

VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

**Untersuchungen über die Ursachen der Unterschiede in der Herz-
nervenerregbarkeit bei Fröschen zu verschiedenen Jahreszeiten.
Ein Beitrag zur Frage des peripheren Antagonismus von Vagus und
Sympathikus und zur Beeinflussung der Herznerven durch Schild-
drüsensubstanzen.**

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Von

Karl Cori.

(Mit 12 Kurven im Text.)

Einleitung.

Die den Physiologen längst bekannte Tatsache, daß in der wärmeren Jahreszeit die Erregbarkeit des Froschvagus durch elektrische Reize abnimmt und schließlich im Hochsommer vollkommen erlischt, wurde zum ersten Male von Borisowitsch¹⁾ 1871 beschrieben. Er fand im August in Rußland den Vagus durch elektrische Reize völlig unerregbar. Eine weitere Angabe findet sich bei Schiff²⁾, der Ende Juni in Deutschland keine Vaguswirkung mehr erzielen konnte, und bei Löwit³⁾, der in Böhmen an Fröschen, die im Frühling gefangen, im Juli untersucht wurden, »manchmal unerregbaren Vagus, manchmal geringste Verlangsamung der Herzaktion beobach-

1) Borisowitsch, zitiert nach Jahresb. über den Fortschr. der Anat. und Phys. II, 1873, S. 483.

2) Schiff, Ebenda 1877, S. 59.

3) M. Löwit, Pflügers Archiv 1880, Bd. 23, S. 313.

tete¹⁾. Im Gegensatz zu diesen Autoren und zu späteren Erfahrungen findet Busquet²⁾ keine Unterschiede der Vaguserregbarkeit zu verschiedenen Jahreszeiten und erklärt die von den obengenannten Autoren erhobenen Befunde damit, daß die Physiologen ihre Frösche unter nichtphysiologischen Bedingungen, d. h. hungernd aufbewahren. Denn wenn er die Frösche fütterte, fand er keinen Unterschied zu verschiedenen Jahreszeiten einerseits, und andererseits zeigten lange hungernde Frösche jederzeit eine fehlende Hemmungswirkung des Vagus. Demgegenüber ist zu bemerken, daß wir uns in früheren Untersuchungen an ungarischen Fröschen davon überzeugt haben, daß im Hochsommer gefangene und im besten Ernährungszustand befindliche Tiere in überwiegender Anzahl keine X-Wirkung³⁾ zeigen, während an im Aquarium oder im Freien überwinterten Fröschen, die lange gehungert haben, im Vorfrühling fast ausnahmslos Vagusstillstand zu erzielen ist.

Wir haben uns die Frage vorgelegt, wie diese mangelnde X-Erregbarkeit beim Frosche in der wärmeren Jahreszeit zustande kommt, da es reizvoll schien, einer physiologisch vorkommenden Änderung der Nervenerregbarkeit nachzugehen, die zugleich ein Saisonproblem darstellt.

Durch den Umstand, daß bei der üblichen Präparation des X-Stammes beim Frosche stets Vagus und Sympathikus gleichzeitig gereizt werden, da sie bekanntlich gemeinsam verlaufen, waren besondere Versuchsbedingungen gegeben. Unsere Beobachtungen haben tatsächlich gezeigt, daß diese gemeinsame Reizung für die fehlende X-Wirkung im Sommer von der größten Bedeutung ist. Im Verlauf der Untersuchungen eröffnete sich uns ein Einblick in das gegenseitige Wechselspiel von Vagus und Sympathikus. Ferner ergab sich die Notwendigkeit, auch den Einfluß der Ionen auf die Erregbarkeit der Herznerven in den Kreis unserer Beobachtungen zu ziehen und schließlich fanden wir eine Beeinflussung der Herznervenerregbarkeit durch Schilddrüsensubstanzen.

Methodik.

Wir begannen unsere Untersuchungen Ende Februar an frisch gefangenen Temporarien. Später wurden auch ebensolche Eskulenten

1) Eine Abnahme der Vaguserregbarkeit wird auch bei Schildkröten beschrieben (vgl. Fano, Zentralbl. für Phys. Nr. 27, 1913, Ergänzungsband).

2) H. Busquet, Journ. de phys. XI, 1909, S. 216.

3) Im folgenden ist der Vagus öfter mit X (10. Nerv) abgekürzt.

untersucht. Die Frösche wurden durch Zerstörung des Zentralnervensystems immobilisiert und das *in situ* belassene, von der unteren Hohlvene aus durchströmte Herz nach Engelmann registriert. Die Nährflüssigkeit wurde durch die Aorten ausgeworfen. Dabei wurde darauf geachtet, daß der in üblicher Weise präparierte und durchschnitten Vagus mit der ausströmenden Flüssigkeit nicht in Berührung komme. Er wurde dauernd durch Beträufeln mit Ringerlösung feuchtgehalten. Beide oberen Hohlvenen wurden umstochen und abgebunden. Geschieht diese Umstechung so, daß das Perikard außerhalb der Ligatur liegt, so besteht keine Gefahr, den in der Nähe kreuzenden Vagus mit abzubinden. Desgleichen ist bei dem Einbinden der Kanüle in die untere Hohlvene die Ligatur möglichst distal, so daß sie noch in das Lebergewebe fällt, zu setzen¹⁾. Bei größeren Tieren gelingt es auch, die Kanüle distal von der Leber einzubinden, wobei man dieselbe bis in den Sinus verschieben und die Leberlappen zu beiden Seiten abbinden muß. Auf alle Fälle orientieren wir uns vor der Herzpräparation über die Ansprechbarkeit des Vagus, zu dessen Reizung wir stets den gleichen Schlittenapparat verwendeten. Unsere weitere Versuchsanordnung bestand darin, daß wir eine Straubkanüle mit einem rechtwinklig gebogenen Ausflußstück benützten, die in der oben beschriebenen Weise in die untere Hohlvene eingebunden wurde. In die Kanüle tropfte die Ringerlösung von höher oben aus einem an der Spitze ausgezogenen Glasrohr, das mit der Mariottschen Flasche in Verbindung stand, hinein. Wir wählten die Straubkanüle deshalb, weil man in dieselbe die Substanzmengen mit einer Pipette einbringen und so genauer dosieren kann. Der Flüssigkeitszustrom läßt sich ferner durch Neigen des ausgezogenen Glasrohres um eine horizontale Achse schneller und genauer regulieren, als durch ein Höher- oder Tieferstellen der Mariottschen Flasche. Letzteres ist aber notwendig, wenn die in der unteren Hohlvene eingebundene Kanüle in unmittelbarer Verbindung mit der Mariottschen Flasche steht. So konnten wir eine Überdehnung des Herzens während eines durch den elektrischen Reiz hervorgerufenen diastolischen Stillstandes leicht vermeiden. Wir achteten darauf, daß das Herz unter geringer Füllung arbeite, da bekanntlich eine zu starke Dehnung von Sinus und Vorhof die Vaguswirkung

1) Wir hatten schon gelegentlich früherer Untersuchungen (s. Pflügers Archiv 1920, Bd. 184) beobachtet, daß bei dieser Art der Präparation ohne Einhaltung der genannten Kautelen eine starke Vagusreizung oder ein Unwirksamwerden des Vagus entstehen kann.

vereitelt (Ludwig und Luchsinger¹⁾). Die in den Versuchen verwendete Ringerlösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 0,6%, KCl 0,01%, CaCl_2 0,01%, NaHCO_3 0,0042—0,0168%.

I. Das periphere Abhängigkeitsverhältnis von Vagus und Sympathikus.

Die vegetativen Organe stehen unter dem dauernden Einfluß fördernder und hemmender Nerven. Beiden Nervengruppen fließen vom Zentralnervensystem dauernd Erregungen zu, deren Summe man unter dem Namen »Tonus« zusammenfaßt²⁾. Ferner ist bekannt, daß ein zentraler Regulationsmechanismus in Form der intrazentralen Hemmung besteht, indem Förderung des einen Systems Hemmung des anderen bedingt und umgekehrt. Daß aber die Ansprechbarkeit der beiden Nervengruppen nach Abtrennung vom Zentralnervensysteme keineswegs voneinander unabhängig ist, sondern sogar in einem »strengen gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis steht«, dies wurde vor kurzem von Kolm und Pick³⁾ in einer Reihe von Arbeiten am isolierten Froschherzen in eindeutiger Weise nachgewiesen, indem sie zeigten, daß, ähnlich dem zentralen, auch ein peripherer Regulationsmechanismus besteht.

Es lag daher die Möglichkeit vor, daß auch in unserem speziellen Falle der X-Unerregbarkeit diese bedingt sein könnte durch eine Verschiebung des Gleichgewichtszustandes der Herznerven zugunsten des Sympathikus und daß durch ein Überwiegen der Sympathikusansprechbarkeit der Erfolg der Vagusreizung unterdrückt sei. Dies zu prüfen, lagen drei Möglichkeiten vor:

1. den Sympathikuseinfluß auszuschalten;
2. die X-Erregbarkeit zu steigern;
3. eine Kombination von beiden Eingriffen.

Waren die Voraussetzungen richtig, so mußte die Vaguswirkung in allen drei Fällen zum Vorschein kommen. Es wurde infolgedessen:

1. das sympathisch lähmende Ergotamin,
2. das die X-Erregbarkeit steigernde Physostigmin,
3. beide kombiniert

1) Ludwig und Luchsinger, Pfügers Archiv 1881, Bd. 25, S. 239.

2) Der elektrische Reiz läßt sich noch am ehesten mit diesem normalerweise vom Zentrum kommenden vergleichen; insofern ist er physiologischer als der pharmakologische (Gift-)Reiz.

3) Kolm und Pick, Pfügers Archiv 1920, Bd. 184, S. 79 und 1921, Bd. 190, S. 108.

angewandt. Es gelingt in der Tat, in den beiden ersten Fällen die X-Wirkung wiederherzustellen, im dritten Falle bei einem höheren Rollenabstande als durch 1 und 2 für sich allein.

Diese Versuche gelangen uns an frisch gefangenen Fröschen Ende März. Die Tiere befanden sich kurz nach der Paarung, die sich im Aquarium des Instituts vollzogen hatte. Welche Wirkungsbilder bei der Vagusreizung man zu dieser Zeit erhält, darüber wird noch im 3. Abschnitt näher berichtet werden. Eine Eigentümlichkeit müssen wir aber schon jetzt hervorheben. Wir erwähnten (s. unter Methodik), daß wir uns stets vor der eigentlichen Herzpräparation über die Wirkungsart des Vagus orientierten. Alle von uns untersuchten Frösche ergaben bei dieser Prüfung deutliche X-Wirkung. Nun zeigte sich, daß einige Herzen, die von Fröschen nach der Paarung stammten, sowie sie mit Ringerflüssigkeit durchströmt wurden, keinen Vagusstillstand mehr aufwiesen. Hier deckten die oben angeführten Experimente den wahren Sachverhalt auf, nämlich daß die Vagusunerregbarkeit in diesen Fällen nur eine scheinbare ist. Frösche, welche diese Eigentümlichkeit zeigen, kann man sich noch vor der Paarung verschaffen, wenn man sie eine Zeitlang in ein Bassin mit einer Wassertemperatur von 22° C bringt¹⁾. Wir betrachten diese Eigentümlichkeit der Frühlingsfrösche nach der Paarung, nämlich nur in undurchspültem Zustande X-Wirkung zu geben, als ein Vorstadium der im Sommer beobachteten völligen X-Unerregbarkeit auch am intakten Herzen. Eine vollständige Erklärung können wir noch nicht geben. Vielleicht liegt es daran, daß sich das Herz vor der Durchströmung, wo es mehr oder weniger leer schlägt, in einem schlechteren Zustande befindet, als während derselben. Ein schlechter Zustand des Herzens macht es aber empfindlicher für die X-Reizung (Hough²⁾, O. Loewi³⁾). Es ist aber auch möglich, daß aus dem Herzen Substanzen, welche die Vaguserregbarkeit aufrechterhalten, ausgespült werden, denn auch bei guter Blutfüllung und kräftiger Herzaktion erhält man Vagusstillstand, der dann nach Ringerdurchspülung verschwindet.

Zu den oben angeführten Punkten lassen wir einige Versuchsbeispiele aus unseren Protokollen folgen.

In allen Kurven ist in der oberen Zeile der Vorhof, in der unteren der Ventrikel registriert. Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen.

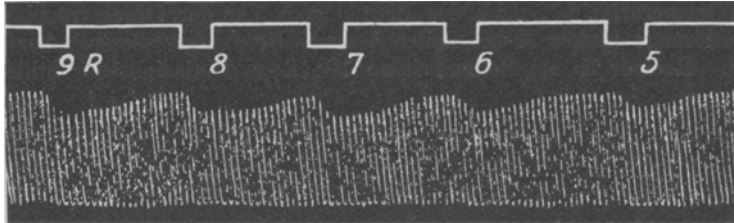
1) Bei den gewärmten Fröschen haben wir übrigens keine Paarung beobachten können.

2) Hough, Journ. of phys. 1895, Bd. 18, S. 61.

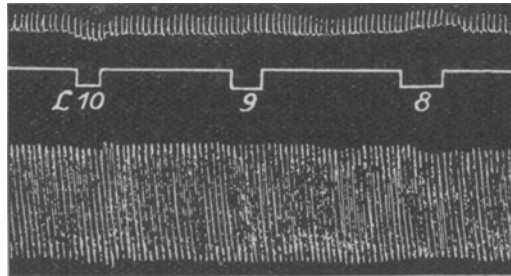
3) O. Loewi, Archiv für exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 324.

Versuch 27, vom 23. III. 1921 (Ergotamin).

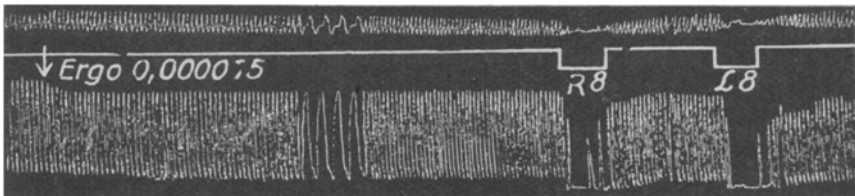
Rana esculenta, ♀. Vor der Durchströmung mit Ringerlösung Grenzwert für den Herzstillstand bei X-Reizung: Rechter X bei Rollenabstand 8, linker X bei Rollenabstand 10.



Kurve 1a. Rechter X bei Rollenabstand 9, 8, 7, 6, 5.



Kurve 1b. Linker X bei Rollenabstand 10, 9, 8 (auch bei Rollenabstand 5 keine X-Wirkung).



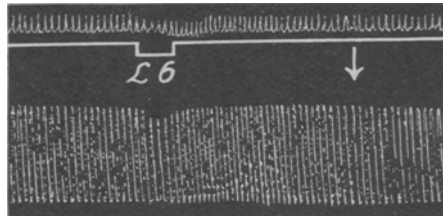
Kurve 1c. Bei ↓ Ergotamin (Sandoz) 0,000 075 g. Rechter X bei Rollenabstand 8, linker X bei Rollenabstand 8. Kurve ist um eine Zeile tiefer gerückt.

Es zeigt sich, daß in einem Falle, wo der Vagus selbst bei Rollenabstand 5 nur eine minimale negativ inotrope Wirkung ergab,

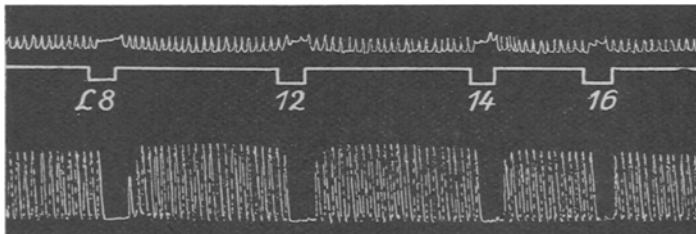
nach Ergotamin, welches selbst kaum eine Herzwirkung zeigt, nunmehr eine Reizung bei Rollenabstand 8 zu einem mehrere Sekunden andauernden diastolischen Herzstillstand führt.

Versuch 32, vom 25. III. 1921 (Physostigmin).

Rana temporaria, ♀, nach der Eierablage. Vor der Durchströmung mit Ringerlösung: Linker X bei Rollenabstand 10: Langer diastolischer Stillstand. Rechter X bei Rollenabstand 10: Langer diastolischer Stillstand.

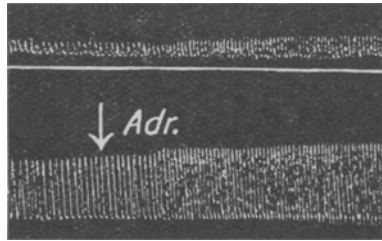


Kurve 2a. Linker X bei Rollenabstand 6. Bei $\downarrow$ 0,2 ccm Physostigmin 1:100 000.

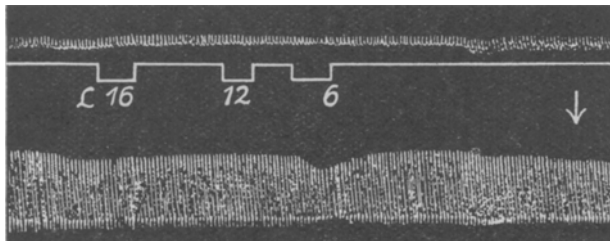


Kurve 2b. Effekt der X-Reizung nach Physostigmin. Linker X bei Rollenabstand 6, 12, 14, 16 (Grenzwert für den Stillstand).

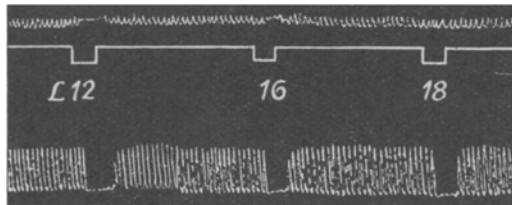
Eine kleine Dosis von Physostigmin, die keine sichtbare Herzwirkung erzeugt, hat die X-Erregbarkeit so weit wiederhergestellt, daß bei Rollenabstand 16 noch Herzstillstand erfolgt. Daß auch in diesem Falle eine gesteigerte Ansprechbarkeit des Sympathikus die Ursache für die fehlende X-Wirkung abgegeben hat, ließ sich dadurch zeigen, daß Adrenalin das Übergewicht des Sympathikus unter Wegfall der X-Wirkung wiederherstellte und daß Ergotamin den Sympathikuseinfluß neuerdings soweit dämpfte, daß die Vaguswirkung wieder zum Vorschein kam.



Kurve 2c. Bei $\downarrow$ Adrenalin (1:1000) 0,04 ccm.



Kurve 2d. Der Effekt der X-Reizung nach Adrenalin. Linker X bei Rollenabstand 16, 12, 6. Bei $\downarrow$ 0,000 075 Ergotamin (Sandoz).



Kurve 2e. Effekt der X-Reizung nach Ergotamin. Linker X bei Rollenabstand 12, 16, 18 (Grenzwert).

Daß Adrenalin den Effekt der X-Reizung aufheben kann, wurde von Bessmerthny¹⁾ für den Hund angegeben, jedoch mit einer ganz anderen Deutung. In unserem Zusammenhang erscheint aber der Befund von erhöhter Bedeutung, indem er in deutlicher Weise das periphere Abhängigkeitsverhältnis von Vagus und Sympathikus in bezug auf ihre Ansprechbarkeit vor Augen führt. Ferner ergibt sich aus Versuch 32, dessen Fortsetzung wir im 3. Abschnitt bringen werden, daß ein Zusammenwirken von Physostigmin

1) Bessmerthny, Zeitschr. f. Biol. 1906, Bd. 47, S. 400.

und Ergotamin die Erregbarkeit des Vagus noch stärker erhöht als Physostigmin allein.

Wir sind in der Analyse der Ursachen über die fehlende Vaguswirkung so weit vorgedrungen, daß wir es wahrscheinlich machen konnten, daß bei Frühlingsfröschen bei gleichzeitiger Reizung des Vagus und Sympathikus der letztere so sehr die Überhand hat, daß er die Vaguswirkung verhindert. Einen vollen Einblick in die vorliegenden Verhältnisse werden wir erst gewinnen, bis wir die gleichen Versuche an Sommerfröschen wiederholt haben und bis wir eine getrennte Reizung von Vagus und Sympathikus ausgeführt haben¹⁾.

Bei der Annahme einer gesteigerten Sympathikuserregbarkeit in der wärmeren Jahreszeit wäre von vornherein zu erwarten gewesen, daß diese auch in einer Herzwirkung ihren Ausdruck finde. Dies ist aber keineswegs regelmäßig der Fall. Auch im Hochsommer erhält man, wie wir aus früheren Untersuchungen wissen, eine deutliche und anhaltende Sympathikuswirkung meistens erst nach Ausschaltung des Vagus durch Atropin. Dieser Umstand spricht ebenfalls zugunsten unserer Auffassung, daß die Erregbarkeit des Vagus im Sommer keineswegs aufgehoben, sondern nur gegenüber dem übererregbaren Sympathikus abgeschwächt ist.

Da wir aus der Giftanalyse wissen, daß der periphere Antagonismus von Vagus und Sympathikus ein wechselseitiger ist, so blieb noch zu untersuchen, welche Rolle der mitgereizte Vagus in dem Auftreten der Sympathikuswirkung spielt. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir die gleichen Voraussetzungen, die wir für den Vagus geltend gemacht haben, auch für den Sympathikus in Anwendung bringen. Wir müssen vorher daran erinnern, daß der Sympathikus eine längere Latenz als der Vagus hat, wodurch er in bezug auf seinen Herzeffekt ungünstiger gestellt ist als der Vagus.

Die Gegenwirkung des Vagus bei der Reizung macht sich dadurch geltend, daß die Sympathikuswirkung, wenn sie vorhanden ist, erst bei einem kleineren Rollenabstand zum Vorschein kommt, meist in Form der sogenannten positiven X-Nachwirkung (Heidenhain²⁾). Wir haben auch Fälle beobachtet, in denen bei Rollenabstand 12 sich

1) Neuerdings ist von Skramlik³⁾ für den Frosch eine Methode zur isolierten Reizung von Vagus und Sympathikus angegeben worden, die wir, da unsere Untersuchungen schon abgeschlossen waren, nicht mehr verwenden konnten.

2) Heidenhain, Pflügers Archiv 1882, Bd. 27, S. 383.

3) Skramlik, Zentralbl. f. Phys. 1920, Bd. 43, S. 349.

»reine« X-Wirkung (Stillstand) ergab, bei Rollenabstand 8 positive X-Nachwirkung und bei Rollenabstand 6 reine Akzeleranswirkung. Dies ist nicht etwa in dem Sinne zu deuten, als ob der Sympathikus weniger erregbar wäre als der Vagus, welche Angabe sich meistens in der Literatur findet, sondern so, daß erst bei dem genannten Rollenabstand die Sympathikusmiterregung stark genug war, um den X-Einfluß zu überwinden. Daß dem so ist, davon können wir uns überzeugen, wenn wir Atropin geben. Nunmehr spricht der Sympathikus bei einem viel größeren Rollenabstand an. Für quantitative Untersuchungen, wie sie durch den Rollenabstand gegeben sind, ist die Sympathikuswirkung beim Frosche weniger geeignet als die Vaguswirkung. Bei letzterer haben wir als sicheres Kriterium den Herzstillstand, bei dem noch der Vorteil gegeben ist, daß der Rollenabstand, bei dem er eintritt, und der Rollenabstand, bei dem sich eben Wirkung zeigt, sehr nahe liegt und lange Zeit konstant bleibt (vgl. Busquet a. a. O.). Skramlik (a. a. O.), der eine isolierte Reizung des Froschsympathikus durchgeführt hat, gibt sogar an, daß er bei einem größeren Rollenabstand anspreche als der Vagus. Schon bei Gaskell¹⁾ findet sich die Angabe, daß man von der Medulla oblongata aus länger dauernde Herzstillstände erzielt als bei Reizung des gemeinsamen X-Stammes.

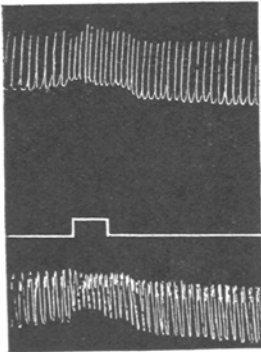
Wenn wir es früher wahrscheinlich gemacht haben, daß der Vagus zu keiner Jahreszeit unerregbar ist, sondern daß seine Unerregbarkeit eine nur scheinbare ist, so haben wir hier genügend Gründe angeführt, um es auch für den Sympathikus anzunehmen. Auch bei der »reinen« Vaguswirkung muß also der Sympathikus mit-erregt sein. Der Nachweis wäre dadurch zu führen, daß der Herzstillstand bei einem schwächeren Strom auftritt, wenn man vorher den Sympathikus durch Lähmung ausgeschaltet hat. Dies gelingt aber nur in seltenen Fällen, und auch dann ist der Erfolg nicht ergiebig, so daß beispielsweise ein Herz, daß bei Rollenabstand 10 Stillstand zeigte, nach Ergotamin bei Rollenabstand 12 stillsteht. Wir glauben, daß dieser Umstand sowie die Inkonstanz der Akzeleranswirkung beim Frosche überhaupt, dadurch gegeben ist, daß, wie erwähnt, der Sympathikus eine längere Latenz hat. So läßt sich erklären, warum man auch im Hochsommer nicht immer eine primäre Sympathikuswirkung erhält. Der Vagus wird eben immer früher erregt und hat schon seinen Einfluß geltend gemacht, bevor der Sympathikus seine Wirkung entfalten kann.

1) Gaskell, Journ. of phys. 1880, Bd. 7, S. 49.

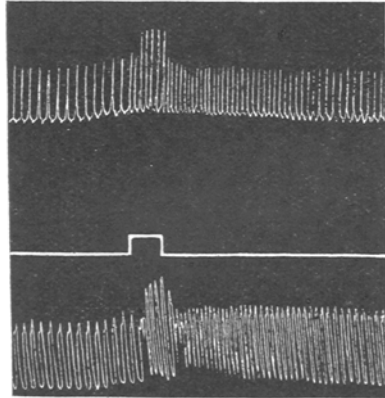
Manchmal erhält man in der wärmeren Jahreszeit als primäre Wirkung einen positiv chronotropen und inotropen Herzeffekt. Daß aber auch in diesem Falle der Vagus miterregt ist, können wir durch folgendes Kurvenbeispiel belegen:

Versuch 13, vom 9. III. 1921.

Rana temporaria, ♂. Kanüle distal von der Leber.



Kurve 3a. Linker X bei Rollenabstand 6.



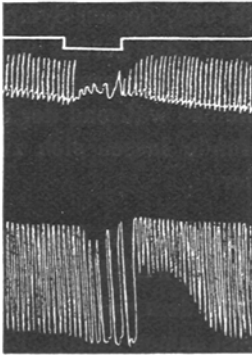
Kurve 3b. Linker X bei Rollenabstand 6 nach 0,05 ccm Atropin (1 : 1000).

Die Sympathikuswirkung nach Atropin zeigt sich nicht nur in einer viel stärkeren positiv inotropen Wirkung, sondern auch in einem viel längeren Nachhalten der Akzeleration.

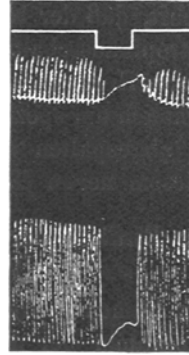
Es ist klar, daß das Atropin das Analogon zu unserem Ergotaminversuch ist. Wir haben noch in weiterer Analogie zu zeigen, daß sich durch Steigerung der Vagusansprechbarkeit eine Sympathikuswirkung aufheben läßt, wie umgekehrt eine Steigerung des Sympathikuseinflusses die X-Wirkung vereitelt (vgl. Kurve 2c und 2d und die Kurven im III. Abschnitt).

Diesen starken systolischen Effekt in Versuch 18 (Kurve 4a) als Ausdruck einer Sympathikuswirkung haben wir besonders bei Warmfröschen beobachtet. Er läßt sich, wie hier durch Physostigmin, auch durch Ergotamin aufheben. Es handelt sich um eine Eigentümlichkeit der gewärmten Frösche, da wir bei normalen Tieren ähnliches in dem Ausmaße nie beobachtet haben. Zugleich mußte es den Gedanken nahelegen, daß es sich hier um Einflüsse handelt, die die Herzmuskulatur selbst in einen solchen Zustand versetzt haben, daß sie auf den Sympathikusreiz besonders stark reagiert.

Versuch 18, vom 17. III. 1921.

Rana temporaria, ♂, Warmfrosch (10 Tage bei 22° C).

Kurve 4a. Linker X bei Rollenabstand 8. Die Kontrakturstellung des Ventrikels unmittelbar nach der Vagusreizung ist auf den Sympathikuseinfluß zurückzuführen (sog. positive Vagusnachwirkung).



Kurve 4b. Linker X bei Rollenabstand 8. Kurz vorher Darreichung von Physostigmin 0,1 cem (1 : 100 000).

Als Resultat unserer Untersuchungen über das periphere Wechselspiel von Vagus und Sympathikus bei gleichzeitiger Reizung können wir demnach sagen: daß die Annahme sehr wahrscheinlich ist, daß zu allen Jahreszeiten immer beide Herznerven erregbar sind und erregt werden und daß demnach das Mechanogramm des Herzens die Resultante aus der Reizung beider Nerven ist. Erst künstliche Störungen im Gleichgewichtszustande beider Nerven gewähren einen Einblick über die Beteiligung beider Nerven an dem Zustandekommen des Herzeffektes. Das Mechanogramm allein genügt zu dieser Analyse nicht. Diese Störungen im Gleichgewichtszustande, wie wir sie in unseren Versuchen durchgeführt haben, zeigen in Übereinstimmung mit Kolm und Pick (a. a. O.), daß ein strenges Abhängigkeitsverhältnis auch in der elektrischen Ansprechbarkeit der Nerven besteht, das nicht nur von dem Zustande des Erfolgsnerven, sondern im gleichen Maße von der Miterregung des latent bleibenden Nerven abhängig ist, daß demnach ein peripherer Regulationsmechanismus besteht. Diese Autoren fanden für Gifte, daß eine Erregbarkeitssteigerung des einen Systems eine Herabsetzung der Erregbarkeit des anderen Systems bedingt.

Wir glauben diesen Abschnitt nicht abschließen zu können, ohne den interessanten Befund zu erwähnen, den O. Loewi¹⁾ jüngst in

1) O. Loewi, Pflügers Archiv 1921, Bd. 189, S. 239.

einer ersten Mitteilung angegeben hat. Er fand, daß die Speisungsflüssigkeit eines Herzens (Kröte), dessen Vagus längere Zeit elektrisch gereizt wurde, an einem anderen Herzen X-Wirkung hervorruft und umgekehrt, daß der Inhalt eines Herzens (Kröte), dessen Sympathikus nach Atropinausschaltung des Vagus längere Zeit gereizt wurde, in ein anderes Herz gebracht, Sympathikuswirkung hervorruft. Es handelt sich demnach um spezifische Substanzen, welche während der Nervenreizung abgespalten werden. Unsere Befunde lassen sich zwanglos nach diesem neuen Gesichtspunkt analysieren.

II. Der Einfluß der Ionenzusammensetzung der Ringerlösung auf die Vagus- und Sympathikuswirkung.

Wir kamen in dem vorigen Abschnitt zu dem Schlusse, daß das Mechanogramm bei der Reizung des X-Stammes durch Erregung beider in ihm verlaufenden Nerven zustande kommt und daß es in seinem Aussehen, d. h. ob es mehr im Sinne des Vagus oder Sympathikus verläuft, von der eben vorhandenen Ansprechbarkeit beider Nerven abhängig ist. Die Ansprechbarkeit wiederum ist in dem jeweiligen Gleichgewichtszustande der Nerven begründet.

Dieser Herzeffekt aber, den wir als den sichtbaren Ausdruck der Nervenreizung analysieren, kann in seiner Erscheinungsform noch durch Einflüsse mitbestimmt werden, die das Erfolgsorgan, den Herzmuskel, selbst betreffen. Wir haben dies schon im Anschluß an Kurve 4a angedeutet. Wir hatten uns ferner zu zeigen bemüht, daß im Falle der Unerregbarkeit des Froschvagus eine verstärkte Sympathikusansprechbarkeit besteht und haben es bisher offen gelassen, wie diese zustande kommt. Aus den Untersuchungen von Howell¹⁾, von Fröhlich und Pick²⁾ sowie von Kolm und Pick³⁾ wissen wir, daß durch einen Überschuß an Kalk der Froschventrikel für den Sympathikusreiz sensibilisiert wird und daß durch Kali im Überschuß das Herz für den Vagusreiz empfindlicher gemacht wird. Man mußte daher daran denken, ob nicht die stärkere Ansprechbarkeit des Sympathikus im Sommer unterstützt werde durch eine Sensibilisierung des Herzens für den Akzeleransreiz. In diesem Falle hätte dann der Vagus gewissermaßen keinen Angriffspunkt am Herzen, ähnlich wie in den Versuchen von Kolm und Pick⁴⁾ vaguserregende Mittel bei Calciumüberschuß auf den Sympathikus wirken. Nun ersehen wir aus

1) Howell, Amer. Journ. of Phys. 1905—06, Bd. 15, S. 280.

2) Fröhlich und Pick, Zentralbl. f. Phys. 1918, Bd. 33, S. 225.

3) Kolm und Pick, Pflügers Archiv 1921, Bd. 189, S. 137.

4) Dieselben, Ebenda 1921, Bd. 190, S. 108.

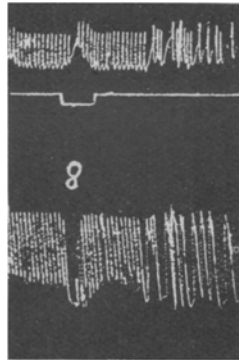
einer Mitteilung von de Boer¹⁾ nach Analysen, die de Waard mit seiner neuen Methode ausgeführt hat, daß im Blute der Sommerfrösche zweimal soviel Kalk enthalten ist als im Blute der Winterfrösche. Wir mußten daher untersuchen:

1. Wie wird eine bestehende Vaguswirkung durch Änderung des CaCl_2 -Gehaltes der Ringerlösung beeinflußt?
2. Wird eine latente X-Wirkung durch Änderung des Ca-Gehaltes manifest?

Eine manifeste X-Wirkung wird durch einen Überschuß von Ca nicht aufgehoben. Es ändert sich auch der Rollenabstand, bei dem Herzstillstand eintritt, nicht, ob man nun den Kalküberschuß akut oder bei Dauerdurchströmung auf das Herz einwirken läßt. Selbst wenn man das Herz mit kalifreiem Ringer durchströmt, kann man noch deutlich X-Stillstand erzielen.

Versuch 3, vom 1. III. 1921.

Rana temporaria, ♂. Durchströmung mit KCl-freiem Ringer.



Kurve 5. Reizung bei Rollenabstand 8.

Es zeigt sich, daß das Herz auf der Höhe der Kalkwirkung auf X-Reizung diastolischen Stillstand zeigt. Beim Säugetier hingegen wird, wie Kraus²⁾ unlängst gezeigt hat, die herzhemmende X-Wirkung durch Überschuß an Kalk aufgehoben. Auch Howell (a. a. O.) findet am Froschherzen bei kalifreier Durchströmung den Vagus in der Mehrzahl der Fälle wirksam.

Andererseits haben wir es zu wiederholten Malen versucht, eine fehlende X-Wirkung durch einen relativen Kaliüberschuß, bzw. Kalk-

1) S. de Boer, Arch. néerl. phys. II/3, p. 352.

2) F. Kraus. Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 8, S. 201.

mangel wieder effektiv zu machen, ohne daß uns dies jemals gelungen wäre, während es mit Ergotamin möglich war.

Aus unseren Versuchen ergibt sich also, daß eine Änderung des Ca-Gehaltes der Ringerlösung, bzw. die Vermehrung des Kalkgehaltes im Blute der Sommerfrösche nicht die Ursache für die fehlende X-Wirkung abgeben kann, denn selbst maximale Kalkung verhindert den X-Stillstand nicht und relativer Kalkmangel, bzw. Kaliüberschuß ruft eine fehlende Vaguswirkung nicht hervor (vgl. O. Loewi¹⁾).

Zusammenfassend läßt sich sagen: Eine Sensibilisierung des Herzens für den Akzeleransreiz durch ein Plus an Kalk, wie er in dem Blute der Sommerfrösche vorhanden ist, gibt nicht die Ursache für die fehlende X-Wirkung im Sommer ab.

Wir haben noch eine Reihe von Beobachtungen, die in dieses Kapitel fallen, verzeichnet. Sie gehören aber nicht unmittelbar zu der in Rede stehenden Frage. Man kann sagen, daß keine besondere Änderung der Vagus- oder Sympathikuswirkung auftritt, wenn man die verschiedensten Elektrolytkombinationen teils bei Dauerdurchströmung, teils akut in das Herz gebracht, verwendet. Vielleicht unterstützt Kali im Überschuß etwas die X-Wirkung. Ein fast vollständiger X-Stillstand kann vollständig werden, oder die Stillstände werden etwas länger. Es sind dies Beobachtungen, welche durch die diastolische Herzwirkung des Kalium hinreichend erklärt werden. Andererseits weisen Kolm und Pick²⁾ nach, daß das Kali auf die reizerzeugenden Zentren im Oberherzen einen erregenden Einfluß ausübt. Dieser müßte der X-Reizung sogar entgegenwirken. Eher läßt sich noch behaupten, daß Kalküberschuß eine bestehende Sympathikuswirkung verstärkt. Vielleicht liegen unsere geringen Resultate an der Versuchsanordnung, die wir gewählt haben, denn man kann sich sehr gut vorstellen, daß die Ionen eine ganz andere Wirkung entfalten, wenn sie plötzlich in der Gegend der Reizbildungszentren abgespalten werden, dort, wo ja auch der Nervenreiz angreift. Es wurde von Howell und Duke³⁾ angenommen, daß die X-Wirkung nichts anderes als eine Kaliwirkung sei, denn sie beobachteten, daß während der Vagusreizung Kalium im vermehrten Maße aus dem Säugetierherzen ausgeschwemmt werde. Schon dieser Befund und andere

1) O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 349, Anmerk.

2) Kolm und Pick, Pflügers Archiv 1920, Bd. 185, S. 235.

3) Howell und Duke, Amer. Journ. of phys. 1908, Bd. 21, S. 51.

Beobachtungen (Busquet und Pachon¹⁾, Böhm²⁾, Arima³⁾, Loewi⁴⁾ u. a.) können dafür verwertet werden, daß es bei der elektrischen Nervenreizung hauptsächlich auf den Bestand des Herzens an K und Ca in festgebundener Form ankommt, die es wie jedes andere Organ festzuhalten imstande ist.

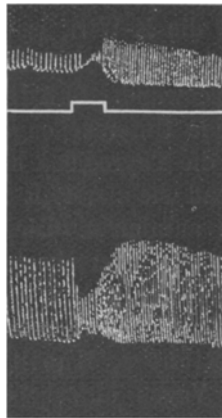
III. Der Einfluß von Schilddrübensubstanzen auf den Herznervenapparat.

Wir sind bisher die Antwort darauf schuldig geblieben, wie die verstärkte Sympathikusansprechbarkeit in der wärmeren Jahreszeit zustande kommt. Einige Beobachtungen führten uns dazu, an innersekretorische Vorgänge zu denken.

Die Wirkungsbilder, welche man bei Fröschen, nachdem sie kurze Zeit aus dem Winterschlaf erwacht sind, erhält, sind die einer »reinen« X-Wirkung. Nähern sich die Tiere im Aquarium der Zeit der Paarung⁵⁾, so erhält man zunehmend Wirkungsbilder, welche die sogenannte

Versuch 5, vom 5. III. 1921.

Rana temporaria, ♂.



Kurve 6. Linker X bei Rollenabstand 8. Positive X-Nachwirkung (vgl. Kurve 4a).

1) Busquet und Pachon, Journ. de physiol. et path. gén. 1909, Bd. 11, S. 807, 851, 1025.

2) Böhm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 75, S. 230.

3) Arima, Pflügers Archiv 1914, Bd. 157, S. 531.

4) O. Loewi, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1918, Bd. 82, S. 131.

5) Das erste Umklammerungspaar beobachteten wir am 7. III., das letzte am 29. III.

positive X-Nachwirkung, also den Einfluß einer gesteigerten Sympathikusansprechbarkeit aufweisen. Oder man kann selbst bei den kleinsten Rollenabständen nur negativ inotrope Wirkung, oft am Vorhof allein, aber keinen Herzstillstand erzielen.

Bald nach dem Fortpflanzungsgeschäft treten dann die Verhältnisse ein, wie wir sie in dem I. Abschnitt beschrieben haben. Der Vagus wird in der überwiegenden Anzahl der Fälle während der Durchströmung des Herzens mit Ringerlösung unerregbar gefunden.

Nun war es immer wieder von neuem auffallend, daß ein Teil der am gleichen Tage untersuchten Frösche fehlende oder geringe X-Wirkung ein anderer Teil positive X-Nachwirkung zeigte, während die Umklammerungsfrösche, sowohl Männchen als Weibchen, »reine« X-Wirkung aufwiesen. Wir haben zu wiederholten Malen Frösche aus der Umklammerung gelöst und immer lange Stillstände auf X-Reizung erhalten (vgl. Kurve 9a, 10a, 11).

Dieser in relativ kurzer Zeit sich vollziehende Übergang der reinen X-Wirkung in eine fehlende X-Wirkung, vor allem aber der Umstand, daß die Änderung der X-Erregbarkeit in so innigem Zusammenhange mit den Geschlechtsfunktionen zu stehen schien, war uns auffallend. Weiterhin war bemerkenswert, daß die X-Wirkung gerade zu einer Zeit, wo die aus dem Winterschlaf erwachten Tiere sich zu einer erhöhten Tätigkeit anschicken, verschwand. L. Adler¹⁾ hat nun durch histologische und experimentelle Untersuchungen nachgewiesen, daß bei winterschlafenden Tieren die Thyreoidea sich in einem atrophischen Zustande befindet, während sie zur Zeit des Erwachens der Tiere von neuem ihre Funktion aufnimmt. Diese Beobachtungen führten uns dazu, die Extrakte einiger innersekretorischen Organe, vor allem die der Schilddrüse, auf das Froschherz einwirken zu lassen.

Es ergab sich, daß Extrakte von verschiedenen Thyreoideapreparaten (Parke-Davis, Richter, Knoll) imstande sind, die herzhemmende Wirkung des Vagus aufzuheben. Die nähere Analyse zeigte, daß der Angriffspunkt dieser Extrakte die Sympathikusendigungen betreffe, denn wir fanden bei Reizung des X-Stammes, nachdem Schilddrüsensubstanzen eingewirkt hatten, am Herzen eine mehr oder weniger deutliche Sympathikuswirkung und ermittelten einen Antagonismus gegenüber dem Ergotamin. Daß es sich nicht um eine Lähmung des Vagus durch unspezifische Einflüsse handelt, konnten wir dadurch nachweisen, daß der Sympathikuseffekt am Herzen nach

1) L. Adler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 159.

Ausschaltung des Vagus noch stärker wurde. Der Mechanismus der Aufhebung der X-Wirkung durch Thyreoideasubstanzen wäre demnach so zu erklären, daß durch die gesteigerte Sympathikusansprechbarkeit die Vaguswirkung vereitelt wird. Daß man aus solchen Befunden auf einen peripheren Regulationsmechanismus, in bezug auf die Ansprechbarkeit der beiden Herznerven, schließen muß, haben wir schon gezeigt (vgl. S. 141).

Auch hier wird es notwendig sein, durch weitere Experimente vollständige Klarheit zu schaffen. Es fehlt uns einmal als Verbindungsglied die Thyreoideaexstirpation, die wir bei Sommerfröschen anzuführen gedenken, ferner sind wir uns bewußt, daß in den Extrakten, mit denen wir gearbeitet haben, allerlei unbekannte Substanzen enthalten sein können, die eine unspezifische Wirkung zu entfalten imstande sind. Wir hätten demnach noch den Nachweis zu bringen, daß die Aufhebung der Vaguswirkung auf die für die Schilddrüse spezifischen Stoffe zurückzuführen sei. Solche Untersuchungen sind im Gange.

Was wir aber schon jetzt zugunsten einer spezifischen Wirkung anführen können, ist folgendes: In der Literatur konnten wir bisher eine Arbeit, welche sich mit der Einwirkung von Schilddrüsensubstanzen auf den Nervenapparat des Froschherzens beschäftigte, nicht auffinden. Um so zahlreicher und zum Teil auch widersprechend sind die Resultate, welche man am Warmblüterherzen gewonnen hat.

Es ist noch nicht vollständig geklärt, ob und in welcher Weise die Thyreoideasubstanzen auf das parasympathische System einwirken. Ihre Wirkung aber auf das sympathische System ist schon durch zahlreiche Arbeiten erwiesen. Sie äußert sich vor allem in einer Sensibilisierung für Adrenalin, d. h. in einer Erregbarkeitssteigerung des sympathischen Systems, wie es Asher¹⁾ und seine Schule immer wieder betont (Lit. bei C. G. Santesson²⁾).

Eiger³⁾ am Berner phys. Institut hat nachweisen können, daß Adrenalindosen, welche am Läwen-Trendelenburgschen Präparat unwirksam waren, zusammen mit Schilddrüsensubstanzen, die an sich die Gefäßweite nicht beeinflussen, Vasokonstriktion ergaben. Er hat ferner Tatsachen dafür bringen können, daß es sich um eine spezifische Wirkung der Schilddrüsenstoffe handelt. Wir sind in einigen Versuchen zu den gleichen Resultaten gelangt und es zeigten die gleichen Extrakte, welche am Gefäßapparat des Frosches eine Sen-

1) L. Asher, Therap. Halbmonatshefte 1920, Jg. 34, Hft. 8, S. 222.

2) C. G. Santesson, Skand. Arch. f. Physiol. 1919, Bd. 37, S. 187.

3) Eiger, Zeitschr. f. Biol. 1917, Bd. 67 (49), S. 253, 265.

sibilisierung für Adrenalin bewirkten, auch die oben beschriebene Aufhebung der X-Wirkung. Wir verwendeten:

1. Tabletten von Parke-Davis (1% Thyroprotein nach Dr. Beebe);
2. Tabletten von Richter (1 Tablette = 0,5 g frische Schilddrüse), die sich an einem myxödematösen Kinde als wirksam erwiesen hatten;
3. Thyraden Knoll (1 Tablette = 0,3 g frische Schilddrüse);
4. Pulv. subtilissimus thyreoideae Richter;
5. Pulv. subtilissimus thyreoideae Parke-Davis.

Die Thyreoideapulver sowie die feinverpulverten Tabletten wurden 1 Stunde mit Ringerscher Lösung extrahiert und dann filtriert. Es resultiert dann eine klare, leicht opaleszente Flüssigkeit. Alle diese Präparate erwiesen sich als wirksam.

Die Präparate zeigten in den von uns verwendeten Dosen keine besondere Herzwirkung, manchmal etwas negativ chronotrope Wirkung (vgl. Asher und Flack¹⁾ Richardson²⁾), die auch am Säugetierherzen keine besondere Wirkung fanden). Je nach den angewandten Präparaten und je nach der Dosis, aber auch bei verschiedenen Froschherzen etwas verschieden, kehrt die X-Erregbarkeit 10 Minuten bis 1/2 Stunde nach der Thyreoideagabe wieder zurück, so daß man verschiedene Präparate an dem gleichen Herzen untersuchen und in ihrer Wirkung miteinander vergleichen kann.

Ferner haben wir uns bemüht, den Synergismus von Adrenalin und Thyreoidea auch am Froschherzen nachzuweisen. Wir haben dazu die von C. Amsler³⁾ beschriebene inverse Adrenalinwirkung benutzt. Wenn man an einem Froschherzen durch große Dosen von Ergotamin den Sympathikus lähmt und nunmehr Adrenalin einwirken läßt, so erhält man eine negativ ino- und chronotrope Wirkung. Es gelingt mit Thyreoideasubstanzen diese negativ chronotrope und inotrope Wirkung aufzuheben. Den gleichen Effekt erzielt man bekanntlich auch mit Atropin, aber dann hat eine nachfolgende Adrenalinosis keine Herznervenzirkung mehr, während nach Thyreoidea Adrenalin unter diesen Umständen wieder seine normale sympathische Herzwirkung entfaltet. Ja man kann direkt beobachten, wie eine inverse Adrenalinwirkung sofort nach der Thyreoideazufuhr in eine positive umschlägt. Haben diese Versuche einen Antagonismus zu dem sympathisch lähmenden Ergotamin ergeben, so läßt sich dieser auch noch auf andere Weise zeigen. Wenn Ergotamin den Sympathikus des Froschherzens voll-

1) Asher und Flack, Zeitschr. f. Biol. 1910, Bd. 55, S. 83.

2) Richardson, Ebenda 1916, Bd. 67 (49), S. 57.

3) C. Amsler, Pflügers Archiv 1920, Bd. 185, S. 86.

ständig gelähmt hat, wovon man sich am besten durch das Auftreten der inversen Adrenalinwirkung überzeugt, so kann man dennoch mit einer nachfolgenden Thyreoideagabe eine bestehende Vaguswirkung aufheben. Nachdem die fehlende Vaguswirkung während der Einwirkung der Thyreoideasubstanzen, wie schon erwähnt, durch eine gesteigerte Sympathikusansprechbarkeit zustande kommt, so muß man schließen, daß die Thyreoideasubstanzen die lähmende Wirkung des Ergotamins sofort aufheben können. Dies ist um so bemerkenswerter, als Ergotamin (Sandoz) ähnlich dem Atropin die Lähmung der Nervenendigungen sonst ziemlich lange aufrecht erhält. Ist andererseits das Herz mit Thyreoidea vorbehandelt, so gelingt es oft mit den größten Dosen von Ergotamin nur schwer, den Sympathikus vollständig zu lähmen. Übrigens scheinen auch die Froschherzen nach Art und Jahreszeit gegen Ergotamin verschieden empfindlich zu sein.

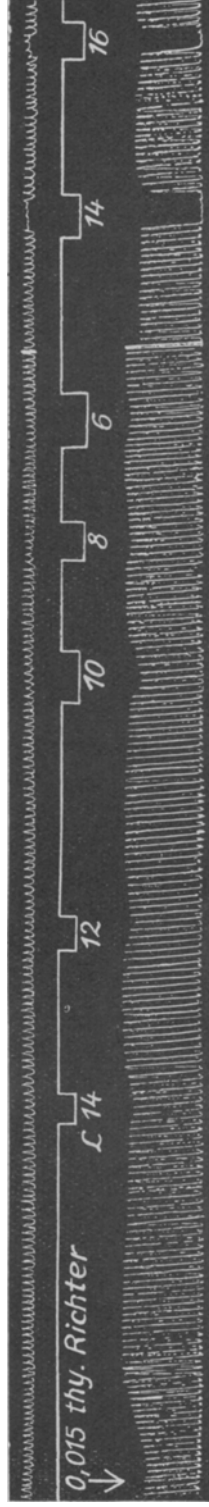
Es seien zu dem eben Gesagten folgende Kurven mitgeteilt: Wir bringen zunächst die Fortsetzung von Versuch 32 und verweisen auf Kurve 2e, aus der hervorgeht, daß der Herzstillstand noch bei Rollenabstand 18 erfolgt ist. Zugleich erinnern wir daran, daß diesem Herzen schon Ergotamin zugeführt wurde.

Es zeigt sich in Kurve 7a das Ausbleiben der X-Wirkung nach der Thyreoideagabe und ihre Restitution, nachdem 15 Minuten lang Ringerlösung durch das Herz geströmt ist. Zugleich erwies sich die Thyreoideazufuhr unmittelbar nach Ergotamin (0,000 075 g), einer Dosis, die zur Lähmung des Sympathikus geführt hat (vgl. Kurve 2d, e), als wirksam. Es wurde noch einmal die gleiche Dose Schilddrüsenextrakt mit dem gleichen Erfolge des Wegfalles der Vaguswirkung gegeben, nunmehr wurde aber noch dem Herzen Atropin hinzugefügt.

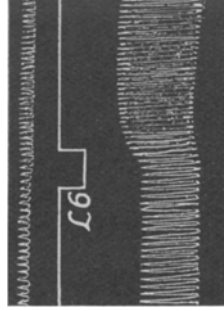
Nach Atropin kommt in Kurve 7b eine starke Sympathikuswirkung zum Vorschein, ein Beweis, daß der Vagus miterregt wurde, bzw. daß es sich bei der fehlenden Vaguswirkung nach Thyreoidea nicht um eine Lähmung des Vagus gehandelt hat, denn sonst hätte man schon in Kurve 7a die Sympathikuswirkung wahrnehmen müssen.

In diesem Versuche war der Einfluß des Sympathikus nach der Thyreoideagabe am Mechanogramm nicht sehr deutlich zu sehen. Wir haben schon im I. Abschnitt unsere Anschauungen darüber entwickelt, warum man auch im Sommer meist spontan keine deutliche Sympathikuswirkung bekommt. Führt man aber den Thyreoideaversuch an einem Herzen aus, das an und für sich die Tendenz hat, auf den Sympathikusreiz anzusprechen, so bekommt man nach der Thyreoideagabe leichter eine starke Sympathikuswirkung. Im Versuch 18 (vgl. Kurve 4a) waren solche Bedingungen gegeben.

Versuch 32, vom 25. III. 1921 (Fortsetzung).



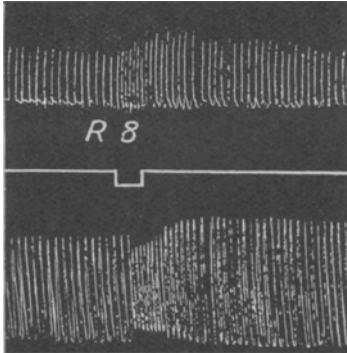
Kurve 7a. Bei $\downarrow 0,3$ cem des Extraktes (1:10) von Richterschen Tabletten. Linker X bei Rollenabstand 14, 12, 10, 8, 6.
15 Minuten Durchströmung mit Normalringer. Linker X bei Rollenabstand 14, 16 (Grenzwert).



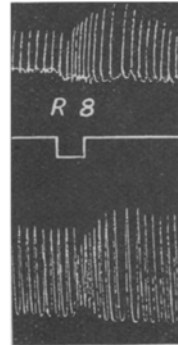
Kurve 7b. Linker X bei Rollenabstand 6 nach Atropin.

Es wurde in Kurve 8a vor der Reizung Extrakt. thyr. Richter 0,06 ccm gegeben. Im weiteren Verlaufe des Versuches wurde es versucht, mit Ergotamin die Sympathikuswirkung wieder aufzuheben. Selbst bei einer Dosis, die schon die Inotropie des Herzens schädigte, gelang dies nicht, wie Kurve 8b zeigt.

Versuch 18, vom 17. III. 1921 (Fortsetzung).



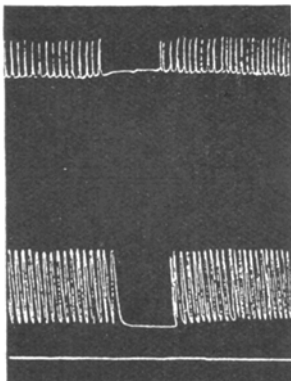
Kurve 8a. Der Effekt des rechten X bei Rollenabstand 8 nach Thyreoidea (vgl. den Stand der Dinge in Kurve 4b).



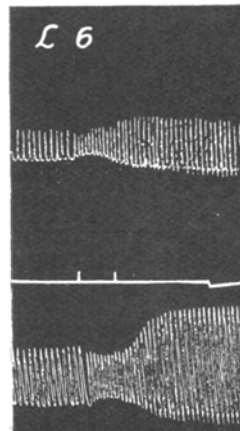
Kurve 8b. Nach Ergotamin $2 \times 0,00005$ g. Effekt des rechten X bei Rollenabstand 8.

Versuch 16, vom 15. III. 1921.

Rana temporaria, ♂ (aus der Umklammerung gelöst).



Kurve 9a. Linker X bei Rollenabstand 6.

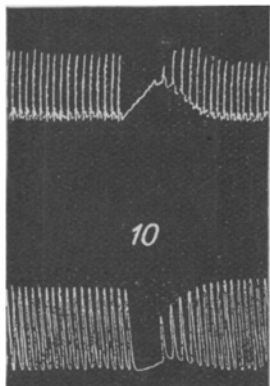


Kurve 9b. Linker X bei Rollenabstand 6. Nach 0,1 ccm Thyraden Knoll (1:10). Kurve um eine Zeile tiefer gerückt.

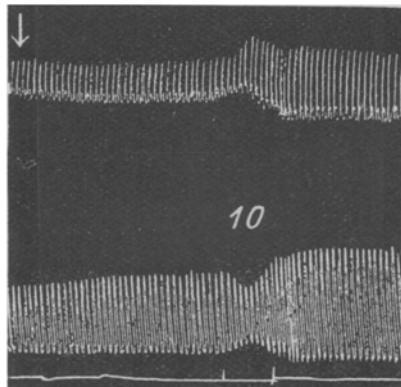
Es zeigt sich in den Versuchen 16, 17 und 25, daß Extrakte von Thyreoideapräparaten verschiedener Herkunft imstande sind, die ursprüngliche X-Wirkung aufzuheben. In Versuch 16, 17, 18 ruft die elektrische Reizung nach Thyreoidea eine starke Sympathikuswirkung hervor.

Versuch 17, vom 16. III. 1921.

Rana temporaria, ♀ (aus der Umklammerung gelöst).



Kurve 10a. Rechter X bei Rollenabstand 10.



Kurve 10b. Bei ↓ 0,1 cm Thyreoprotein 1 %
nach Dr. Beebe (Parke-Davis). Rechter X
bei Rollenabstand 10.

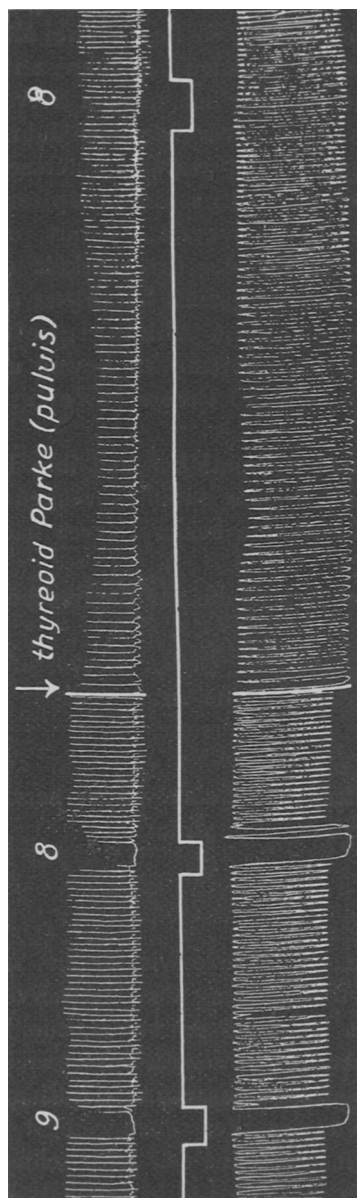
Als Beispiel für den Antagonismus gegenüber dem Ergotamin, bzw. dem Synergismus der Thyreoideasubstanzen mit Adrenalin, sei Versuch 30 mitgeteilt.

Aus dieser Kurve geht hervor, daß Thyreoideasubstanzen imstande sind, die durch Lähmung des Sympathikus hervorgerufene inverse Adrenalinwirkung aufzuheben.

Besprechung der Ergebnisse.

Die bekannte Tatsache, daß der Herzvagus beim Frosch in der wärmeren Jahreszeit in der Mehrzahl der Fälle unerregbar gefunden wird, wurde näher untersucht. Diese Erscheinung wurde von dem Gesichtspunkte aus analysiert, daß der gemeinsame Verlauf und damit die gleichzeitige Reizung von Vagus und Sympathikus beim Frosch für das Zustandekommen aber auch für die Analyse des Herzeffektes von der größten Bedeutung ist. Es ergab sich: daß Vagus und Sympathikus nicht nur zu allen Jahreszeiten erregbar sind, sondern auch bei jeder Reizung des gemeinsamen Nervenstammes erregt werden, daß das

Versuch 25, vom 22. III. 1921.
Rana temporaria, ♂ (aus der Umklammerung gelöst).



Kurve 11. Rechter X bei Rollenabstand 9,8. Bei $\downarrow$ 0,1 cem pulv. thyr. Parke-Davis (1:100). Rechter X bei Rollenabstand 8.

Versuch 30, vom 24. III. 1921.
Rana temporaria, ♂. Es wurde dem Herzen zuerst Ergotamin (0,000075 g) und dann Adrenalin (0,00005 g) zugeführt. Auf der Höhe der negativ chrono- und inotropen Adrenalinwirkung wurde Thyreoideasubstanz zugeführt.



Kurve 12. Inverse Adrenalinwirkung nach Ergotamin. Bei $\downarrow$ 0,2 cem pulv. thyr. Richter (1:100).

Mechanogramm die Resultante aus der Erregung beider Nerven ist.

Wenn wir uns fragen, wieso wir dann zu verschiedenen Jahreszeiten so verschiedene Herzwirkungen erhalten, so liegen zwei Möglichkeiten vor: Entweder das Herz ist zu verschiedenen Jahreszeiten verschieden empfindlich für den fördernden oder hemmenden Nervenimpuls oder diese beiden Nervenimpulse sind zu verschiedenen Jahreszeiten verschieden stark. Beide Möglichkeiten wurden untersucht. Es konnte zwischen Vagus und Sympathikus ein peripherer Regulationsmechanismus nachgewiesen werden, derart, daß wie im Zentralnervensystem eine Steigerung der Erregbarkeit des einen Systems die Erregbarkeit des anderen Systems herabsetzt und umgekehrt. Es besteht demnach ein strenges Abhängigkeitsverhältnis zwischen Vagus und Sympathikus in bezug auf ihre elektrische Ansprechbarkeit, die in ihrem jeweiligen Erregungszustand begründet ist.

Dieses Wechselspiel von Vagus und Sympathikus und ihre Beteiligung an dem jeweiligen Herzeffekt konnte durch Störungen in dem eben vorhandenen Gleichgewichtszustande beider Nerven nachgewiesen werden.

Es ergab sich, daß bei Frühlingsfröschen, die zur Untersuchung gelangten:

1. Eine fehlende Vaguswirkung läßt sich wieder hervorrufen, bzw. eine vorhandene Sympathikuswirkung aufheben:

- a) durch Ergotamin,
- b) durch Physostigmin.

2. Eine fehlende Sympathikuswirkung läßt sich wieder hervorrufen, bzw. eine vorhandene Vaguswirkung unterdrücken:

- a) durch Atropin,
- b) durch Adrenalin,
- c) durch Thyreoideasubstanzen.

In bezug auf die zweite Möglichkeit, welche wir für das verschiedene Aussehen des Herzeffektes bei Reizung des Herznervenstammes zu verschiedenen Jahreszeiten herangezogen haben, nämlich daß es Einflüsse sind, welche das Herz selbst als Erfolgsorgan betreffen, haben wir die Änderung der Ionenzusammensetzung der Ringerlösung untersucht. Es kommt ihr, nach unseren Versuchen wenigstens, eine merkliche Bedeutung in dieser Hinsicht nicht zu. Dies schließt aber nicht aus, daß der jeweilige Kalium- oder Calciumgehalt der Herzmuskulatur selbst eine Änderung in der Ansprechbarkeit des Herzens durch die Herznerven hervorrufen kann.

Es wurde ferner nachgewiesen, daß im Falle einer fehlenden Vaguswirksamkeit, einer scheinbaren Unerregbarkeit dieses Nerven, wie man sie in der wärmeren Jahreszeit vorfindet, eine verstärkte Sympathikusansprechbarkeit besteht, wobei jedoch die längere Latenz der Sympathikusherzwirkung berücksichtigt werden muß.

Durch die Beobachtung der Wirkungsbilder bei der Vagusreizung, welche man zur Zeit der Paarung der Frösche beobachtet, wurden wir dazu geführt an innersekretorische Vorgänge zu denken und die Einwirkung der Schilddrüsensubstanzen auf die Herznervenregbarkeit zu untersuchen.

3. Es ergab sich, daß Extrakte von Schilddrüsenpräparaten verschiedener Herkunft imstande sind eine bestehende Vaguswirkung aufzuheben. Die nähere Analyse zeigte, daß die Schilddrüsensubstanzen auf die sympathischen Nervenendigungen des Froschherzens erregbarkeitssteigernd einwirken, denn:

- a) sie zeigen an sich keine Herzwirkung,
- b) Reizung des Herznervenstammes bewirkt nach Thyreoidea einen Sympathikuseffekt am Herzen,
- c) es besteht ein wechselseitiger Antagonismus zu dem sympathisch lähmenden Ergotamin,
- d) es besteht ein Synergismus mit dem sympathisch fördernden Adrenalin.

4. Unsere derzeitige Vorstellung geht dahin, daß die in der wärmeren Jahreszeit fehlende Vaguswirkung, bzw. die verstärkte Tendenz des Herzens auf den Sympathikusreiz anzusprechen, mit der Funktion der Thyreoidea in einem Zusammenhang steht: derart vielleicht, daß die während des Winterschlafes eingetretene Involution der Schilddrüse sich zur Zeit der Paarung, die für jedes Tier eine *vita maior* bedeutet, wieder ausgleicht und daß die Thyreoidea zu dieser Zeit wieder ihre normale Funktionshöhe erlangt. Wenn sich zeigen läßt, daß eine Thyreoideaexstirpation beim Sommerfrosch eine Vaguserregbarkeit, wie sie beim Winterfrosch vorhanden ist, hervorruft, so wäre die Kette unserer Beweisführung geschlossen.

Nachtrag bei der Korrektur.

An Eskulenten, welche Ende Juli untersucht wurden, gelang es nicht mit Ergotamin die fehlende Vaguswirkung wieder herzustellen.