

Über die Einwirkung der Vagusreizung auf die Wasserstoffionenkonzentration des Herzpunktes.¹

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

Ragnar Granit, Bengt Edelman und Pehr Malm.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Helsingfors;
Vorstand: Prof. Dr. Carl Tigerstedt.)

Der Ausgangspunkt an dieser Studie ist die von Loewi (1) zuerst bewiesene und später von verschiedenen Verfassern bestätigte Tatsache gewesen, daß bei Vagusreizung ein Stoff freigemacht wird, in die Durchströmungsflüssigkeit übergeht und auf einem anderen Herzen den Vagus-effekt ergibt, wesentlich von inotroper Natur. Loewis' Ergebnis wurde später in verschiedenen Laboratorien kontrolliert und scheint jetzt trotz einiger negativ ausgefallenen Prüfungsergebnisse (vgl. z. B. die Diskussion zwischen Asher (2) und Loewi (2)) allgemein anerkannt zu sein. In den gleichen Gedankengängen bewegte sich Howell (3) bedeutend früher, der glaubte beweisen zu können, daß Kalium bei Vagusreizung in die Zirkulationsflüssigkeit überginge. Die Versuche wurden in wesentlich anderer Anordnung von Hemmeter (4) geprüft, der zu einem negativen Ergebnis kam. Dagegen konnte kürzlich Scheinfinkel (5) am Froschherzen wieder Howells ursprüngliches Ergebnis bestätigen, welches er mit einem Säugetierherzen erhielt.

Auf diese Arbeiten wollen wir in diesem Zusammenhange nicht näher eingehen. Sie werden nur deshalb erwähnt, weil sie das Problem aktuell machen, eventuelle Veränderungen in der Zirkulationsflüssigkeit bei Vagusreizung nachzuweisen. Unsere Untersuchung behandelt die Frage, ob die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes bei der Vagusreizung einer Veränderung unterworfen ist.

¹ Der Redaktion am 23. Mai 1930 zugegangen.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwandt, an welchen die vordere Brustwand entfernt und das Herz freigelegt wurde. Das Tier lag in Äthernarkose, wurde kurarisiert und erhielt künstliche Atmung. Die beiden Vagi sind zwecks gleichzeitiger Reizung bloßgelegt worden.

Die Äthernarkose und die künstliche Atmung bedeuten Eingriffe, die beide auf die Wasserstoffionenkonzentration im Blute zurückwirken. Verschiedene Verfasser haben bewiesen, daß die Äthernarkose bei Tieren allmählich das Blut saurer macht [vgl. Literatur (6)]. Die künstliche Atmung, welche in der Regel tiefer als die normale Atmung ist, wirkt dem entgegen und bewirkt deshalb eine Alkalisierung des Blutes, wenigstens so lange, wie die Lungen nicht direkt beschädigt sind. Außerdem ist zu beachten, daß die Atmung denjenigen Mechanismus ausmacht, welcher die außerordentlich beständige Konzentration aufrechterhält und reguliert, bei welcher sich die Wasserstoffionen im Blute im Normalzustande befinden (Henderson) (7). Daher bedeutet eine künstliche Atmung außerdem, daß ein Regulator von fundamentaler Bedeutung, aus dem System ausgeschaltet wird. Infolge aller dieser Gründe muß man damit rechnen, daß sich während des Verlaufes eines Versuches die Wasserstoffionenkonzentration allmählich verändert. Plötzliche Veränderungen größeren Umfanges haben wir bemerkt, wenn sich während der Arbeit das Ventil zum Trachealkanül aus der einen oder anderen Ursache verschob.

Die Fehlerquellen ausgenommen, welche bei der eigentlichen Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration in Frage kommen, sind also zunächst die obenerwähnten Momente zu beachten. Wir haben jedoch versucht, diese dadurch zu vermeiden, daß wir die Bestimmung während der Vagusreizung immer so kurz wie möglich nach der vorhergehenden Kontrollbestimmung ausführten; in der Regel lagen nicht mehr als 1 oder 2 Minuten dazwischen.

Die Wasserstoffionenkonzentration wurde elektrometrisch unter Verwendung von Michaelis' ursprünglicher Aufstellung mit Rheostatsätzen bestimmt. Ein Potentiometer, welcher eine etwas schnellere Einstellung des Nullpunktes des Kapillarelektrometers ermöglicht hätte, stand uns leider nicht zur Verfügung. Das Blut wurde mittels Punktion direkt aus der linken Herzkammer in die Mislowitzersche Spritze mit eingeschmolzener Goldelektrode genommen. Drei solcher standen uns zur Verfügung. Zwischen jedesmaligem Gebrauch wurden sie sorgfältig ausgekocht, zuerst in konz. Schwefelsäure, danach in destilliertem Wasser. Mehrfache Kalibrierungen derselben mit Standardacetatlösung ergaben nach einem derartigen Verfahren für alle drei immer den gleichen Wert. Wir fanden es deshalb — da der absolute Wert dieser Fragestellung ohne praktische Bedeutung ist — nicht nötig, sie vor jeder Blutprobe

zu kalibrieren. In die Spritze wurde zunächst 1 ccm karbonatfreie Ringerlösung mit etwas Chinhydronzusatz eingefüllt, wonach 1 ccm Blut entnommen wurde. Die Spritze wurde sorgfältig einige Sekunden geschüttelt, ehe die Bestimmung stattfand. Die drei Spritzen wurden abwechselnd gebraucht.

Die Ergebnisse sind unten in übersichtlicher Form zusammengestellt. Es verdient hervorgehoben zu werden, daß die Stärke des Vagus-effektes für den Ausgang eine entscheidende Rolle zu spielen scheint.

Versuch vom 30. I. 1929.

Trächtiges Kaninchen. Kurare 1·8 ccm. Zwei kontrollierte Elektroden.

Vor der Reizung	Während der Reizung	Vaguseffekt
I p_H 7·48	6·67	Beinahe Block
II p_H 7·28	6·68	Beinahe Block

(Etwas Luft in der Spritze.)

Trotz einer unbedeutenden Luftmenge in der Spritze bei der späteren Bestimmung, welche etwa 1 Stunde nach der ersten erfolgte, war auch dort eine Senkung des p_H -Wertes zu finden.

Versuch vom 7. II. 1929.

Kurare 2 ccm.

Vor d. Reiz.	Während d. Reiz.	Nach d. Reiz.	Vaguseffekt
I p_H 7·45	7·37	7·50	Block
II p_H 7·09	6·88	7·12	Beinahe Block

In diesem Falle wurde auch unmittelbar nach der Reizung eine Blutprobe genommen. Zwischen I und II lag ein Zeitraum von etwa $1\frac{1}{4}$ Stunde. Hier beobachtet man, wie so oft, daß später, wenn die Herz-tätigkeit schlechter ist, der Unterschied zwischen dem Normalwerte und dem Reizungswerte ausgeprägter wird.

Versuch vom 19. II. 1929.

Morphiumnarkose 1·5 ccm. Liq. hydrochl. morph. Kurare 1·5 ccm. Kontrollierte Elektroden.

Vor der Reizung	Während der Reizung	Vaguseffekt
I p_H 7·17	7·30	Schwach
II p_H 7·30	{ 7·26 7·19	{ Schwach Schwach

Bei diesem Versuche ist der Vaguseffekt schwach. Zuerst wird dabei eine Steigerung des p_H -Wertes erzielt; bei den folgenden, etwa $1\frac{1}{4}$ Stunde

später genommenen Proben sinkt wie gewöhnlich p_H bei der Vagusreizung. Die beiden Reizungswerte in II sind gleich nacheinander genommen worden.

Versuch vom 7. III. 1929.

Kurare 2 ccm.

Vor der Reizung	Während der Reizung
II p_H 7·09	$\left\{ \begin{array}{l} 6·93 \\ 6·97 \end{array} \right.$

Die erste Serie mißglückte infolge von Störung in der künstlichen Atmung. In dem Protokolle wurde nichts über den Vaguseffekt berichtet; es scheint unter solchen Verhältnissen wahrscheinlich, daß derselbe kräftig gewesen ist. Die beiden Reizungswerte sind gleich nacheinander genommen worden.

Versuch vom 9. III. 1929.

Kurare 2 ccm.

Vor der Reizung	Während der Reizung	Vaguseffekt
I p_H 7·29	$\left\{ \begin{array}{l} 7·39 \\ 7·12 \end{array} \right.$	Schwach Block

Dieser Versuch ist insofern lehrreich, daß er einen Vergleich zwischen einem schwachen und einem starken Vaguseffekt ermöglicht. Bei der schwachen Reizung stieg der Wert etwas; unmittelbar darauf wurde durch kürzere Rollenabstände ein Block verursacht und der p_H -Wert sank.

Etwas später verschlechterte sich die Herztätigkeit und als das Herz gänzlich aufgehört hatte zu schlagen, während die Ventilation der Lungen fortgesetzt aufrechterhalten wurde, entnahm man zwei Blutproben aus der linken Herzkammer, welche bzw. 7·27 und 7·18 ergaben, während der Wert einer aus der rechten Herzkammer entnommenen Blutprobe nur 6·68 betrug. Dieses würde darauf hinweisen, daß bei guter Ventilation der Herzstillstand an und für sich noch nicht für die Senkung des p_H -Wertes bei starkem Vaguseffekt ausschlaggebend wäre. Während des diastolischen Stillstandes empfängt das linke Herz, welches ja während des Versuches punktiert wurde, arterielles Blut von den Lungen.

Jedoch sind die Versuche nicht frei von Fehlerquellen. Vor allem wäre es nötig, daß mit einer großen Anzahl Spritzenelektroden gearbeitet werden könnte und jeder Phase durch dicht nacheinander genommenen Blutproben mit Benutzung eines schnell arbeitenden Potentiometers gefolgt werden könnte. Eine schwer zu vermeidende Fehlerquelle ist der Temperaturunterschied in der Kette zwischen der Chinhydronelektrode und der Kalomelektrode, ein Faktor, welcher sich während des Ver-

laufes der Messung ändert. Was uns betrifft, so haben wir schematisch mit dem Temperaturkoeffizienten für 26 Grade gerechnet. Von sämtlichen Versuchen, 10 an der Zahl, haben wir hier nur diejenigen ausgewählt, welche vom Gesichtspunkte der Stärke des Vagus-effektes und messungstechnisch am besten ge- glückt sind. Wäre es so, daß z. B. der von Loewi gefundene Vagusstoff in erster Linie den Unterschied zwischen den Werten vor und während der Reizung verursacht, so muß man auch mit dem von Plattner (9) bewiesenen Sachverhalt rechnen, daß der humoral wirkende Stoff schnell im Blute zerstört wird.

Zusammenfassung.

Versuche, elektrometrisch mittels Goldelektrode nach Mislowitzer p_H in der linken Herzkammer während Vagusreizung zu bestimmen, ergeben eine Senkung des p_H -Wertes, verglichen mit dem entsprechenden Normalwerte, was jedoch nur bei gutem Vagus-effekt und am leichtesten am hypodynamen Herzen auftritt.

Literatur.

1. O. Loewi, Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Artikelserie in Pflügers *Arch. f. d. ges. Physiol.* 1921 bis 1926.
 2. Derselbe, Kritische Bemerkungen zu L. Aschers Mitteilungen. *Ebenda.* 212 1926. S. 695.
 3. Howell and Duke, *Am. Journ. Physiol.* Vol. XXI. 1908. p. 51.
 4. Hemmeter, *Biochem. Zeitschr.* 1914. Bd. LXIII. S. 118.
 5. Scheinfinkel, *Zeitschr. f. Biol.* 1924. Bd. LXXXII. S. 285.
 6. Tomasson, *Biochem. Zeitschr.* 1926. Bd. CLXX. S. 330.
 7. Henderson, *Physiolog. Reviews.* 1925. Bd. V. S. 131.
 8. Mislowitzer, *Biochem. Zeitschr.* 1925. Bd. CLIX. S. 77.
 9. Plattner, Pflügers *Arch. f. d. ges. Physiol.* 1926. Bd. CCXIV. S. 112.
-