

### Wirkung der Phospholipasen A und C auf Plasmalipoide und Erythrozyten *in vivo*

(Received 16 January 1962; accepted 2 February 1962)

PHOSPHOLIPASE A übt ihre pharmakologischen Wirkungen zum grössten Teil durch ihr Reaktionsprodukt Lysolecithin aus und ist deshalb ein "indirekt", d.h. nur in Gegenwart von extrazellulärem Lecithin wirksames Hämolyysin. Da Lysolecithin durch Bestandteile von Blutplasma und Geweben, z.B. durch Cholesterin,<sup>1</sup> Lecithin,<sup>2</sup> inaktiviert wird, kommen die "indirekten" Effekte von Phospholipase A *in vivo* nur sehr abgeschwächt zur Geltung. Bei der weissen Maus führen i.v. erst 7,5 mg/kg Phospholipase A zum Tode unter intravitaler Hämolyse.<sup>3</sup>

Demgegenüber hämolysiert Phospholipase C auch gewaschene Erythrozyten von Mensch und Kaninchen direkt. Ihre im Vergleich zu Phospholipase A rund 1000 mal höhere Toxizität beruht bei Ratte und Maus auf intravitaler Hämolyse.<sup>4</sup> Die soviel höhere Giftigkeit erklärt sich nicht aus Eigenschaften eines im Blutplasma entstehenden Reaktionsproduktes; denn die bekannten Diglyceride und Phosphorylcholin sind pharmakologisch unwirksam. Eher ist an Unterschiede in der Substratspezifität zu denken, so dass vielleicht Phospholipase A vorwiegend Plasma-Lipoide, Phospholipase C dagegen Zell-Lipoide angreift.

Zur Klärung dieser Frage injizierten wir intravenös Phospholipase A, Phospholipase C oder Lysolecithin bei Kaninchen. Im heparinisierten Blut der Ohrarterie wurden die Plasmaphospholipoide dünn-schichtchromatographisch,<sup>5</sup> Plasmahämoglobin nach,<sup>4</sup> Hämatokrit und Erythrozytenzahl auf übliche Weise bestimmt.

#### ERGEBNISSE

Phospholipase A (0,1 mg/kg Bienengift-Fraktion II<sup>6</sup>) senkt das Lecithin im Plasma auf weniger als 10% des Ausgangswertes, was symptomlos ertragen wird. Das entstehende Lysolecithin lässt sich im Plasma nur zum Teil und kurze Zeit nachweisen. Die hämatologischen Werte bleiben bei dieser Dosierung im Bereich der Norm (vgl. Abb. 1) erst 1 mg/kg führen zu Erythrozytenschwellung (+ 15 g) und geringem Hämoglobinantritt (Plasma-Hämoglobin: 0,29 g).

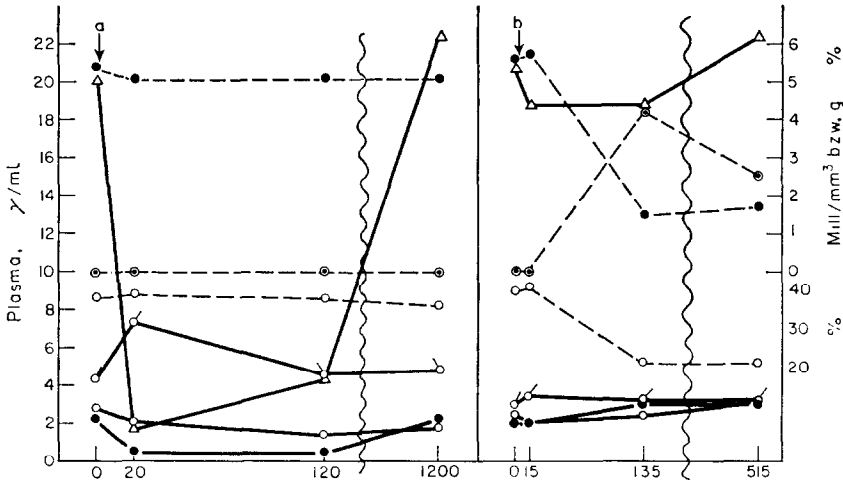


Abb. 1. Wirkung von 0,1 mg/kg Phospholipase A (bei  $\downarrow$  a) bzw. 0,002 mg/kg Phospholipase C (bei  $\downarrow$  b) auf Plasmaphospholipoide und Erythrozyten des Kaninchens. Linke Ordinate (ausgezogene Linien): Phosphatgehalt der Plasmalipoidfraktionen ( $\gamma/ml$  Plasma).  $\Delta$  Lecithin;  $\circ$  Lysolecithin;  $\circ$  Sphingomyelin;  $\bullet$  Kephalin. Rechte Ordinate (unterbrochene Linien):  $\bullet$  Erythrozytenzahl ( $10^6/mm^3$ );  $\circ$  Plasmahämoglobin ( $g\%$ );  $\circ$  Hämatokrit ( $\%$ ). Abszisse: Zeit nach Injektion (min).

Lysolecithin (50 mg/kg, aus Eigelb) wird nach i.v. Injektion binnen 10 Minuten zu über 80% aus dem Plasma eliminiert und erzeugt dementsprechend nur mässige Hämolyse (Plasma-Hämoglobin 0,52 g%).

Phospholipase C (0,002 mg/kg, aus Clostridium-perfringens-Gift als  $\alpha$ -Toxin dargestellt<sup>7</sup>) senkt den Lecithinspiegel nur wenig, erzeugt jedoch massive Hämolyse (vgl. Abb. 1). 0,02 mg/kg führen innerhalb 30 min zum Hämolysetod, wobei die prämortale Erniedrigung des Lecithinspiegels um 25% auf der Plasmaverdünnung durch den Inhalt der hämolysierten Zellen beruht.

Es werden also auch *in vivo* die für die Stabilität der Erythrozytenmembran entscheidenden Lipide durch Phospholipase C, die Plasmalipide durch Phospholipase A angegriffen. Zuführtes oder in der Blutbahn entstehendes Lysolecithin wird schnell aus dem Plasma eliminiert.

*Institut für Pharmakologie,  
und Toxikologie der Universität,  
Würzburg, Deutschland.*

E. HABERMANN\*  
B. KRUSCHE

\* Vortrag auf dem I. Internationalen Pharmakologenkongress in Stockholm.<sup>8</sup>

#### REFERENCES

1. C. DELEZENNE und E. FOURNEAU, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 421 (1914).
2. E. HABERMANN, *Z. Exp. Med.* **129**, 436 (1958).
3. E. HABERMANN, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **230**, 538 (1957).
4. E. HABERMANN, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **238**, 502 (1960).
5. E. HABERMANN, G. BANDTLOW und B. KRUSCHE, *Klin. Wschr.* **39**, 816 (1961).
6. E. HABERMANN und W. P. NEUMANN, *Biochem. Z.* **328**, 465 (1957).
7. E. HABERMANN, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **235**, 513 (1959).
8. E. HABERMANN, *Biochem. Pharmacol.* **8**, 142 (1961).