdem nun von Jendrassik festgestellt worden war, daß die Herzvagusreizung eines Kaninchens auf den ausgeschnittenen, suspendierten Darm desselben Tieres in Tyrode-Lösung übertragen vagal, d. h. kontraktionsbefördernd wirkte, stellte sich im Hinblick auf das oben Gesagte die folgende Frage als sehr naheliegend ein: wie verhalten sich die ebenfalls parasympathisch innervierten Magenbewegungen, wenn nach Durchschneidung der zur Bauchhöhle ziehenden Äste des Vagus dieser Nerv oberhalb des Herzens gereizt wird.¹ Wie ersichtlich, besteht in dieser Anordnung die Möglichkeit, die zwischen Herznerve reizung und einer etwaigen humoralen Reizung liegende Zeitspanne auf ein Minimum herunterzubringen. Zugleich scheint sie geeignet zu sein, Aufschlüsse über die reale Bedeutung der „Herzvagusstoffe“ *intra vitam* für parasympathisch innervierte entferntere Organsysteme zu geben, eine Frage, die bisher nicht in Angriff genommen war.

Methodik.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwendet, die etwa 20 Stunden gefastet hatten. Äthernarkose. Nach Kurarisierung Einleitung von künstlicher Atmung; nachher die Bauchhöhle eröffnet, die Därme in ein mit warmer Kochsalzlösung durchtränktes Tuch eingewickelt und doppelseitige Splanchnikotomie gemacht. Dies erwies sich als notwendig, um den hemmenden Einfluß der Splanchnici auf die Magenbewegungen auszuschalten. Dann wurde, nach Unterbindung des Duodenums, durch den Ösophagus eine Kanüle in den Magen eingeführt und oberhalb derselben das Schlundrohr nebst den beiden Vagi abgeschnitten. Der Druck in der Magenkanüle wurde bei etwa 15 cm Wasser gehalten. — Die Registrierung der Magenbewegungen geschah durch Luftübertragung mit Hilfe eines Mareyschen Tambours. Schließlich wurden die am Halse herauspräparierten Vagi auf je zwei versenkbare Elektroden gelegt und die Carotis durch eine Kanüle mit dem Federmanometer O. Franks verbunden.

¹ R. Brinkman und J. v. d. Velde (Die humorale Übertragbarkeit der Magen-vagusreizung beim Kaninchen. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* 1925. Bd. CCIX. S. 383) haben nach Injektion von nach Vagusreizung durch Punktion entnommenem Carotisblut eines Kaninchens in einem zweiten Kaninchen „typische vagale Magenkontraktion“ beobachtet. Von diesen Versuchen, die übrigens ohne Narkose durchgeführt wurden, gilt die früher gegen diese Methodik gemachte Einwendung von Plattner.

Ergebnisse.

Bekanntlich wird der normale Ablauf der Magenbewegungen äußerst leicht von jedem Eingriff gestört. Besonders empfindlich scheint der Kaninchenmagen zu sein. Auer¹ erwähnt, daß die Magenperistaltik schon bei der Eröffnung des Bauches aufhört, und diese Beobachtung können wir durchaus bestätigen. Nach Auer kehrt die Motilität erst einige Stunden nach der Schließung des Bauches zurück. Wahrscheinlich beruht das auf der Abkühlung der Baueingeweide. Durch sorgfältige Applikation des feuchtwarmen Tuches und Begießen desselben mit warmer Kochsalzlösung versuchten wir während der Operation dem schädlichen Einfluß der Laparotomie entgegenzuwirken. Selbstverständlich wurde auch die Operationswunde möglichst schnell verschlossen.

Nach Cannon² u. a. wirkt auch Vagotomie auf die Magenbewegungen erlöschend ein; nur wenn gleichzeitig Splanchnikotomie gemacht wurde, konnte er an Katzen bald nach der Operation röntgenologisch Spontanbewegungen des Magens beobachten.³ Bei alleiniger Vagusdurchschneidung — unterhalb des Diaphragmas — waren in unseren Versuchen nur unbedeutende Druckvariationen vorhanden, bald jedoch in rhythmischer Folge, und in diesen Fällen traten nach Vagusreizung niemals Veränderungen in der Magendruckkurve auf, die auf das Vorhandensein einer humoralen Magenreizung hätten deuten können. Bei schwacher Herzvaguswirkung war kaum irgendeine Veränderung im Verhalten des Magens zu beobachten, bei gutem Vaguseffekt auf das Herz stellte sich eine allmählich zunehmende Tonusverminderung des Magens ein, deren natürliche Erklärung in den veränderten Zirkulationsverhältnissen zu suchen ist. Die zur Kontrolle herangezogenen Versuche mit Aortakompression oder Unterbrechung der künstlichen Atmung brachten den gleichen Effekt zustande.

Als außerdem Splanchnikotomie gemacht wurde, traten in einigen Fällen ohne besondere Zutaten Spontanbewegungen des Magens auf.

¹ J. Auer, Gastric Peristalsis in Rabbits under normal and some Experimental Conditions. *Am. Journ. of Physiol.* 1907. Vol. XVIII. p. 347.

² B. W. Cannon, The Motor Activities of the Stomach and Small intestine after Splanchnic and Vagus Section. *Ibidem.* 1907. Vol. XVII. p. 429.

³ Vgl. die ähnlichen Ergebnisse Auers, The Effect of Severing the Vagi or the Splanchnics or Both upon Gastric Mobility in Rabbits. *Ibidem.* 1909. Vol. XXV. p. 334.

In anderen Fällen, und zwar in den meisten, waren sie erst nach Spülung des Magens mit Wasser von Körpertemperatur zu erhalten. Wahrscheinlich wirkte hierbei der kräftige Dehnungsreiz auf die Magenmuskulatur erregend ein. Trotz doppelseitiger Vago-Splanchnikotomie und gründlicher Ausspülung des Magens kamen aber nicht immer Magenbewegungen zum Vorschein. In diesen Fällen versuchte man vergebens, durch Herzvagusreizung einen motorischen Effekt auf humoralem Wege zu erzielen.

In den Fällen, wo der Magen rhythmische Kontraktionen ausführte, fanden wir mehrmals einen bestimmten Kurventypus wieder. Es seien hier (Fig. 1 bis 3) einige Beispiele mitgeteilt. Das Einsetzen der Vagusreizung (untere Kurve) markierte sich entweder durch eine erneute Kontraktion des Magens (Fig. 1 und 2), wenn die Reizung bald nach dem Kurvengipfel einer vorhergehenden folgte oder es nahm eine schon begonnene Kontraktion an Stärke zu (Fig. 3). Besonders die erstgenannte Erscheinung wurde wiederholt beobachtet. Sie spricht gewissermaßen für das Vorkommen einer humoralen Übertragbarkeit der Herzvagusreizung *intra vitam*. Denn für gewöhnlich folgte einer großen Kontraktion nicht unmittelbar eine gleichgroße nach. Indem deshalb das Einsetzen einer Herzvagusreizung gerade am fallenden Schenkel einer größeren Kontraktionskurve zu einer zweiten recht erheblichen Kontraktion Veranlassung gab, ist es wenigstens eine nicht unwahrscheinliche Deutung des Tatbestandes, die Erscheinung als Ausdruck einer humoralen Reizung zu betrachten. Die bei starker Vagusreizung eintretende Zirkulationsstörung würde eher im entgegengesetzten Sinn wirken, wie das nachfolgende, allmähliche Sinken der Kurve zeigt. Es tritt eine allmähliche Tonusverminderung ein und die Kontraktionen gleichen sich aus. Die darauffolgende regelmäßige Tonussteigerung und das Wiederauftreten der Bewegungen sind kaum als Folge einer übermäßigen Produktion von „Vagusstoff“ zu deuten. Es scheint vielmehr eine natürliche Wiederherstellung der *status quo* zu sein, die mit der allmählich besser werdenden Blutzirkulation parallel geht.

Einen ganz einwandfreien Beweis für das Vorhandensein einer humoralen Reizung *intra vitam* geben also unsere Versuche nicht. Möglicherweise ist aber das häufige Auftreten einer zweiten stärkeren Kontraktion, wenn mit der Reizung des Herzvagus gerade beim Nachlassen einer der selteneren großen Kontraktionen begonnen wird, als Ausdruck einer stattgefundenen humoralen Reizung seitens des Herzblutes aufzufassen. Indessen ist dieser Effekt sehr klein, verglichen mit der Wir-

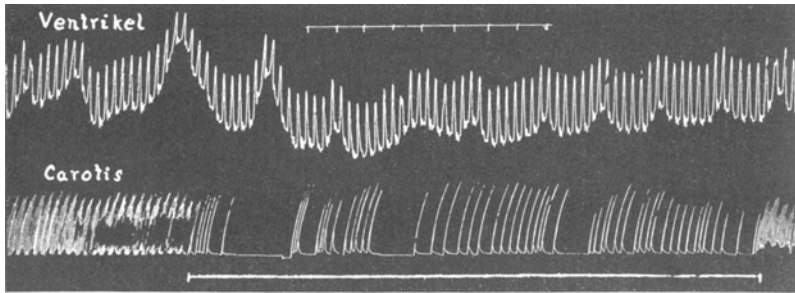


Fig. 1.

Ventrikelbewegungen und Carotisdruk während der Vagusreizung. Zeit $\frac{1}{10}'$. — Die kleinen Schwingungen in der Ventrikeldruckkurve (auch in den folgenden Abbildungen) sind größtenteils von der künstlichen Atmung verursacht.

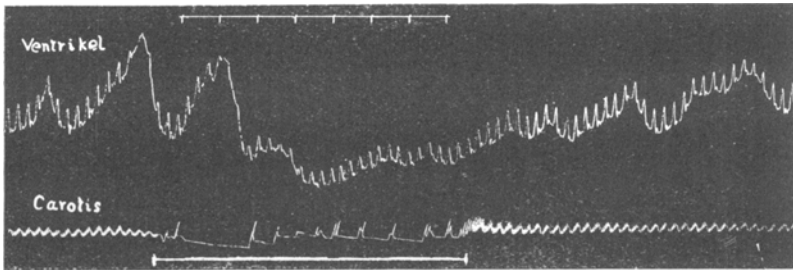


Fig. 2.

Ventrikelbewegungen und Carotisdruk während der Vagusreizung. Zeit $\frac{1}{10}'$.

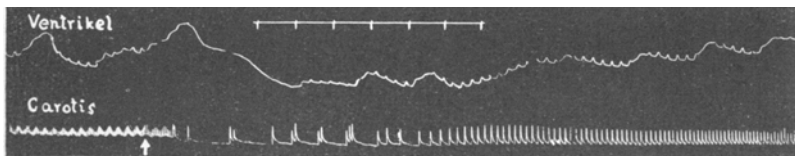


Fig. 3.

Ventrikelbewegungen und Carotisdruk während der Vagusreizung. Zeit $\frac{1}{10}'$. — Der Pfeil gibt den Beginn der Reizperiode an.

kung einer Reizung des unversehrten Vagus. Nie haben wir in unseren (15) Versuchen nach Reizung des Herzanteils des im Bauche durchgeschnittenen Vagus eine Drucksteigerung beobachtet, die in nennenswertem Maß die Größe der früheren spontanen Drucksteigerungen desselben Versuches überschritten hätte. Und die von uns beobachteten

rhythmischen Druckvariationen waren überhaupt klein, höchstens etwa 15 mm Wasser entsprechend, während im hiesigen Laboratorium bei Reizung des unversehrten Vagus unter annähernd gleichen Bedingungen (Füllungsgrad, Wasserdruck) oft Drucksteigerungen bis auf 10 mm Hg gemessen worden sind.

Offenbar ist also die Wirkung der bei Reizung des Herzvagus freigemachten „Vagusstoffe“ auf entferntere, vagal innervierte Organsysteme *intra vitam*, falls überhaupt vorhanden, recht unbedeutend, insbesondere, wenn verglichen mit der in der Regel gleichzeitig vorhandenen direkten Nervenwirkung. Noch ist dabei zu bemerken, daß eine Nervenreizung von der Stärke und Dauer der künstlich erzeugten doch immer als eine Seltenheit anzusehen ist. Die Bedeutung der „Vagusstoffe“ als humoraler Reiz ist demnach gering. Nicht berechtigt erscheint daher der Vergleich zwischen dem „Vagusstoff“ („Automin!“) und dem „Sympathikusstoff“ Adrenalin, weder ihrer Bedeutung nach, noch im Hinblick auf ihre Entstehung. Die richtige Parallele zum „Vagusstoff“ bezieht sich vielmehr auf den von Loewi gleichfalls nachgewiesenen „Herzsympathikusstoff“.

Über die Natur des im Kaninchenherzen bei Vagusreizung gebildeten Stoffes ist es zurzeit schwierig, etwas Bestimmtes auszusagen. Bekanntlich hat die alte Angabe Howells¹, daß während der Vagusreizung im Säugetierherzen Kalium freigemacht wird, neuerdings durch die Versuche Scheinfinkels² (unter Asher) eine gewisse Bestätigung erfahren. Er konnte nämlich die Richtigkeit dieses Befundes am Froschherzen dartun. Zutreffend ist gewiß die Bemerkung Ashers³ (S. 307), daß es sonderbar erscheint, daß man auf Grund der viel undurchsichtigeren Versuche Hemmeters⁴ die oben erwähnte Ansicht Howells jahrelang als widerlegt betrachtete. Im Hinblick auf die

¹ W. H. Howell and W. W. Duke, The Effect of Vagus Inhibition on the Output of Potassium from the Heart. *Am. Journ. of Physiol.* 1908. Vol. XXI. p. 51.

² N. Scheinfinkel, Nachweis der Mobilisierung von Kalium im Herzen durch Reizung des Nervus vagus. *Zeitschr. f. Biol.* 1924. Bd. LXXXII. S. 285.

³ L. Asher, Prüfung der angeblichen humoralen Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Ebenda.* 1923. Bd. LXXVIII. S. 297.

⁴ J. C. Hemmeter, Vagushemmung und die anorganischen Salze des Herzens. *Biochem. Zeitschr.* 1914. Bd. LXIII. S. 118.

schon längst bekannte Tatsache, daß Kalium ähnlich wie der Vagus auf das Herz einwirkt, wäre die endgültige Entscheidung dieser alten Streitfrage von größter Bedeutung. Zurzeit läßt sich leider nicht angeben, in welchem Grade die humorale Vaguswirkung eine Kaliumwirkung ist. Daß in unseren Versuchen über das Säugetierherz — sowohl dieser als der ersten Mitteilung — eine reine Kaliumwirkung vorliegt, ist zum mindesten nicht unwahrscheinlich. Dagegen scheinen die Ergebnisse Loewis auf das Vorhandensein realer „Vagusstoffe“ im Frosehherzen zu deuten, wenschon sie, wenigstens in den Fällen, wo die abpipettierte Lösung des gereizten Herzens direkt auf das Testherz übertragen wurde, durch Kaliumbeimischungen kompliziert werden müssen.
