

de MICHELSON. Autrement dit, l'interprétation einsteinienne n'est nullement imposée par les résultats actuels des expériences de l'astronomie; la voie est libre pour d'autres explications.

On mesure le rôle important, tenu dans cette affaire des «théories» en présence, par l'observation des binaires à éclipses; la question reste ouverte.

Le problème des binaires pose d'ailleurs une énigme. Quelle est leur origine? Comment se sont-elles formées, et pourquoi toutes les étoiles ne sont-elles pas doubles? Trois explications ont été examinées. Dans l'une, il y aurait eu division d'une étoile unique primitive en rotation autour d'un axe, et qui, la vitesse angulaire augmentant, aurait fini par se séparer en deux<sup>1</sup>. Dans la deuxième théorie, la matière constituant une nébuleuse primitive se serait condensée autour de deux noyaux suffisamment rapprochés; cette hypothèse est également utilisable dans le cas des étoiles multiples<sup>2</sup>. Dans la troisième enfin, il s'agirait de deux étoiles primitivement séparées et indépendantes, et qui, par le hasard de leur cheminement dans l'espace, auraient passé un beau jour assez près l'une de l'autre pour qu'il se produisit une capture réciproque, entraînant la constitution d'un couple physique<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Cette théorie de la division a été soutenue notamment par: H. POINCARÉ, *Leçons sur les hypothèses cosmogoniques*, Paris (1913); H. N. RUSSELL, *The Origin of Binary Stars*, *Astrophysical Journal* (1910); F. H. JEANS, *Astronomy and Cosmogony*, Cambridge (1929).

<sup>2</sup> Cette hypothèse, combinée avec la théorie des marées, a été défendue par MOULTON et CHAMBERLIN et appliquée au système solaire (1914 et 1916).

<sup>3</sup> Cette hypothèse de la capture a été défendue notamment par T. J. J. SEE, *Researches on the Evolution of stellar Systems*; Lynn (U.S.A.) (1910).

Aucune de ces explications n'est entièrement satisfaisante; et leurs conséquences respectives sont parfois contradictoires. Pour chacune d'elles, on peut invoquer des observations à l'appui; et pour chacune d'elles, on peut présenter des objections. Elles ne s'excluent d'ailleurs pas; l'hypothèse de la division pourrait être retenue dans le cas des systèmes binaires les plus serrés, tandis que l'hypothèse de la condensation polycentrique conviendrait au problème des couples très écartés et à celui des étoiles multiples; quant à la théorie de la capture, elle semble ne pouvoir être conservée que dans le cas des binaires à orbites très excentriques.

Il est donc pour l'instant impossible de dire exactement comment les étoiles doubles se sont constituées. C'est là une des nombreuses énigmes que soulèvent l'astrophysique et la mécanique céleste actuelles.

Ainsi, le problème des étoiles doubles, déjà intéressant et fécond en ce qui concerne la détermination même des orbites parcourues par les compagnons, se trouve être d'importance capitale pour toute une série de questions relevant de la physique et de l'astrophysique.

#### Summary

"A review is given of what we know of binary stars. Leaving out the historical development, the difficulties are shown, which astronomers encountered in their studies of visual as well as spectroscopic or photometric binaries. Thus the reader gets an idea of the methods used both for observing and for explaining the existence of these double stars.

The importance of this problem for modern cosmology and for theoretical physics is pointed out."

## Vagusstoffe<sup>1</sup>

Von ALEXANDER V. MURALT, Bern

Der Nervus vagus, der 10. Hirnnerv, hat, wie sein Name schon sagt, ein erstaunlich weitreichendes Versorgungsgebiet. Er «schweift herum» und zieht mit besonderen Fasern zu den Bronchien und der Lunge, zum Herzen, zum Magen und zu fast allen im oberen Teil der Bauchhöhle liegenden Eingeweiden und übt an diesen Organen entweder fördernde oder hemmende Wirkungen aus; Wirkungen, die alle im Dienste des Aufbaues neuer Reserven oder der Schonung vorhandener Reserven stehen (histiotropes Prinzip). Von besonderer Bedeutung ist die Funktion des vagalen *Herzastes* geworden, dessen linke und rechte Fasern in etwas verschiedener Art an das unpaare Säugetierherz heranziehen und durch ihre dauernde Aktion einen

dämpfenden und entlastenden Einfluß ausüben. Schaltet man sie künstlich aus, so steigt die Herzfrequenz und die Arbeit des Herzens wird durch Verkürzung der Herzpause und Verstärkung der Kraft des einzelnen Herzschlages sehr viel größer, ohne daß ein Bedürfnis für diese Leistungssteigerung bestünde. Normalerweise steht das Herz unter der gleichgewichtigen Einwirkung eines leistungssteigernden Prinzips (Orthosympaticus: nn. accelerantes) und eines entlastenden, ökonomisierenden Prinzips (Parasympaticus: n. vagus). Je nach der Lage des Gleichgewichtes ist die Größe der Herzaktion größer oder kleiner und damit den jeweiligen Bedürfnissen angepaßt.

O. LÖWY hat die grundlegende Entdeckung gemacht, daß die Vaguswirkung auf das Herz durch einen besonderen Vagusstoff vom Nervenende her auf das Or-

<sup>1</sup> Nach einem Vortrag vor der Chemischen Gesellschaft Zürich, 2. Juli 1945.

gan, die Acceleranswirkung durch einen besonderen Acceleransstoff übertragen wird. Man nennt diese Stoffe «chemische Vermittler» (*médiateurs*, *mediators*) und konnte ihre antagonistische Wirkung auf das Erfolgsorgan auch direkt beweisen. Schon 1904 hatte ELLIOTT die Vermutung geäußert, an den Enden orthosympathischer Nerven werde jedesmal, wenn eine Erregung ankomme, Adrenalin frei. Diese prophetische Äußerung wurde aber leider erst viel später verstanden und gewertet, als die Erweiterung der Befunde von LÖWI, durch die Arbeiten der Schulen von DALE und CANNON die Allgemeingültigkeit der chemischen Vermittlung zwischen Nerv und Erfolgsorgan erbrachte. Heute wissen wir, daß neben dem von LÖWI entdeckten Vagusstoff, der als Acetylcholin identifiziert werden konnte, noch ein *zweiter Vagusstoff* vorkommt, so daß wir von *Vagusstoffen* sprechen müssen und den von LÖWI entdeckten Stoff als *ersten Vagusstoff* bezeichnen.

#### *Die Entwicklung der Beweisführung für den ersten Vagusstoff*

Mit dem Jahre 1921 beginnend hat O. LÖWI<sup>1</sup> eine Reihe von grundlegenden Arbeiten veröffentlicht, in denen gezeigt wurde, daß die Reizung des Nervus vagosympathicus am isolierten Froschherzen zur Bildung eines Stoffes führt, der bei Übertragung mit der Reizflüssigkeit auf ein zweites Empfängerherz, dort dieselben Wirkungen auslöst, wie die Vagusreizung am Spenderherz. Der Frosch hat eine gemischte nervöse Versorgung des Herzens, in der Vagus- und Acceleransfasern dicht beieinanderliegen. Stand bei der Reizung des gemischten Nerven die dämpfende Vaguswirkung im Vordergrund, so wurde am Empfängerherzen ebenfalls ein Vaguseffekt beobachtet, und das gleiche galt auch *mutatis mutandis* dann, wenn durch den Reiz eine vorwiegende Acceleranswirkung ausgelöst wurde. LÖWI nannte daher die beiden entstehenden antagonistischen Stoffe: Vagus- und Acceleransstoff. Er konnte weiterhin zeigen, daß das Atropin, von dem SCHMIEDEBERG 1870 nachgewiesen hatte, daß es die direkte Vaguswirkung am Herzen blockiert, auch die Wirksamkeit des Vagusstoffes aufhebt. Das Atropin greift aber am Erfolgsorgan und nicht an den Enden des Nervus vagus an, denn LÖWI und NAVRATIL<sup>2</sup> konnten 1924 beweisen, daß der Vagusstoff auch noch bei Atropinisierung freigesetzt wird, daß er aber am atropinisierten Herzen nicht mehr angreifen kann. Die Feststellung der Atropinwirkung war auch deswegen wichtig, weil HOWELL und DUKE<sup>3</sup> schon 1908 eine Freisetzung von Kalium bei der Vagusreizung be-

obachtet hatten und die Annahme naheliegend war, der Vagusstoff könnte Kalium sein. Kalium wird aber durch Atropin in seiner Wirkung gar nicht beeinflußt. Durch die Feststellung der Atropinblockierung war die Möglichkeit, der Vagusstoff könnte Kalium sein, mit einem Schlage ausgeschaltet. Im gleichen Jahr, 1921, war übrigens eine damals nicht gebührend beachtete Arbeit von CANNON und URIDIL<sup>1</sup> erschienen, in der gezeigt worden war, daß die künstliche Reizung der zur Leber führenden Fasern des Orthosympathicus (nn. splanchnici) zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und zu einer Blutdrucksteigerung führt, ganz so, als ob die orthosympathischen Fasern des Herzens selbst gereizt worden wären. Damit war im gleichen Jahr auch eine *Fernübertragung* einer humoralen Nervenwirkung bewiesen worden. LÖWI<sup>2</sup> hat dann in den folgenden Jahren mit bewundernswerter Konsequenz den Vagusstoff weiter charakterisiert. Er fand, daß in der Herzflüssigkeit nach Reizung des Vagus vermehrt Cholin zu finden ist; daß dieses Cholin selbst aber nicht der Vagusstoff sein könne und daß durch Ultraviolettbestrahlung oder Fluoreszenzlicht (1 Stunde nach Zusatz von Eosin) oder kurzes Erhitzen ein Faktor zerstört werde, der den Vagusstoff nach einiger Zeit unwirksam macht. Diesen Faktor fand er in wäßrigen Herzextrakten, deren zerstörende Wirksamkeit auf den Vagusstoff sehr groß ist. 1925 konnte dann die Schlußfolgerung gezogen werden, *Acetylcholin* sei der Vagusstoff und in allen Eigenschaften mit ihm identisch (WITANOWSKI<sup>3</sup>). Der hemmende Faktor wurde als eine Esterase mit starker Spaltwirkung erkannt (Cholinesterase). Durch die Spaltung des Acetylcholins in Essigsäure und Cholin wird der Vagusstoff inaktiviert, da Cholin in gleicher Menge völlig unwirksam ist. Das Acetylcholin (Vagusstoff) ist dialysierbar, labil bei alkalischem  $p_H$  und Zimmertemperatur, stabil bei saurem  $p_H$  und in der Kälte, löslich in Alkohol, aber nicht in Äther und erträgt die Trocknung im Vakuum über Schwefelsäure. 1926 wurde dann von LÖWI und NAVRATIL<sup>4</sup> die wichtige Feststellung gemacht, daß der Vagusstoff von der im Herzen vorhandenen Cholinesterase zerstört wird und daß diese Zerstörung durch Physostigmin (Eserin) blockiert werden kann. Diese Feststellung brachte die Versuche, den Vagusstoff auch beim Warmblüter im Blut nachzuweisen, auf eine ganz neue Grundlage. Rückschauend muß gesagt werden, daß alle früheren Versuche, diesen Nachweis zu erbringen, ohne die gleichzeitige Anwendung von Eserin kaum glaubhaft erscheinen, weil die Blutcholinesterase das Acetylcholin so rasch zerstört, daß gar keine Hoffnung besteht, es ohne besonderen

<sup>1</sup> LÖWI, O., Pflügers Arch. 189, 239 (1921); 203, 408 (1924); 204, 461 (1924); 204, 629 (1924). Die chemische Übertragung der Nervenwirkung, Stockholm (1937).

<sup>2</sup> LÖWI, O., und NAVRATIL, E., Pflügers Arch. 206, 123 (1924); 206, 135 (1924); 214, 678 (1926); 214, 689 (1926).

<sup>3</sup> HOWELL, W. H., und DUKE, W. W., Amer. J. Physiol. 21, 51 (1908).

<sup>1</sup> CANNON, W. B., und URIDIL, J. E., Amer. J. Physiol. 58, 353 (1921).

<sup>2</sup> LÖWI, O., Pflügers Arch. 189, 239 (1921); 203, 408 (1924); 204, 461 (1924); 204, 629 (1924). Die chemische Übertragung der Nervenwirkung, Stockholm (1937).

<sup>3</sup> WITANOWSKI, W. R., Pflügers Arch. 208, 694 (1925).

<sup>4</sup> LÖWI, O., und NAVRATIL, E., Pflügers Arch. 214, 678, 689 (1926).

Schutz im Blut je noch nachzuweisen. Die positiven Versuche von DUSCHL und WINDHOLZ<sup>1</sup> (1923), die nach Vagusreizung an einer Ratte in Parabiose eine Verlangsamung der Herztätigkeit bei der Empfänger-ratte feststellten, ebenso die Versuche von BRINKMAN und VAN DE VELDE<sup>2</sup> (1925) und POPPER und RUSSO<sup>3</sup> (1925) erscheinen unwahrscheinlich und sind durch die negativen Befunde von ENDERLEN und BOHNENKAMP<sup>4</sup> (1924), TOURNADE, CHABROL und MALMÉJAC<sup>5</sup> (1926) und vor allem PLATTNER<sup>6</sup> (1926) widerlegt worden. Erst mit der Verwendung von Eserin in ausreichender Menge gelang es auch beim Warmblüter, nach Reizung des Vagus das Acetylcholin im Blut nachzuweisen (BABKIN, ALLEY und STAVRACKY<sup>7</sup> (1932), HENDERSON und RÖPKE<sup>8</sup> (1933), VON SAALFELD<sup>9</sup> (1939)). Zwei bedeutende Arbeiten haben in neuerer Zeit die Entdeckung O. LÖWIS entscheidend bewiesen und können heute als Grundpfeiler angesehen werden. BAIN<sup>10</sup> (1932) hat mit der sehr sauberen Anordnung von zwei Froschherzen an einer Kanüle und

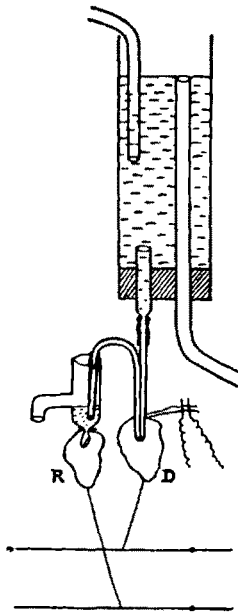


Abb. 1. Anordnung von BAIN<sup>10</sup>. Zwei Herzen sind mit Kanülen in Serie in eine Durchströmungsanordnung unter konstantem Druck eingeschaltet. Aus dem Behälter strömt die Flüssigkeit in das Spenderherz D, dessen Vagus sympathicus gereizt werden kann, und von dort in das Empfängerherz R. Die Tätigkeit beider Herzen wird gleichzeitig registriert.

Durchströmung unter konstantem Druck (Abb. 1) die Tätigkeit des Spenderherzens (D) und des Empfängerherzens (R) registriert, wie es 1926 schon KAHN<sup>1</sup>, aber ohne konstanten Durchströmungsdruck gemacht hatte. Aus dem erhaltenen Kymogramm (Abb. 2) geht einwandfrei die Bildung des Vagusstoffes bei Reizung der Nerven des Spenderherzens (D) hervor. Damit war für den Kaltblüter ein besonders eindeutiger Beweis geleistet worden. Im Laufe der Zeit hatten sich aber auch

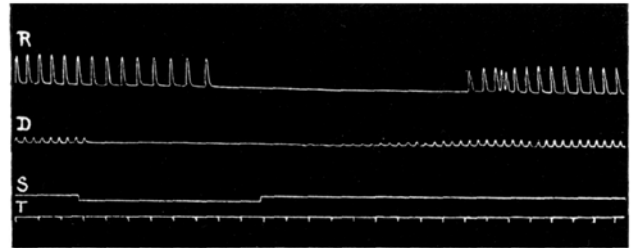


Abb. 2. Registrierkurve einer Vagusreizung nach BAIN<sup>2</sup>. Das Signal S zeigt den Beginn der Vagusreizung an. Mit kurzer Verzögerung antwortet das Spenderherz D mit Stillstand. Bis die Flüssigkeit in das Empfängerherz übertritt, verstreicht wieder eine gewisse Zeit. Mit dem Einstromen steht auch das Empfängerherz R still, da die Wirkung der Vagusreizung humoral durch den 1. Vagusstoff übertragen wurde.

die Gegner den Argumenten LÖWIS gebeugt. LAMBERT<sup>3</sup> (1926), ANTOINE<sup>4</sup> (1927), ASHER<sup>5</sup> (1922–1927), SCHEINFINKEL<sup>6</sup> (1924). Die zweite wichtige Arbeit ist diejenige von FELDBERG und KRAYER<sup>7</sup> (1933), in der gezeigt wurde, daß das eserinierte Blut aus der Koronarvene von Hund und Katze nach vorangegangener Vagusreizung Acetylcholin enthält, während ohne Eserin nichts nachgewiesen werden kann, da die Blutcholinesterase das Acetylcholin sofort zerstört. Es ist heute eine sichere Tatsache, daß beim Kaltblüter und beim Warmblüter bei Vagusreizung Acetylcholin gebildet wird. Wir bezeichnen es als den *ersten Vagusstoff*.

#### Die Acetylcholinbildung in den cholinergischen Nerven

Der Nervus vagus wird zu den cholinergischen Nerven gerechnet, eine Einteilung, die 1933 von DALE<sup>8</sup> vorgeschlagen wurde. Als cholinergisch bezeichnet man alle Nerven, an deren Ende bei Ankunft einer Erregung Acetylcholin frei gesetzt wird. Neben dem Nervus vagus sind alle parasympathischen Nerven, die präganglionären Fasern des Orthosympathicus und die motorischen Nerven cholinergisch. Bei den sensiblen Nerven besteht noch eine gewisse Unsicherheit. Sie enthalten nicht, wie LÖWI<sup>9</sup> dachte, kein Acetylcholin,

<sup>1</sup> DUSCHL, L., und WINDHOLZ, F., Z. exp. Med. 38, 261 (1923).

<sup>2</sup> BRINKMAN, R., und VAN DE VELDE, J., Pflügers Arch. 207, 492 (1925).

<sup>3</sup> POPPER, M., und RUSSO, G., Jour. Physiol. et Pathol. gén. 23, 562 (1925).

<sup>4</sup> ENDERLEN, E., und BOHNENKAMP, H., Z. exp. Med. 41, 723 (1924).

<sup>5</sup> TOURNADE, A., CHABROL, M., und MALMÉJAC, J., C. r. Soc. Biol. 95, 1538 (1926).

<sup>6</sup> PLATTNER, F., Pflügers Arch. 214, 112 (1926).

<sup>7</sup> BABKIN, B. P., ALLEY, A., und STAVRACKY, Trans. Roy. Soc. Canada 26, 89 (1932).

<sup>8</sup> HENDERSON, V. E., und RÖPKE, M. H., J. Pharm. and ex. Therap. 51, 97 (1934).

<sup>9</sup> SAALFELD, E. V., Pflügers Arch. 235, 15 (1934).

<sup>10</sup> BAIN, W. A., Quart. J. Exp. Physiol. 23, 381 (1933).

<sup>1</sup> KAHN, R. H., Pflügers Arch. 214, 482 (1926).

<sup>2</sup> BAIN, W. A., Quart. J. Exp. Physiol. 23, 381 (1933).

<sup>3</sup> LAMBERT, M., C. r. Soc. Biol. 94, 672 (1926).

<sup>4</sup> ANTOINE, M., Thèse, Nancy (1927).

<sup>5</sup> ASHER, L., Pflügers Arch. 193, 84 (1922); 205, 132 (1924); 209, 605 (1925); 210, 689 (1925). — ASHER, L., und SCHEINFINKEL, N., Pflügers Arch. 217, 184 (1927).

<sup>6</sup> SCHEINFINKEL, N., Z. Biol. 82, 285 (1924).

<sup>7</sup> FELDBERG, W., und KRAYER, O., Arch. exp. Path. u. Pharm. 172, 170 (1933).

<sup>8</sup> DALE, H. H., J. Physiol. 80, 10 P (1933).

<sup>9</sup> LÖWI, O., und HELLAUER, H., Pflügers Arch. 240, 769 (1938).

sondern sehr geringe Mengen, und ob sie bei Erregung an ihren Enden solches frei setzen, ist deswegen so schwer festzustellen, weil diese Enden im Zentralnervensystem tief verborgen liegen. DIKSHIT<sup>1</sup> hat Versuche veröffentlicht, aus denen bei gutem Willen geschlossen werden kann, daß auch die sensiblen Vagusäste an ihren Enden im Zentralnervensystem Acetylcholin frei setzen. FELDBERG und SCHRIEVER<sup>2</sup>, CORTELL, FELDMAN und GELLHORN<sup>3</sup>, HELLAUER<sup>4</sup>, BRECHT und CORSTEN<sup>5</sup> und SCHEINFINKEL<sup>6</sup> haben weitere Beiträge geliefert, die alle für die cholinergische Natur der sensiblen Äste, vor allem aber der sensiblen Vagusäste sprechen. Der efferente Vagus ist sicher, der afferente Vagus ziemlich sicher cholinergisch.

Betrachtet man eine einzelne cholinergische Nervenfasern mit ihrer Nervenzelle, so erscheint es eigentlich unwahrscheinlich, daß diese zelluläre Einheit bei Erregung nur an einer ganz bestimmten Stelle, nämlich an ihrem Ende, einen Stoff hervorbringen kann, und im restlichen Protoplasma diese Fähigkeit nicht besitzen soll. Diese Überlegung hat dazugeführt, mit einer besonderen Methode (Einfrierverfahren v. MURALT<sup>7</sup>) zu prüfen, ob mit der Erregung nicht auch auf der Leitungsstrecke Acetylcholin entsteht. Es hat sich gezeigt, daß bei Ansammlung von Erregungen auf dem Nerven 0,1  $\gamma$  Acetylcholin pro Gramm Leitungsstrecke freigesetzt werden und daß diese Menge äußerst rasch wieder verschwindet (v. MURALT<sup>8</sup>). Als diese Feststellung 1937<sup>9</sup> erstmals in dieser Form mitgeteilt wurde, stieß sie auf eine skeptische Beurteilung, weil wenige Monate vorher GADDUM, KHAYYAL und RYDIN<sup>10</sup> den Beweis zu führen geglaubt hatten, alle Versuche, bei denen auf der Leitungsstrecke, allerdings an künstlich angelegten Querschnitten, ein Acetylcholinaustritt nachgewiesen werde, seien auf Kunstprodukte zurückzuführen. Gegen die von solchen Artefakten befreiten Versuche mit dem Einfrierverfahren konnte aber nichts eingewendet werden. Die erweiterten Untersuchungen (v. MURALT<sup>8</sup>, SCHEINFINKEL<sup>6</sup>) und die unabhängigen gleichartigen Feststellungen der Acetylcholinbildung auf der Leitungsstrecke, vor allem durch LISSAK<sup>11,12</sup> und BRECHT und CORSTEN<sup>5</sup> haben dieser Entdeckung die solide Grundlage geliefert. Noch heute taucht hin und wieder die Bemerkung auf, der Zusammenhang mit dem Erregungsvorgang des Nerven sei nicht streng

bewiesen. Es sei daher kurz zusammengestellt, welche Beweisstücke vorliegen:

1. Die im Nerven gebildete Acetylcholinmenge von 0,1  $\gamma$  entsteht nur bei Erregung, nicht aber bei Blockierung durch Anelektrotonus, Kokain oder Äther (v. MURALT<sup>1</sup>, vgl. Abb. 3).

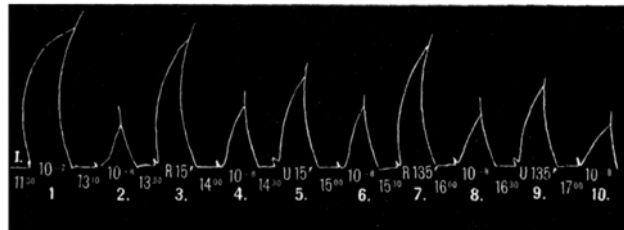


Abb. 3. Blutegelkurven zum Nachweis der 1. Aktionssubstanz (Acetylcholin) im erregten Nerven (v. MURALT<sup>1</sup>).

1. Acetylcholin 10<sup>-7</sup> zur Standardisierung.
2. Acetylcholin 10<sup>-8</sup> als Test.
3. Extrakt gereizter Nerven. 50 mg Frischgewicht. 15' nach Extraktion.
4. Acetylcholin 10<sup>-8</sup> als Test.
5. Extrakt ungereizter Nerven. 50 mg Frischgewicht. 15' nach Extraktion.
6. Acetylcholin 10<sup>-8</sup> als Test.
7. Extrakt gereizter Nerven 2 Stunden später.
8. Acetylcholin 10<sup>-8</sup> als Test.
9. Extrakt ungereizter Nerven. 2 Stunden später.
10. Acetylcholin 10<sup>-8</sup> als Test.

Man beachte die zwischen Test 2 und 4 erfolgte Empfindlichkeitszunahme des Präparates als Folge der mit R 15' gleichzeitig auftretenden Aneurinwirkung (2. Aktionssubstanz).

2. Je mehr Erregungswellen auf einem Nerven chemisch abgefangen werden, desto größer ist die Acetylcholinmenge (v. MURALT<sup>1</sup>).

3. Bei der sekundären Degeneration des Nerven fällt der Acetylcholingehalt des Nerven steil ab (FELDBERG<sup>2</sup>, v. MURALT und v. SCHULTHESS<sup>3</sup>). Die Fähigkeit zur Erregungsbildung verschwindet, wenn der Acetylcholingehalt unter 10% der Norm gesunken ist.

Über die Frage der Bildung des Acetylcholins im Nerv bestehen noch Verschiedenheiten der Auffassung. FELDBERG<sup>2</sup> und SANZ<sup>4</sup> fanden, daß Nervenstückchen und sogar Extrakte die Fähigkeit zur Bildung von Acetylcholin in vitro haben. Diese Fähigkeit geht nach FELDBERG<sup>2</sup> während der Degeneration vor dem Verlust der Erregungsbildung verloren. v. MURALT und v. SCHULTHESS<sup>3</sup> fanden aber noch 80 Stunden nach der Operation eine ganz geringe Fähigkeit zur Synthese von Acetylcholin im Nerven. Sie glauben daher, daß die Fähigkeit zur ausreichenden Synthese zusammen mit der Fähigkeit zur Erregungsbildung verlorengeht.

Angesichts dieser Befunde ist der enge Zusammenhang zwischen Erregung und Acetylcholinbildung sowohl am Nervenende und wie auch auf der Leitungsstrecke als bewiesen zu betrachten. Am Ende des Nerven wird der Stoff wahrscheinlich reichlicher produ-

<sup>1</sup> DIKSHIT, B. B., J. Physiol. 80, 409 (1933).

<sup>2</sup> FELDBERG, W., und SCHRIEVER, H., J. Physiol. 86, 277 (1936).

<sup>3</sup> CORTELL, R., FELDMAN, J., und GELLHORN, E., Amer. J. Physiol. 132, 588 (1941).

<sup>4</sup> HELLAUER, H., Pflügers Arch. 242, 382 (1939).

<sup>5</sup> BRECHT, K., und CORSTEN, M., Pflügers Arch. 245, 160 (1941).

<sup>6</sup> SCHEINFINKEL, N., Helv. Physiol. Acta 1, 149 (1943).

<sup>7</sup> v. MURALT, A., Naturwiss. 27, 265 (1939).

<sup>8</sup> v. MURALT, A., Pflügers Arch. 245, 604 (1942).

<sup>9</sup> v. MURALT, A., Proc. Roy. Soc. 123, 397 (1937).

<sup>10</sup> GADDUM, J. H., KHAYYAL, M. A., und RYDIN, H., J. Physiol. 89, 9, (1937).

<sup>11</sup> LISSAK, K., Am. J. Physiol. 125, 778 (1939); 127, 263 (1939).

<sup>12</sup> LISSAK, K., NAGY, E. K., und PASZTOR, J., Pflügers Arch. 245 783 (1942).

<sup>1</sup> v. MURALT, A., Pflügers Arch. 245, 604 (1942).

<sup>2</sup> FELDBERG, W., J. Physiol. 101, 432 (1943).

<sup>3</sup> v. MURALT, A., und v. SCHULTHESS, G., Helv. Physiol. Acta 2, 435 (1944).

<sup>4</sup> SANZ, M., Pflügers Arch. 247, 317 (1943).

ziert und dann teilweise nach außen abgegeben. Auf der Nervenstrecke dagegen entsteht weniger, dafür wird die gebildete Menge *sehr rasch* wieder zurückgebildet. FELDBERG und VARTIAINEN<sup>1</sup> fanden am Warmblüterganglion, daß mit jeder ankommenden Erregung pro g  $6 \cdot 10^{-5}$   $\gamma$  bis  $1 \cdot 10^{-4}$   $\gamma$  Acetylcholin von den in Synapsen endenden cholinergischen Nerven an die Durchströmungsflüssigkeit abgegeben wird. Auf der Leitungsstrecke des Nervus ischiadicus des Frosches wird bei jeder Erregung pro g  $6 \cdot 10^{-4}$   $\gamma$  Acetylcholin ganz rasch frei gesetzt und kann mit dem Einfrierverfahren bestimmt werden (V. MURALT<sup>2</sup>). Wenn auch der Kaltblütternerv nicht ohne Bedenken mit dem Warmblüterganglion verglichen werden kann, so zeigt die quantitative Betrachtung doch, daß zwischen Nervenende und Leitungsstrecke kein wesentlicher Unterschied in der Acetylcholinbildung bei Erregung besteht. Wir definieren daher heute als cholinergische Nerven solche Nerven, die sowohl an ihrem Ende wie auch auf der Leitungsstrecke eine mit der Erregungsbildung *eng verknüpfte* Acetylcholinbildung zeigen. Am Nervenende spielt das Acetylcholin die Rolle eines *Mediators*, auf der Leitungsstrecke die Rolle einer *Aktionssubstanz* (V. MURALT<sup>3</sup>) und wir glauben, daß der Mechanismus der Bildung dieses Stoffes auf der Leitungsstrecke und am Ende des Nerven prinzipiell gleich ist. Verschieden ist die Wirkung und der Mechanismus der Inaktivierung. Auf der Leitungsstrecke steht das Acetylcholin *ganz lokal* im Dienste der Erregungsbildung, während die Fortpflanzung der Erregung auf benachbarte unerregte Abschnitte durch elektrische Feldschleifen erfolgt, die von der erregten Stelle ausgehen (HODGKIN<sup>4</sup>). Am Nervenende dagegen steht das gebildete Acetylcholin als wirksamer Depolarisator im Dienste der Übertragung der Erregung und hat eine *übergreifende Wirkung* auf Orte, die vom Bildungsort, wenn auch wenig, so doch immerhin entfernt sind. Die Aktionssubstanz wirkt am Bildungsort und wird auch dort wieder inaktiviert. Der Mediator überträgt ein Signal vom Bildungsort auf eine benachbarte Stelle und wird dort erst durch fermentative Spaltung inaktiviert.

### Die zweite Aktionssubstanz

In einer kurzen Mitteilung hat MINZ<sup>5</sup> im Jahre 1938 über einige Versuche an frischen Rindernerven berichtet. Es wurde eine Schnittfläche angelegt, die in eine Badelösung eintauchte, die nach Reizung auf ihren Gehalt an Vitamin B<sub>1</sub> (Aneurin) geprüft wurde. Als Test für den Nachweis wurde ein biologischer Wachstumstest mit Flagellaten verwendet, wie er von

LWOFF<sup>1</sup> entwickelt worden war. Die Flagellaten wachsen nur auf Nährböden, in denen Aneurin vorkommt. MINZ fand, daß aus einem gereizten Nerven 4–8mal mehr Aneurin in die Badelösung übertritt, als in der gleichen Zeit aus einem ruhenden Nerven. Diese Beobachtung hatte für uns in Bern die größte Bedeutung, weil wir fast gleichzeitig zu ähnlichen Schlußfolgerungen gelangt waren. Die von MINZ erstmals beschriebene Aneurinfreisetzung wurde daher sofort

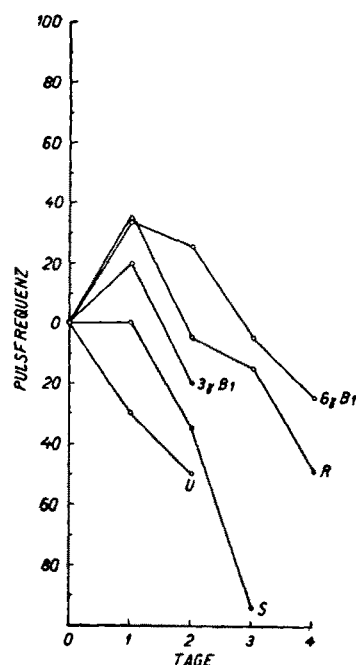


Abb. 4. Durchschnittskurven der Pulsfrequenz der avitaminotischen Versuchstiere. Ausgangswerte auf null reduziert (LIECHTI, V. MURALT und REINERT<sup>2</sup>).

R = Adsorbat — Fütterung von Extrakten gereizter Nerven.  
U = Adsorbat — Fütterung von Extrakten ungereizter Nerven.  
S = Blindwert.

6 $\gamma$  B<sub>1</sub> = Verlauf der Pulscurve nach Fütterung von 6  $\gamma$  Vitamin B<sub>1</sub>.  
3 $\gamma$  B<sub>1</sub> = das gleiche nach Fütterung von 3  $\gamma$  Vitamin B<sub>1</sub>.

mit dem Einfrierverfahren und den verschiedensten Testmethoden erweitert. Spezifische Methoden zum Nachweis des Aneurins in kleinen Mengen sind: der Bradykardietest, der Phycomyces-Wachstumstest und der Thiopchromtest. Abb. 4 zeigt das Verhalten der Pulsfrequenz avitaminotischer Ratten nach Fütterung von Extrakten aus gereizten und ungereizten Nerven, die mit dem Einfrierverfahren gewonnen wurden (LIECHTI, V. MURALT und REINERT<sup>2</sup>). Durch die Verfütterung des aneurinhaltigen Extraktes aus gereizten Nerven steigt die Pulsfrequenz der Versuchstiere vorübergehend, wie das besonders auch nach Fütterung mit bekannten Aneurinmengen deutlich beobachtet wird. Wurde dagegen der in gleicher Weise hergestellte Extrakt ungereizter Nerven verfüttert, so blieb diese

<sup>1</sup> FELDBERG, W., und VARTIAINEN, A., J. Physiol. 83, 103 (1934).

<sup>2</sup> V. MURALT, A., Pflügers Arch. 245, 604 (1942).

<sup>3</sup> V. MURALT, A., Naturwiss. 27, 265 (1939).

<sup>4</sup> HODGKIN, A. L., J. Physiol. 90, 183 (1937).

<sup>5</sup> MINZ, B., C. r. Soc. Biol. Paris 127, 1251 (1938).

<sup>1</sup> LWOFF, A. und M., C. r. Soc. biol. 126, 644 (1937); 127, 1170 (1938).

<sup>2</sup> LIECHTI, A., V. MURALT, A., und REINERT, M., Helv. Physiol. Acta 1, 79 (1943).

Wirkung aus. Der Bradykardietest ist spezifisch für alle Verbindungen mit Vitamin-B<sub>1</sub>-Charakter, wobei allerdings nicht gesagt werden kann, ob es sich um freies Aneurin oder um eine Aneurinverbindung handelt (z. B. Cocarboxylase).

Abb. 5 zeigt das Wachstum des Pilzes *Phycomyces* auf je einem Nährboden, dem in gleicher Weise der mit dem Einfrierverfahren gewonnene Extrakt von gereizten und ungereizten Nerven zugesetzt wurde

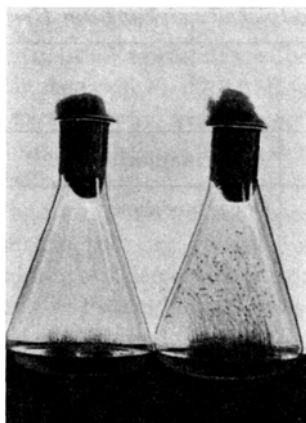


Abb. 5. Zwei *Phycomyces*kulturen. Rechts ein Ansatz mit einem Extrakt gereizter Nerven, links ein Ansatz mit einem Extrakt ungereizter Nerven. Man beachte den Unterschied im Aneurinegehalt der beiden Extrakte.

(v. MURALT und ZEMP<sup>1</sup>). Das in solchen Versuchen gebildete Myzel wird nach dem von SCHOPFER<sup>2</sup> ausgearbeiteten Verfahren gereinigt, gewogen und mit Hilfe von Wachstumskurven unter Benützung von Standardlösungen ausgewertet. Aus den *Phycomyces*versuchen geht hervor, daß im gereizten Nerven etwa 1–2  $\gamma$  Aneurin aus einer wenig löslichen Vorstufe in eine sehr gut lösliche Form vorübergehend übergeführt werden. Diese Freisetzung von Aneurin konnte sogar mit dem hochempfindlichen Fluorometer (Wyss<sup>3</sup>) als Thiochrom mit Hilfe der bekannten Fluoreszenzmethode nachgewiesen werden. Bei diesen Versuchen zeigte es sich, daß die nachweisbare Menge im Winter klein, im Sommer und Frühling dagegen relativ groß ist. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß nach Monojodessigsäurebehandlung der Nerven eine Vermehrung des extrahierbaren freien Aneurins durch den Ruhestoffwechsel entsteht (vgl. die vorläufige Mitteilung von WYSS in diesem Heft). Wir haben daher das Aneurin als die zweite Aktionssubstanz bezeichnet. Ähnlich dem Acetylcholin nimmt auch das Aneurin bei der Degeneration des Nerven in charakteristischer Weise ab und zeigt auch in diesem Verhalten große Ähnlichkeit mit den wichtigen Betriebsstoffen des Muskels (Adenosintriphosphorsäure und Kreatinphosphorsäure), die ebenfalls bei der Degeneration sehr rasch verlorengehen.

<sup>1</sup> v. MURALT, A., und ZEMP, J., *Pflügers Arch.* 246, 746 (1943).

<sup>2</sup> SCHOPFER, W. H., *Erg. Biol.* 16, 1 (1939).

<sup>3</sup> WYSS, F., *Helv. Physiol. Acta* 1, C 70 (1943).

### Die Wirkung des Aneurins am Herzen

HECHT und WEESE<sup>1</sup> haben als erste die Wirkung des Aneurins auf das Herz untersucht und bis zu der Konzentration 1:1000 keine Reaktion gesehen. Im Gegensatz dazu haben AGID und BALKANYI<sup>2</sup> gefunden, daß Vitamin B<sub>1</sub> in schwachen Dosen eine ähnliche Wirkung haben soll wie Acetylcholin, eine Wirkung, die mit zunehmender Konzentration stärker wird, um bei noch höherem Aneurinegehalt wieder zu verschwinden. AGID und BALKANYI haben aber der Tatsache, daß Aneurin eine deutliche Säurewirkung hat, nicht die nötige Aufmerksamkeit gewidmet. Einwandfreie Versuchsbedingungen hat KAISER<sup>3</sup> geschaffen, indem er mit sorgfältig gepufferten Lösungen arbeitete. Er fand, daß Aneurin allein am Herzen wirkungslos ist, daß es aber zusammen mit Acetylcholin in genügender Konzentration in der Lage ist, die Wirkung des Acetylcholins vollständig aufzuheben. Interessanterweise tritt diese Wirkung nur auf, wenn Aneurin und Acetylcholin gleichzeitig auf das Herz einwirken. Daß dabei eine Gewebskomponente eine wichtige Rolle spielt, hat SCHEINFINKEL<sup>4</sup> gezeigt, indem er durch mehrfache Auswaschungen mit Acetylcholinlösungen den Gewebsfaktor so erschöpfen konnte, daß die blockierende Wirkung des Aneurins auf das Acetylcholin verschwand. Man könnte daran denken, daß durch das Aneurin die Cholinesterase des Herzens blockiert würde. Das ist nicht der Fall, denn SCHEINFINKEL konnte zeigen, daß auch bei Eserineinwirkung Aneurin die Acetylcholinwirkung am Herzen vollständig blockieren kann. Die Frage, ob es sich hier um eine Aneurin-unspezifische Wirkung handelt, wurde eingehend untersucht (v. MURALT und RAAFLAUB<sup>5</sup>). Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 übersichtlich zusammengestellt.

Es zeigt sich, daß die Hemmung der Acetylcholinwirkung am Herzen so lange ausgeübt wird, als ein quartäres Thiazol mit einer  $\beta$ -oxyäthyl-Gruppe in 5-Stellung vorhanden ist. Besonders überraschend war der Befund, daß Acetylaneurin unwirksam und Cocarboxylase sogar *umgekehrt* wirksam ist! Diese beiden Befunde waren deswegen besonders überraschend, weil die Cocarboxylase als die wirksame Form des Vitamins betrachtet wird und weil für das Acetylaneurin einmal die Möglichkeit diskutiert wurde, daß es mit dem Cholin zusammen ein Essigsäuredonator- und -akzeptorsystem bilden kann (KUHN, WIELAND und HUEBSCHMANN<sup>6</sup>).

Die relativ spezifische Hemmungswirkung des Aneurins ist nur bei großen Dosen nachzuweisen. Es war daher aus diesen Versuchen nicht ohne weiteres deutlich zu ersehen, ob dieser Hemmungswirkung eine

<sup>1</sup> HECHT, G., und WEESE, H., *Klin. Wschr.* 1, 414 (1937).

<sup>2</sup> AGID, R., und BALKANYI, J., *C. r. Soc. Biol., Paris* 127, 680 (1938).

<sup>3</sup> KAISER, P., *Pflügers Arch.* 242, 504 (1939).

<sup>4</sup> SCHEINFINKEL, N., *Verh. Schweizer Physiol. Jan.* (1942).

<sup>5</sup> v. MURALT, A., und RAAFLAUB, unveröffentlicht.

<sup>6</sup> KUHN, R., WIELAND und HUEBSCHMANN, *Z. physiol. Chemie* 259, 48 (1939).

physiologische Funktion zukommt oder nicht. Die großen benötigten Mengen an Vitamin sprechen eher dagegen.

Aneurin, der zweite Vagusstoff

OTTO LÖWI hat gezeigt, daß am Ende des cholinergischen Vagusnerven Acetylcholin frei gesetzt wird. Die weitere Entwicklung hat zu der Erkenntnis geführt,

weitere genaue Verfolgung dieses Befundes ergab aber, daß bei Vagusreizung immer geringe Spuren von Blut aus der Herzmuskulatur in die Durchströmungsflüssigkeit übertreten, während dies bei Sympathicusreizung nie der Fall ist. Durch diese Blutspuren wird die Aneurinbestimmung um einen Betrag gefälscht, der genau ermittelt werden mußte. Mit Hilfe einer photoelektrischen Benzidinmethode konnten Wyss und Wyss<sup>1</sup>

Tabelle 1  
Hemmende Wirkung künstlicher Aneurinderivate auf die Acetylcholinwirkung am Herz

Pyrimidin		Thiazol			Wirkung	Stoff
2	4	2	4	5		
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	+++	Aneurinchlorid
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	<div><div>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O</div><div><div>OH</div><div>P=O</div><div>O</div></div><div><div>OH</div><div>P=O</div><div>OH</div></div></div>	-(!)	Cocarboxylase
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	0	Acetylaneurin
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	++	5-β-Bromäthylester
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	+	5-Essigsäureamid
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	+	2-Äthylpyrimidil
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	—	<div><div>CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub></div><div>4,5          CH<sub>2</sub></div></div>	0	4,5-Cyclopententhiazoliumchlorid
3-(4,5)-Methylimidazolyl		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	++	
3-β-Acetoxyäthyl		H	CH <sub>3</sub>	H	+	Acetoxyäthylthiazol
—				CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	—	Thiazol

daß Acetylcholin nicht nur ein Mediator, sondern auch eine Aktionssubstanz ist. In den letzten Jahren wurde gefunden, daß im cholinergischen Nerven zwei Aktionssubstanzen vorkommen, wobei die zweite als Aneurin oder als Aneurinverbindung erkannt wurde. Die einfache Frage war daher naheliegend, ob Aneurin nicht auch als Mediator eine besondere physiologische Funktion haben könnte? Zur Überprüfung dieser Frage wurde als erstes das klassische Objekt des Froschherz-Vaguspräparates gewählt, bei dem der Kanüleninhalt vor und nach Vagusreizung auf seinen Gehalt an Vitamin B<sub>1</sub> geprüft wurde (Wyss und v. MURALT<sup>1</sup>, Wyss<sup>2</sup>). In einer ersten Versuchsreihe wurde gefunden, daß pro 1 ccm Herzflüssigkeit und 5 Minuten Reizdauer 7,5·10<sup>-3</sup> γ Aneurin bei Vagusreizung frei gesetzt werden. Sympathicusreizung (adrenergischer Nerv) führt zu keiner meßbaren Freisetzung von Aneurin. Die

diese Fehlerquelle so eliminieren, daß heute gesagt werden kann, daß bei Vagusreizung in 1 ccm Durchströmungsflüssigkeit bei 5 Minuten Dauer etwa 2–3·10<sup>-3</sup> γ Aneurin übertreten. Der Nachweis dieser Menge konnte sowohl mit der Phycomycesmethode wie auch mit dem Thiochromverfahren sichergestellt werden. Im Winter ist die frei gesetzte Menge klein, im Frühling und Sommer dagegen relativ groß. Wir haben daher die bei Vagusreizung frei gesetzte kleine Aneurinmenge als den zweiten Vagusstoff bezeichnet. Durch 5 Minuten langes Bestrahlen mit kurzwelligem Ultraviolettlicht (λ < 300 mμ) wird der zweite Vagusstoff zerstört und zeigt auch in diesem Verhalten die für Aneurin charakteristische Ultravioletttempfindlichkeit (STÄMPFLI<sup>2</sup>).

Besonders interessant sind die Versuche, bei denen

<sup>1</sup> Wyss, F., und v. MURALT, A., *Helv. Physiol. Acta* 2, C 61 (1944).

<sup>2</sup> Wyss, F., *Helv. Physiol. Acta*, im Druck (1945).

<sup>1</sup> Wyss, A., und Wyss, F., *Helv. Physiol. Acta*, im Druck (1945)

<sup>2</sup> STÄMPFLI, R., Über den photochemischen Zerfall von Vitamin B<sub>1</sub>, Thiochrom und Thiazol. Diss. Bern (1942).



Vagus und Sympathicus am gleichen Herzen *vollständig getrennt* gereizt werden konnten. Das war möglich, wenn die Elektroden für den Vagus in der Nähe der Vaguskerne an der Medulla oblongata, diejenigen für den Sympathicus an den paravertebralen Ganglien angelegt wurden. Bei diesen Versuchen zeigte es sich, daß *jede* Vagusreizung mit einer Freisetzung von Aneurin verbunden ist, während die Sympathicusreizung am gleichen Herzen und im gleichen Versuch *keine* Freisetzung von Aneurin verursachte.

Die Frage, ob der zweite Vagusstoff eine hemmende Wirkung auf den ersten Vagusstoff ausübe, wie nach den erwähnten Versuchen von KAISER und v. MURALT und RAAFLAUB zu erwarten war, wurde in einer besonderen Versuchsanordnung geprüft. Da bei der Reizung des Vagus am Herzen der erste Vagusstoff zusammen mit dem zweiten Vagusstoff frei gesetzt wird, kann nicht entschieden werden, ob der zweite Vagusstoff eine hemmende Wirkung auf den ersten Vagusstoff ausübt. Läßt man aber die Flüssigkeit während einiger Zeit stehen, so wird durch die Cholinesterase der erste Vagusstoff völlig inaktiviert. Setzt man jetzt Acetylcholin zu, und vergleicht die Wirkung dieses zugesetzten Acetylcholins an einem Testherz mit der Wirkung, die nach Zusatz des Acetylcholins zu einer gleich behandelten Flüssigkeit aus einer Ruheperiode oder aus der Periode einer Sympathicusreizung stammt, so findet man, daß der zweite Vagusstoff eine *deutlich hemmende Wirkung* auf das Acetylcholin ausübt. Diese hemmende Wirkung ist deswegen sehr bemerkenswert, weil die Menge des zweiten Vagusstoffes so außer-

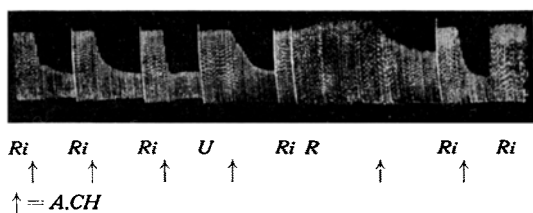


Abb. 6. Die dampfende Wirkung des 2. Vagusstoffes am Herzen. (Versuch von F. Wyss.)

Ri = Tätigkeit des Herzens mit Ringerlösung.

↑ = Tätigkeit des Herzens bei Zusatz von Acetylcholin.

U = Tätigkeit des Herzens mit einem Kanüleninhalt eines unge reizten Herzens.

R = Tätigkeit des Herzens mit einem Kanüleninhalt eines gereizten Herzens mit reiner Vaguswirkung. Durch Cholinesterase wurde das Acetylcholin inaktiviert. Man beachte die positiv inotrope Wirkung. Man beachte die gute Acetylcholinwirkung mit U und die Hemmung der Acetylcholinwirkung mit R.

ordentlich klein ist. Der zweite Vagusstoff übt eine hemmende Wirkung auf das Acetylcholin aus, in einer Konzentration, die nur  $\frac{1}{1000}$ – $\frac{1}{10000}$  derjenigen ist, die zur Erzielung der gleichen Hemmungswirkung mit käuflichem Aneurin angewendet werden muß (Abb. 6). Der natürlicherweise frei gesetzte zweite Vagusstoff ist somit eine Aneurinverbindung mit einer ganz besonderen Aktivität bezüglich der Acetylcholinhemmung. MONIZ

DE BETTENCOURT und seine Mitarbeiter<sup>1</sup> haben am Schildkrötenherz nach subkutaner Injektion von Aneurin und anschließender Vagusreizung nach 24 bis 28 Stunden eine deutliche Dämpfung der Vagusreizung feststellen können. Durch die Injektion von Aneurin kann somit die Hemmungswirkung bei Vagusreizung erhöht werden. Analog haben WILLIAMS, MASON, WILDER und SMITH<sup>2</sup> bei künstlich erzeugter Vitamin-B<sub>1</sub>-Avitaminose am Menschen eine verstärkte Vaguswirkung gefunden (Bradykardie bei Ruhe, arterielle Hypotonie). Bei Aneurinmangel tritt in den Organen in denen das Acetylcholin hemmend wirkt, ein vermehrter Acetylcholineffekt hervor, bei Aneurinüberschuß dagegen wird die Acetylcholinwirkung gedämpft. Unsere Versuche lassen den Schluß zu, daß bei der normalen nervösen Steuerung durch den Vagus das Herz nicht nur histiotrop durch den ersten Vagusstoff beeinflusst wird, sondern daß gleichzeitig durch eine abgestufte Freisetzung des zweiten Vagusstoffes diese histiotrope Wirkung mehr oder weniger, je nach Bedarf, im ergotropen Sinne modifiziert werden kann.

#### Die antagonistische Komponente im Vagus

WUNDT hat 1860 gezeigt, daß die Reizung des Vagus am Frosch normalerweise die Herzfrequenz erniedrigt, nach Curarewirkung dagegen erhöht. Curare blockiert am motorischen Nerven den Übergang der Erregung auf den Muskel und beim Herz, wenn auch nicht vollständig, die Überleitung der dämpfenden Vaguswirkung. SCHMIEDEBERG hat 1871 diese Beobachtung bestätigt und zur Blockierung das besser geeignete Atropin verwendet. BOEHM fand 1875 an der Katze nach Curarewirkung bei Vagusreizung eine deutliche Herzbeschleunigung, und besonders schön wurde diese der normalen Vaguswirkung entgegengesetzte Komponente von FRANÇOIS-FRANCK 1894 am Säugetier bewiesen. Merkwürdig und für unsere Betrachtung sehr aktuell ist der Befund von ARLOING 1895, der bei der sekundären Degeneration des Vagus ein primäres Erlöschen der normalen Funktion und ein Überdauern der antagonistischen Wirkung fand, so daß in einer gewissen Phase der Degeneration nur noch eine beschleunigende Wirkung des Vagus übrigblieb!

JOURDAN und NOWAK<sup>3</sup> haben dann dieses Problem von größter Bedeutung mit der im Institut von HEYMANS hochentwickelten Technik des gekreuzten Kreislaufes aufgegriffen und meisterhaft bearbeitet. Nach gründlicher Entfernung des Ganglion stellatum, das als benachbartes sympathisches Ganglion vielleicht beschleunigende orthosympathische Fasern in den Vagusast und damit auf diesem Wege zum Herz

<sup>1</sup> MONIZ DE BETTENCOURT, J., und CRUZ, M., Arch. Portug. sci. biol. 6, 117 (1940). — CRUZ, M., Dissertation, Lissabon (1943).

<sup>2</sup> WILLIAMS, R. D., MASON, H. L., WILDER, R. M., und SMITH, B. F., Arch. int. Med. 66, 785 (1940).

<sup>3</sup> JOURDAN, F., und NOWAK, J. G., Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. 53, 121 (1936).



senden könnte, fanden sie die beschleunigende Wirkung des Vagus nach Ausschaltung seiner hemmenden Hauptwirkung durch Atropin unverändert vor. Die Beschleunigungen bei Vagusreizung betragen 20–60%. Selbst die sorgfältigste Isolierung des Vagus bis hinauf zu seinem Ursprung veränderte diese Wirkung nicht, so daß der Schluß gezogen wurde, die im Vagus laufenden Acceleransfasern entspringen mit ihm dem Hirnstamm. Sorgfältige Durchtrennung aller Verbindungen des Orthosympathicus und sogar die Abtrennung des Rückenmarkes (aus dem eventuell aufsteigende Fasern zu den Vaguskerne laufen könnten), brachte bei Reizung vom verlängerten Mark aus den eigenartigen Effekt nicht zum Verschwinden. Die beschleunigenden Fasern kommen somit aus der Gegend der Vaguskerne (wenn es überhaupt besondere beschleunigende Fasern gibt, was wir angesichts der Entdeckung des zweiten Vagusstoffes als zumindest zweifelhaft erachten!). Besonders interessant sind die Versuche von JOURDAN und NOWAK mit gekreuztem Kreislauf und kurzzeitiger Anämisierung der Zentren. Ohne Atropin trat bei Sauerstoffmangel ein deutlicher Vagusreizeffekt mit Abnahme der Herzfrequenz und Sinken des Blutdruckes ein, mit Atropin war nur der beschleunigende Effekt manifest. Er trat langsamer auf als die normale Vaguswirkung und dauerte länger an, ja er überdauerte sogar die Vagusdurchschneidung! Die Technik der vollständigen Entfernung des orthosympathischen Grenzstranges und der Ganglien (*Sympathektomie*) hat in den letzten Jahren solche Fortschritte gemacht, daß mit sympathektomierten Hunden sehr viele Versuche unter fast natürlichen Bedingungen angestellt werden können. BROUHA, NOWAK und DILL<sup>1</sup> fanden bei solchen Hunden nach Arbeit oder Aufregung eine Pulsfrequenz, die höher war, als wenn nur die dämpfende Vaguswirkung ausgeschaltet worden wäre. Da diese Tiere über keine normalen orthosympathischen Fasern mehr verfügen, müssen über den Vagus akzeleratorische Wirkungen ausgeübt worden sein. Das gleiche haben BROUHA und NOWAK<sup>2</sup> nach Atropininjektion bei solchen Tieren gesehen. Sehr interessant ist die weitere Beobachtung, daß die kardioakzeleratorische Wirkung des Vagus nach Sympathektomie während 20 Tagen zunimmt und einem Maximum zustrebt. Allen diesen Arbeiten liegt der Gedankengang zu grunde, daß im Vagus besondere akzeleratorische Fasern enthalten sind. Ein direkter Beweis für ihr Vorhandensein ist aber, wenn man von der Wirkung absieht, nicht geliefert worden (vgl. BROWN und MAYCOCK<sup>3</sup>). HESS<sup>4</sup> hat 1930 die Frage, die wir erneut diskutieren möchten, ganz klar und unmißverständlich formuliert: «Durch den Vagus kann unter Umständen auch Förderwirkung auf das Herz

ausgeübt werden. Es bleibt zu untersuchen, ob hierbei nur auf Vagusbahnen verlaufende sympathische Fasern im Spiele sind oder ob am Herz eine echte *parasympathische Leistungsförderung* vorkommt. Aus theoretischen Gründen ist diese Frage von prinzipieller Bedeutung. Es handelt sich darum, ob die Regulierung der Herztätigkeit auch dann, wenn sie im Dienste der Verdauungsfunktion auf gesteigerten Blutumlauf gestellt wird, nach dem Schema der sympathischen Förder- und der parasympathischen Hemmungswirkung erfolgt, oder ob das Herz in diesem Falle – entsprechend seiner augenblicklichen Rolle als Hilfsorgan der Verdauungsfunktion – in das vom Vagus leistungsfördernd beherrschte Organsystem eingeführt ist.» Wir glauben, daß am Herz eine echte parasympathische Förderwirkung besteht, die je nach Stoffwechsellage stärker oder schwächer ist. Die beiden Vagusstoffe sind im Dienste der Entlastung und Ökonomisierung ein Antagonistenpaar mit gleichem Funktionsziel.

#### *Theorie der humoralen Antagonisten mit gleichem Funktionsziel*

WELSH<sup>1</sup> hat in einer bemerkenswerten Arbeit gezeigt, daß durch Insulin die Acetylcholinwirkung am Herz modifiziert werden kann. Aus seinen Versuchen geht hervor, daß nach Insulingabe die Acetylcholinempfindlichkeit des Froschherzens dann während langer Zeit gehemmt war, wenn das Insulin selbst eine protrahierte Wirkung hatte. Bei rascher Wirkung des Insulins trat dagegen eine Umkehr des Effektes auf. Maßgebend für die Hemmungswirkung scheint die Stoffwechsellage im Gewebe zu sein. Wird in vermehrtem Maße Kohlehydrat verbraucht, so wird das Herz im ergotropen Sinne gefördert, indem seine Acetylcholinempfindlichkeit herabgesetzt wird. Die Versuche sind deswegen theoretisch so außerordentlich bedeutungsvoll, weil sie zeigen, daß die Acetylcholinwirkung am Herz, und das gleiche darf auch von der Vaguswirkung gesagt werden, je nach der Stoffwechsellage verschieden ist. Ist der Kohlehydratumsatz groß, so wird die Wirkung des ersten Vagusstoffes gedämpft. Ist der Kohlehydratumsatz klein, so tritt die ökonomisierende Wirkung des Acetylcholins sehr stark hervor. Aneurin und Insulin sind in ihrer Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel gleichartig, wenn auch mit ganz verschiedenem Wirkungsmechanismus. Durch Aneurin wird der Kohlehydratumsatz in verstärktem Maße möglich und durch Insulin wird er in dieser Richtung gesteigert. Man kann die Sachlage kurz so fassen, daß man sagt, Aneurin wirkt insulinsparend, Insulin schafft günstige Voraussetzungen für eine verstärkte Aneurinwirkung.

In Abb. 7 sind Versuche von MARSHALL<sup>2</sup> dargestellt, die die Zunahme des Schlagvolumens des Herzens nach einer reichlichen Mahlzeit im Dienste der Verdauungs-

<sup>1</sup> BROUHA, L., NOWAK, S. J. G., und DILL, D. B., J. Physiol. 95, 454 (1939).

<sup>2</sup> BROUHA, L., und NOWAK, S. J. G., J. Physiol. 95, 439 (1939).

<sup>3</sup> BROWN, G. L., und D'A. MAYCOCK, J. Physiol. 101, 369 (1943).

<sup>4</sup> HESS, W. R., Die Regulation des Blutkreislaufes, Leipzig (1930).

<sup>1</sup> WELSH, J. H., Am. Physiol. 141, 109 (1944).

<sup>2</sup> MARSHALL, The cardiac output of man, Medicine 9, 176 (1930).

arbeit zeigen. Die Förderung der Tätigkeit des gesamten Verdauungsapparates ist eine der wichtigsten Funktionen des Nervus vagus und nur dann möglich, wenn der allgemeine Vagustonus im Dienste der Verdauung stark erhöht ist. Im Interesse dieser Leistung steht aber gleichzeitig auch die wesentliche Zunahme des Schlagvolumens des Herzens, um den Blutbedarf des Verdauungsapparates zu decken. Ohne einen besonderen Mechanismus würde aber ein erhöhter Vagustonus zu einer starken Dämpfung und Herabsetzung

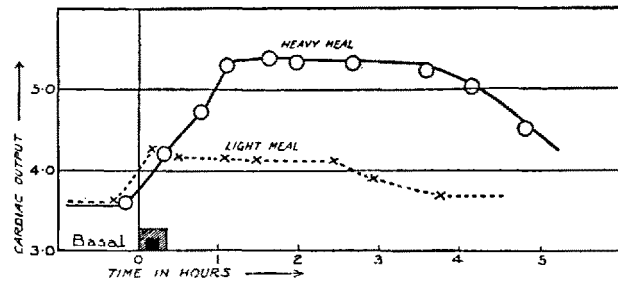


Abb. 7. Herzleistung nach leichter und schwerer Mahlzeit beim Menschen (nach MARSHALL<sup>1</sup>).

Ordinate: Minutenvolumen des Herzens.

Abszisse: Zeit in Stunden nach der Mahlzeit.

Man beachte die Vergrößerung der Herzleistung.

der Herzaktion führen, die in diesem besonderen Fall eine Fehlregulation wäre, wenn nicht durch das Eingreifen von kardioakzeleratorischen Fasern oder durch die Freisetzung eines kardioakzeleratorischen Stoffes die Vaguswirkung am Herz unter diesen besonderen Verhältnissen in das Gegenteil umgekehrt würde.

Die Frage, ob besondere kardioakzeleratorische Nervenfasern im Vagus verlaufen und ob diese Fasern an ihren Enden vielleicht Aneurin frei setzen, welches dann eine hemmende Wirkung auf das von den normalen Vagusfasern gebildete Acetylcholin hat, oder ob im Vagus überhaupt nur eine Faserart vorkommt, die an ihren Enden sowohl Acetylcholin wie auch Aneurin freisetzen, kann heute noch nicht beantwortet werden. Sämtliche Versuche, die bisher über kardioakzeleratorische Fasern publiziert wurden, haben sich darauf beschränkt, nach Ausschaltung der Acetylcholinwirkung durch Atropin am Herz das Vorhandensein einer kardioakzeleratorischen, drucksteigernden Komponente nachzuweisen. Alle Versuche können ebenso gut im Sinne der zweiten Möglichkeit, daß es nur eine Art von Fasern mit zwei humoralen Komponenten gibt, erklärt werden. Besonders der Befund von ARLOING<sup>1</sup>, der bei der Degeneration ein Überdauern der kardioakzeleratorischen Wirkung fand, läßt sich auf Grund der Befunde über den Acetylcholin- und Aneurin Gehalt degenerierender Nervenfasern im Sinne der zweiten Möglichkeit erklären. Vergleicht man am gleichen Tage nach der Operation den Gehalt eines degenerierenden Nerven an Acetylcholin und Aneurin,

so findet man, daß das Acetylcholin viel schneller verlorengeht als das Aneurin. Es muß daher erwartet werden, daß während der Degeneration die Wirkung des zweiten Vagusstoffes gegenüber dem ersten Vagusstoff immer stärker überwiegt. Allerdings ist es auch möglich, daß die kardioakzeleratorischen Fasern, falls solche überhaupt vorhanden sind, sehr viel langsamer degenerieren als die eigentlichen Vagusfasern.

Berücksichtigt man alle Argumente, so scheint es uns, daß es eher wahrscheinlich ist, daß am Ende des Nervus vagus gleichzeitig zwei Stoffe frei gesetzt werden, die humorale Antagonisten sind und je nach den Bedürfnissen der Stoffwechsellaage in ihrem gegenseitigen Gleichgewicht beeinflusst werden. In welcher Weise die Stoffwechsellaage des Gewebes das antagonistische Paar — erster und zweiter Vagusstoff — bezüglich des Gleichgewichtes beeinflusst, ist heute noch nicht eindeutig zu sagen. Es können lediglich die allgemeinen Gedanken skizziert werden, die eine solche Streuung als plausibel erscheinen lassen. Nach den Untersuchungen von OCHOA<sup>1</sup> ist für die Biosynthese des Acetylcholins Kohlehydrat, Cocarboxylase, Adenosintriphosphorsäure und Cocymase notwendig. Dabei ist es durchaus möglich, daß Cocarboxylase und Adenylsäure ein wechselseitiges Phosphatdonator- und -akzeptorsystem bilden, bei dem als Gegenspieler Aneurin und Adenosintriphosphorsäure eingreifen. Es ist wahrscheinlich, daß dann, wenn das Gleichgewicht zugunsten der Cocarboxylase verschoben ist, der Kohlehydratabbau verstärkt wird, während umgekehrt eine Vermehrung von Aneurin zu einer Hemmung der Dephosphorylierungsvorgänge führt. Es ist sogar möglich, auf dieser Basis ein Verständnis dafür zu gewinnen, warum Aneurin die Acetylcholinwirkung am Herz hemmt, während Cocarboxylase diese Wirkung fördert. Solche Erklärungsversuche werden aber aus dem Reiche der Spekulation zur brauchbaren Theorie erst durch eingehende Versuche, die noch zu unternehmen sind, herausgehoben. Vorderhand steht fest, daß je nach der Zuckerstoffwechsellaage im Herzmuskel der zweite Vagusstoff eine besondere Wirkung auf den ersten Vagusstoff ausübt. Ist der Zuckerumsatz groß, dann wird die Wirkung des ersten Vagusstoffes gedämpft, und es könnte auf dieser Grundlage die beobachtete Leistungssteigerung des Herzens im Interesse der Verdauungsarbeit entstehen. Ist der Zuckerumsatz klein, so kommt die Wirkung des ersten Vagusstoffes voll zur Geltung und es resultiert eine Ruhigstellung und Schonung des Herzens. Je nachdem, ob das Herz funktionell zum Verdauungsapparat zu zählen ist oder nicht, wird die Wirkung des von den Vagusenden bei Erregung frei gesetzten ersten Vagusstoffes durch den zweiten Vagusstoff modifiziert. Erster und zweiter Vagusstoff erscheinen als Antagonisten mit gleichem Funktionsziel, wenn es sich um

<sup>1</sup> ARLOING, S., und TRIPIER, L., Arch. Physiol. norm. path. 4, 411 (1871).

<sup>1</sup> OCHOA, S., Nature 141, 831 (1938).

die Erhaltung des Organismus in größerem Zusammenhange handelt. Man pflegt die Wirkung des ersten Vagusstoffes als negativ chronotrop, inotrop, bathmotrop und dromotrop zu beschreiben (Verminderung der Frequenz und des Schlagvolumens, Erhöhung der Reizschwelle und Verlängerung der Überleitungszeit). Die Wirkung des zweiten Vagusstoffes wäre in diesem Falle als positiv chronotrop, inotrop, bathmotrop und dromotrop zu bezeichnen, wobei darauf hingewiesen werden muß, daß der Umfang dieser Wirkung von der jeweiligen Stoffwechsellage abhängt und von ihr beeinflußt wird. Bei Winterfröschen, bei denen die Verdauungsfunktion durch den Hungerzustand vollständig ausgeschaltet ist, ist das Aneurin nicht nur weniger wirksam, sondern es wird bei Vagusreizung entweder in geringerer Menge freigesetzt, oder rascher beseitigt. Damit wird die Frage der Inaktivierung des zweiten Vagusstoffes aufgeworfen. Sie ist heute noch nicht zu beantworten. Wir haben beobachtet, daß auch der zweite Vagusstoff nach einiger Zeit inaktiviert wird und daß auch hier ein besonderer Mechanismus vorliegen muß. Die Inaktivierung ist aber nicht so rasch wie diejenige des ersten Vagusstoffes durch die Cholinesterase, so daß sehr oft die fördernde Wirkung des zweiten Vagusstoffes die dämpfende Wirkung des ersten Vagusstoffes überdauert.

Wir stehen ganz am Anfang einer durch die Auf-  
findung des zweiten Vagusstoffes vorgezeichneten Entwicklung zu einer neuen Auffassung von der nervösen

Steuerung des Herzens. Manche der skizzierten Gedanken werden vielleicht durch neue Befunde modifiziert werden. Wir glauben aber, daß dem Antagonismus der beiden neurohumoralen Vagusstoffe eine tiefe physiologische Bedeutung zukommt.

### Summary

Acetylcholine was recognised to be the substance which was first described as "Vagusstoff" by OTTO LÖWI. It is the chemical mediator in all cholinergic nerves. Not only at the ending of a nerve, but also on its whole length acetylcholine can be formed and plays the rôle of an action-substance. It was discovered that thiamin is also set free from an insoluble precursor into a soluble form during excitation, on the whole length of a cholinergic nerve. Thiamin was designated as the second action-substance. The question arose if there are two action-substances, whether there might not be two chemical mediators? Actually thiamin is set free on vagus stimulation in the heart and diffuses into the perfusion fluid. On stimulation of the sympathetic chain no thiamin is formed. The thiamin set free at the vagus endings is a very active inhibitor of the acetylcholine action on the heart. Crystalline thiamin shows this effect also, but only in very strong concentrations. The action of this active thiamin, which we call the second vagus-substance depends on the sugar metabolism in the heart. If this metabolism is great the inhibition is strong, if it is small inhibition is feeble. During the process of digestion the heart is functionally part of the digestive system. During this phase heart action is stimulated by the strong inhibitory effect of the second vagus substance on the acetylcholine action.

## Das Problem der Bestimmung wahrer Meereshöhen und seine schweizerische Lösung

Von TH. NIETHAMMER, Basel

Unter der Meereshöhe eines Punktes versteht man die Länge desjenigen Stückes seiner Lotlinie, das zwischen dem Punkt und dem Meeresniveau liegt. Aus dieser Definition ist ersichtlich, daß Meereshöhen nicht direkt gemessen werden können, es sei denn, man lege die Lotlinie durch einen vertikalen Schacht frei und lasse das Meereswasser durch einen horizontalen Kanal bis zur Lotlinie des Punktes vordringen.

Zur Kenntnis von Meereshöhen gelangen wir nur dadurch, daß wir die Resultate zweier verschiedener Arten von Messungen miteinander kombinieren<sup>1</sup>. Die eine dieser Operationen, die in der Geodäsie als *geometrisches Nivellement* bezeichnet wird, besteht darin, daß man in der Mitte zwischen zwei Punkten, deren Höhendifferenz bestimmt werden soll, ein Fernrohr *J* aufstellt und mit seiner Hilfe eine horizontale Ziellinie absteckt

<sup>1</sup> F. R. HELMERT, Die mathematischen und physikalischen Theorien der höheren Geodäsie, II. Teil (1884); CH. LALLEMAND, Nivellement de haute Précision (1889).

(Fig. 1). An senkrechten Meßblättern, die in den beiden Punkten *P'* und *P''* aufgestellt werden, liest man die

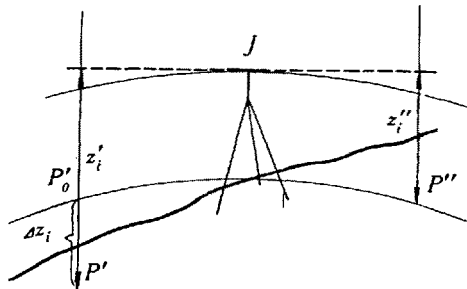


Fig. 1.

Zielhöhen  $z'_i$  und  $z''_i$  ab und bildet deren Differenz  $\Delta z'_i = z'_i - z''_i$ .

Schneidet die Niveaufläche des Punktes *P''* die Lotlinie des Punktes *P'* im Punkt *P'\_0*, so ist der Abstand