

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
[Leiter: Prof. Dr. Th. Fahr].)

Untersuchungen über die Lipoidwirkung am überlebenden Froschherz.

Von

Dr. Paul Kimmelstiel, Privatdozent,
Sekundärarzt am Institut.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. Januar 1932.)

I. Einleitung.

Die Frage nach der Ursache eines Kreislaufs- und Herzversagens vermag der pathologische Anatom sehr häufig nicht zu beantworten. In diesem Punkt versagt die Morphologie weitgehend. Sie vermag nur vielfach makroskopische oder histologische Veränderungen festzustellen, die uns einen Hinweis geben auf Schädigungen des Herzmuskels schlechthin, selbst aber können sie zumeist nicht als die Ursache für ein Versagen der Herzkraft angesprochen werden. Hierauf hat insbesondere *Fahr* erneut hingewiesen und betont, daß es anderer als morphologischer Methoden bedarf, um zu einer Lösung der Frage zu gelangen. In diesem Zusammenhange sind die folgenden Untersuchungen unternommen worden. Es ist möglich, daß die chemische Analyse des Herzmuskels einen Weg weisen kann, der uns der Lösung der gestellten Frage nach der Ursache der Herzschwäche näher bringt. Die Versuche, die bislang in dieser Richtung unternommen worden sind, haben — wie mir scheint — noch nicht zu völlig gesicherten, eindeutigen Ergebnissen geführt.

Man hat insbesondere den Phosphatiden größere Beachtung geschenkt; vor allem auch — abgesehen von anderen theoretischen Erwägungen — deshalb, weil im Herzmuskel sich verhältnismäßig viel Phosphatide finden. Er enthält prozentual mehr als alle anderen darauf untersuchten Muskeln und auch verhältnismäßig viel mehr Phosphatide als andere Lipoid- und als Cholesterin. Indeß weiß man über die Art, wie die Phosphatide auf den Herzmuskel einwirken, nur wenig Sicheres. Die Angaben im Schrifttum lauten widersprechend und erlauben bislang nicht, einen sicheren Schluß zu ziehen. Es ist jedoch zu bedenken, daß sich der Einfluß der Lipoid- auf das tätige Protoplasma in verschiedener Richtung

geltend machen kann. Wir kennen die Lipoide als Nähr- und Transportstoffe, wir wissen, daß sie durch ihre capillaraktiven Eigenschaften den Solzustand des Protoplasmas verändern können und so in mannigfacher Richtung ihren Einfluß auf den Ionen- und Wassergehalt ausüben, sie können als Sauerstoffüberträger dienen und können auch durch ihre adsorptiven Kräfte Giftstoffe binden.

Bevor wir also die Wirkung der Lipoide auf die Herzleistung zu beurteilen versuchen oder auf den gesamten Kreislaufapparat, müssen wir doch bedenken, daß hier die verschiedenen Wirkungsrichtungen einander überschneiden können, und daß die Endwirkung eine völlig andere sein kann, bei nur scheinbar geringer Verschiebung der Bedingungen, die wir in ihren Einzelheiten ja gar nicht übersehen können.

Zunächst einmal lag es mir daran, festzustellen, ob es schlechthin die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Lipoide seien, die ihre Wirkung bedingen, oder ob spezifische Charakteristika des chemischen Individuums den pharmakologischen Ausschlag geben. Es macht sich hier ein Gesichtspunkt geltend, der vielfach in der Biologie der Lipoide vernachlässigt worden ist. Das gegensätzliche Verhalten der hydrophoben Lipoide auf der einen und der hydrophilen auf der anderen Seite steht in neuerer Zeit im Mittelpunkt der Beachtung und ist in bezug auf seine Auswirkung in so ausgezeichneter Weise durch *Degkwitz* und seine Schüler ausgedeutet worden, daß man wohl berechtigt ist, gerade hierin den Angelpunkt der Lipoidwirkung zu suchen. Indeß ist doch die biologische Auswirkung sehr abhängig von dem gewählten Testobjekt. Ganz zweifellos spielen die genannten Verhältnisse eine entscheidende Rolle für die Förderung oder Hemmung der Hämolyse, für den Wasser- und Ionengehalt des Gewebes. Zweifelhafter ist es bereits, wenn man die Vergiftung oder den Tod lebender Zellen allein hierdurch erklären wollte, sehr fraglich sind gleichsinnige Versuche über die Kontraktilität von Gefäßstreifen. Eine Anwendung aber der genannten Grundsätze auf die Leistung des Herzmuskels übertragen zu wollen, scheint mir ohne entsprechende Untersuchungen überhaupt nicht zugänglich zu sein.

Wenn ich mich dieser Arbeit unterzog, so geschah es vor allem auch im Hinblick auf die gestellte Hauptfrage, nämlich die chemischen Analysen des Herzmuskels. Wenn es sich nämlich herausstellen sollte, daß die gleichermaßen hydrophilen Phosphatide auch gleichsinnige Wirkungen auf das Herz ausüben, so würde auch eine chemische Untersuchung auf „Phosphatide“ ausreichend sein. Wenn aber Kephalin und Lecithin sich wesentlich verschieden verhalten, so müßte eine getrennte Analyse vorgenommen werden, die ja bekanntlich technisch-theoretisch auf erhebliche Schwierigkeiten stößt.

Über die Wirkung von Kephalin und Lecithin auf den Herzmuskel bestehen bereits eine Reihe von Angaben. Die viel angeführte Arbeit

von *Clark*, der eine experimentelle Besserung der Herztätigkeit durch Lecithin feststellen konnte, kann in diesem Zusammenhang deshalb außer acht gelassen werden, weil er ein ungereinigtes Präparat verwendete. Das Gleiche trifft auch für die meisten Versuche zu, die seither über diesen Punkt gemacht worden sind. Wie *Ziganow* selbst hergestelltes Lecithin aus Ei benutzte ohne Angabe des Reinigungsverfahrens, scheinen auch die von ihm angeführten Forscher (die mir in der Original-literatur nicht zugänglich sind) verfahren zu sein. Die einen stellen eine positiv inotrope Wirkung fest, ohne Einfluß auf die Schlaghäufigkeit (*Danilewsky*), die anderen vermerken eine Rhythmusänderung ohne eine positiv inotrope Wirkung beobachten zu können. *Ziganow* kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie *Danilewsky* und vermerkt vor allem eine in allen Konzentrationen ablesbare Verstärkung der Systole. Andere wiederum stellen eine diastolische Wirkung fest. *Dresel* und *Sternheimer*, die zuerst eine Schädigung der Herztätigkeit durch Phosphatide beobachteten, führen jedoch später die Wirksamkeit des angewandten Lipoidsols nur auf Beimengungen von Alkohol zurück und kommen zu dem Schluß, daß Phosphatide auf das unveränderte Herz keinerlei systolischen und diastolischen Einfluß haben. Sie benutzten ein *Mercksches* und *Kahlbaumsches* Präparat.

Während aber *Dresel* und *Sternheimer* dem Lecithin die Möglichkeit einer anregenden Wirkung zusprechen, leugnet *Eggleton* diese ganz. Seine Angaben sind um so wichtiger, als er mit gereinigten Präparaten arbeitete unter ausdrücklicher Trennung des Kephals vom Lecithin. Die Ersten allerdings, die ihre Aufmerksamkeit auf diesen anscheinend wichtigen Punkt richteten, sind *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi*, die ein Kephalin und Lecithin anwandten, das *Levene* selbst hergestellt hatte. Sie sind zu dem Schluß gekommen, daß nur das Kephalin eine anregende Wirkung auf das ermüdete Herz hat, und daß dem Lecithin eine solche nicht zukommt. Die Tatsache, daß *Eggleton* die Befunde von *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi* nicht bestätigen konnten, führt er auf wasserlösliche Verunreinigungen zurück. Es ist ihm jedoch entgegenzuhalten, daß *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi* diese Möglichkeit bereits selbst ausgeschlossen hatten. Sie konnten feststellen, daß ein Ultrafiltrat des Kephalsols unwirksam war.

II. Eigene Versuche.

A. Methodik.

Für meine eigenen Versuche benutzte ich

1. a) Kephalin, selbst hergestellt aus Schafshirn nach der Methode von *Renall*.

Die Hirnmasse wird zunächst mehrfach mit Aceton und dann mit Alkohol geschüttelt. Das von Alkohol befreite Material wird mit Petroläther (Siedepunkt 30–40°) extrahiert, das klare und fast farblose Filtrat wird im Kohlensäurestrom

eingengt und in Alkohol ausgefällt. Die Ausfällung wird erneut in Äther aufgenommen und wieder in Alkohol gefällt, im ganzen wird die Fällung dreimal wiederholt. Der Niederschlag wird in Wasser verteilt, mit Salzsäure ausgefällt. Die Fällung abzentrifugiert und mit Aceton mehrfach verrieben und abzentrifugiert, erneut in wasserhaltigem Äther aufgenommen und gegen Aceton ausgefällt. Auch diese Ausfällung erfolgt dreimal. Dann wird im Vakuum über Chlorcalcium getrocknet.

b) Kephalin, selbst hergestellt aus Schweinehirn.

Die Darstellung weicht von der obigen insofern etwas ab, als der aceton-extrahierte Rückstand mit wasserhaltigem Äther erschöpfend extrahiert wird. Der wasserhaltige Äther wird im Kohlensäurestrom eingengt, über Nacht bei 0° stehen gelassen und die sich abscheidende weiße Substanz abzentrifugiert. Dann wird die Fällung mit Aceton vorgenommen, der Niederschlag wieder in Äther aufgenommen, wieder bei 0° über Nacht gehalten und so fort, bis sich keine weiße Substanz mehr absetzt. Dann wird die Fällung mehrfach zuerst von Äther, dann von Petroläther in Alkohol vorgenommen.

2. Kephalin, das mir die Firma Promonta liebenswürdigerweise zur Verfügung stellte, das als Rohkephalin bezeichnet und dadurch gereinigt war, daß der Petrolätherextrakt des Gehirns fünfmal in Alkohol umgefällt wurde. Eine Reinigung über Wasser und Ausfällung mit Salzsäure erfolgte hier nicht.

3. Lecithin „Merck“, sog. Ovocithin. puriss.

4. Lecithin, das aus diesem *Merckschen* Lecithin nach folgender Vorschrift gereinigt wurde:

Die alkoholische Lösung des *Merckschen* Lecithins wird mit alkoholischer Cadmiumchloridlösung gefällt, der Niederschlag mit Alkohol gewaschen, dann wird der Niederschlag mit Äther gewaschen, getrocknet und mit Ammonium carbonat versetzt. Die alkoholische Lösung wird in Heiztrichter filtriert, eingengt, der Rückstand mit Äther aufgenommen und mit Aceton gefällt. Der Niederschlag wird in Wasser emulsiert und durch Aceton ausgefällt. Dieser Reinigungsprozeß über Wasser wird zweimal wiederholt unter Zufügung von etwas Kochsalz. Dann wird die ausgefällte Substanz nach der Methode von *Willstätter* und *Lüdecke* durch Essigester-Alkoholmischung umkrystallisiert.

5. Cerebrosidgemisch nach der Vorschrift von *Thierfelder* aus Menschenhirn hergestellt.

Das gereinigte Kephalin 1a enthält 3,54% Phosphor und 1,7% Stickstoff. P : N = 1 : 1,06. Das Kephalin stellt ein trockenes hellgelbes, etwas plastisches Pulver dar. Das gereinigte Kephalin 1b ergibt als Analyse 1,73% Gesamt-N, 3,75% P und 93% Amino-N vom Gesamt-N. Im Vakuumröhrchen eingeschmolzen hält es sich unter Lichtabschluß als weißlichgelbes plastisches Pulver.

Das gereinigte Lecithin hat das gleiche Aussehen wie das Kephalin.

Das Cerebrosid enthält bei der Veraschung kaum nachweisbare Spuren von Phosphor.

Es gelangen ausschließlich Herzen von *Rana esculenta* zur Verwendung in den Monaten Januar bis April. Die Froschherzpräparate wurden nach der Methode von *Straub* und *Fühner* hergestellt und mit 1 ccm Versuchsflüssigkeit jeweils beschickt.

Die Lipoidsole werden wie folgt hergestellt: Lecithin und Kephalin werden in den abgewogenen Mengen in Aqua destillata gebracht, mit einem Glasstab

zerquetscht. Nach einigen Stunden, nach mehrmaligem Umschütteln, bildet sich eine völlig klare durchsichtige kolloidale opaleszierende weißlichgelbe homogene Flüssigkeit, die unmittelbar vor Beginn des Versuches mit entsprechenden Konzentrationen der Ringerlösung gemischt wird, eine Ausfällung oder Trübung tritt nicht ein. Als Ringerlösung wurde benutzt:

1. 1 Teil Lösung I (0,8 g NaHCO_3),
2. 2 Teile Lösung II (24 g NaCl + 0,3 g HCl + 0,4 g CaCl_2),
3. 1 Teil Aqua destillata oder das entsprechende Lipoidsol.

Cholesterin und Cerebrosid werden in heißem Alkohol gelöst, den man in heißes Wasser tropfen läßt. Die Wassermenge wird dann auf etwa $\frac{1}{3}$ des Ausgangsvolums durch Kochen eingengt, so daß der Alkohol mit Sicherheit verdampft ist. Das völlig homogene (beim Cerebrosid durchsichtige) Sol wird dann mit Ringerlösung in der angegebenen Weise kurz vor dem Versuch gemischt. Ausflockung tritt nicht ein.

Die Lösungen werden stets frisch bereitet.

Als Wirkungstest wurde vielfach das coffeinvergiftete Herz benutzt. Dabei ist die Coffeinmenge so austariert (1 cem = 60 mg), daß der Herzstillstand nach genau 4 Min. langer Einwirkung durch eine zweimalige Auswaschung mit Ringerlösung nicht beseitigt werden kann. Eine einmalige Auswaschung ist immer ohne Erfolg, eine zweimalige führt manchmal zu schwachen und unregelmäßigen Pulsschlägen, eine dreimalige Auswaschung beseitigt die Coffeinwirkung insofern, als die alte Hubhöhe erreicht wird. Die Frequenz bleibt allerdings unter der des unvergifteten Herzens zurück. Wir haben uns wiederholt davon überzeugt, daß trotz der individuellen Schwankungen das vergiftete Herz niemals nach einmaliger Waschung mit Ringerlösung wieder zu schlagen beginnt.

B. Ergebnisse.

I. Normales gutschlagendes Herz.

1. *Lecithin*. Wir erhielten fast die gleiche Wirkung mit *Merckschem* Lecithin wie mit gereinigtem Lecithin.

2,5 mg (1 : 400) und weniger ohne erkennbare Wirkung.

5 mg (1 : 200). Die Hubhöhe wird oft in sanft abfallender Kurve etwas geringer, steigt nach Ringerzugabe sofort wieder an. Bei dem gereinigten Präparat kommt nach zweimaliger Zugabe oft daneben eine ausgesprochen systolische Wirkung zum Ausdruck. Die Diastole wird unvollständiger.

10 mg (1 : 100). Gleiche Wirkung, nur wird hier auch bei dem ungereinigten Lecithin die verringerte Diastole deutlich.

2. *Kephalin*.

0,63 mg (etwa 1 : 1600) und weniger fast wirkungslos. Ganz geringe Steigerung der Schlaghäufigkeit.

1,25 mg (1 : 800) sehr deutliche, mit Zunahme der Konzentration sich steigernde Wirkung im Sinne einer ziemlich stark abfallenden Kurve durch Abnahme der Hubhöhe zunächst ohne Änderung der Frequenz. Manchmal steigt die Kurve nach einigen Minuten langsam bis fast zur Norm wieder an. Bereits bei

5 mg (1 : 200) und viel rascher noch bei 10 mg bleibt das Herz fast momentan in Diastole stehen. Niemals war ein tonotroper Einfluß auf die Systole erkennbar.

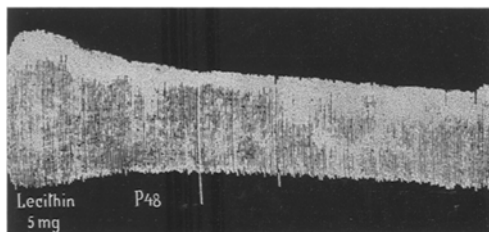


Abb. 1. Normales Herz. Lecithin 1 : 200.

Aber selbst nach längerer Einwirkung (einige Minuten) war der diastolische Stillstand noch prompt durch Ringerlösung aufhebbar.

Bei mehrfacher Wiederholung der Kephalinzugabe, nachdem das Herz jeweils zwischendurch mit Ringerlösung ausgewaschen wurde, kann man ziemlich regelmäßig beobachten, daß die toxisch-diastolische Wirkung geringer wird, daß die gleiche Konzentration schwächer wirkt und es tritt nach einiger Zeit auch regelmäßig eine Steigerung der Pulsfrequenz ein. Es steht nach meinen ziemlich zahlreichen Versuchen außer Frage, daß dem Kephalin eine — wenn

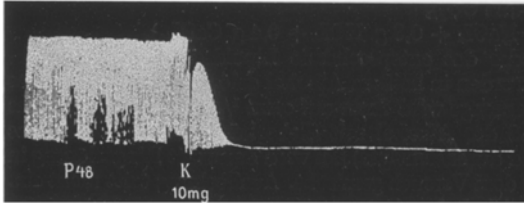


Abb. 2. Normales Herz. Kephalin 1:100.

auch nicht sehr erhebliche — so doch deutliche chronotrope Wirkung zukommt. Sie ist allerdings in den wirksamen Konzentrationen verknüpft mit der diastolisch-toxischen Wirkung.

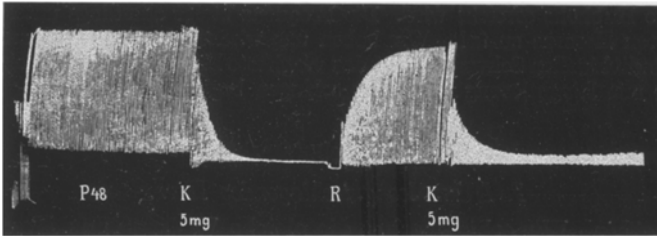


Abb. 3.

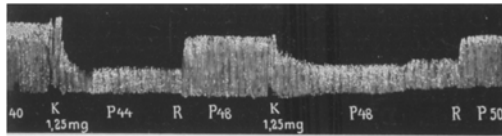


Abb. 4.

Abb. 3 u. 4. Abgeschwächte Kephalinwirkung bei mehrmaliger Zunahme der Pulshäufigkeit. (Bei Abb. 3 auch ohne Angabe der Pulszahl aus der Dichtigkeit der Kurve ablesbar.)

Kephalin 1b hat grundsätzlich die gleiche Wirkung wie 1a, wenn auch im ganzen etwas schwächer.

3. *Cerebrosid*. War in allen angewandten Gaben unwirksam.

4. *Cholesterin*. Auch hier konnte ich auf das unveränderte Herz eine Wirkung nicht erzielen. Ich bin im Gegensatz zu *Seel* zu den gleichen Ergebnissen gekommen, wie *Dresel-Sternheimer* und *Handowski*.

5. *Cerebrosid* + *Lecithin*. Ohne Wirkung auf die Hubhöhe. Die Häufigkeit nimmt bei steigender Lecithinkonzentration etwas zu (nicht ganz beständig).

6. Cerebrosid + Kephalin.

In Reihenversuchen mit verschiedenen Mischungsverhältnissen, wobei je ein gemeinsames Lipoidsol hergestellt wird, ergibt sich, daß eine Cerebrosiddosis von etwa 8 mg die sonst stark giftige Wirkung von 2,5 mg Kephalin völlig aufheben kann. Hierbei ist häufig eine mäßige Pulsbeschleunigung nachzuweisen. Dagegen ist die Wirkung der nächsthöheren Kephalinmenge (5 mg) nicht mehr zu beseitigen.

8,0 mg Cerebrosid + 10,0 mg Kephalin = toxisch-diastolischer Stillstand

8,0 mg Cerebrosid + 5,0 mg Kephalin = toxisch-diastolischer Stillstand

8,0 mg Cerebrosid + 2,5 mg Kephalin = ohne Wirkung

3,5 mg Cerebrosid + 5,0 mg Kephalin = toxisch-diastolischer Stillstand

1,5 mg Cerebrosid + 5,0 mg Kephalin = toxisch-diastolischer Stillstand.

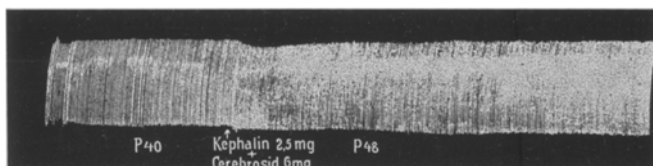


Abb. 5. Kephalin-Cerebrosid-Mischsol. (Wirkung von 2,5 mg Kephalin allein s. Abb. 3 u. 4.)

7. Mischung von Lecithin und Kephalin.

Wenn ich eine Menge des Kephals wähle, die gerade noch eine sichere giftige Wirkung auf das Herz ausübt (1,25 mg) so zeigt sich, daß diese Wirkung nicht mehr erkennbar ist, wenn das Herz (auch das ermüdete) vorher „lecithinisiert“ war. Eine Menge von 2,5 mg Lecithin hebt nach etwa 10 Min. langer Dauer die Wirkung des Kephals auf. Wenn ich dagegen beides in angegebener Menge als Mischung dem Herzen zusetze, so tritt prompt die dem Kephalin zuzuschreibende Senkung der Kurve ein. Also zeigt sich die eigentlich tonisierende Wirkung des Lecithins erst nach einiger Zeit und ist dann der Wirkung des Kephals antagonistisch.

Zusammenfassung.

1. Cholesterin und Cerebrosid haben keine Wirkung auf das normal schlagende Herz.
2. Lecithin hat entweder gar keine Wirkung oder bei höheren Gaben eine geringe Abnahme der Hubhöhe bei gleichzeitiger Verstärkung der Systole zur Folge. Im Gegensatz hierzu wirkt
3. Kephalin in schon wesentlich geringeren Mengen stark giftig und bringt das Herz zum diastolischen Stillstand. Auf die Systole hat Kephalin keinen Einfluß. Dagegen wirkt es positiv chronotrop.
4. Die Kephalinwirkung kann bei geeigneter Mischung durch Cerebroside aufgehoben werden.
5. Die Kephalinwirkung kann durch vorherige Lecithinisierung des Herzens aufgehoben werden.

II. Wirkung auf das coffeinvergiftete Herz.

1. *Lecithin.* Das Lecithin hebt die Wirkung des Coffeins nie vollständig auf, nur kleine Gaben — ich konnte das aber nicht mit Regelmäßigkeit nachweisen — konnten bei einmaliger Beschickung das Herz

wieder zum Schlagen bringen, wenn auch die Kurve nur langsam ansteigt.

2. *Kephalin*. Keine der angewandten Konzentrationen (1 : 25 000 bis zu 1 : 100) haben einen Einfluß auf das coffeinvergiftete Herz.

3. *Cerebroside*. Die Wirkung der Cerebroside ist je nach der Menge verschieden. Bei allen Konzentrationen konnte ich durch einmalige Zugabe das Herz wieder zum Schlagen bringen, und zwar stieg die Kurve nach kurzer Inkubationszeit fast so steil an, wie sie durch das Coffein abgefallen war, um sich dann auf der alten Höhe zu halten. Indes konnte bei 12 mg (1 : 83) die alte Schlaghäufigkeit nicht erreicht werden (meist war bei vorherigem Puls von 50 pro Minute hinterher bei gleicher Hubhöhe

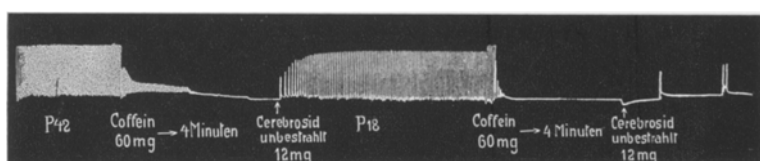


Abb. 6. Unbestrahltes Cerebrosid zum zweitenmal unwirksam.

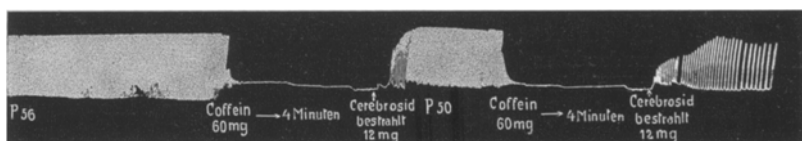


Abb. 7. Bestrahltes Cerebrosid zum zweitenmal wirksam.

wie vorher der Puls nur 18 in der Minute). Das Optimum meiner Versuche liegt bei 5 mg (1 : 200), bei dem sowohl die alte Hubhöhe wie auch die Pulshäufigkeit rasch erreicht werden.

Ich habe nun — aus anderen Erwägungen heraus — versucht, die Wirksamkeit der Cerebroside durch Bestrahlung mit ultravioletttem Licht zu beeinflussen. Es zeigte sich, daß bei schon bei 10 Min. langer Bestrahlung ohne Sauerstoffabschluß durch eine *Hanausche* Höhensonne bei 30 cm Abstand die Wirksamkeit der Cerebrosidlösung wesentlich gesteigert werden konnte. Länger dauernde Bestrahlungen bis zu 4 Stunden änderten nichts. Indes war eine solche Wirksamkeitssteigerung nur feststellbar bei den konzentrierten Lösungen, bei denen dann die alte Pulshäufigkeit wieder erreicht werden konnte, die schon vor der Vergiftung vorhanden war. Oder ich konnte beobachten, daß ein Herz, daß nach der ersten Wiederherstellung durch Cerebrosid ein zweites Mal mit Coffein vergiftet und nun durch unbestrahltes Cerebrosid nicht mehr zum Schlagen gebracht werden konnte, durch das bestrahlte Cerebrosid sehr wohl zur alten Hubhöhe gebracht werden konnte, wenn auch die Schlaghäufigkeit vermindert war. Wenn ich jedoch

Lösungen bestrahlte, die — eben unterschwellig — unbestrahlt noch keine belebende Wirkung auf das Herz ausübten, die die Vergiftung durch Coffein gerade noch nicht aufheben konnten, so war auch durch die Bestrahlung nichts auszurichten.

Es geht daraus also hervor, daß die scheinbar aktivierende Wirkung der ultravioletten Strahlen nur darin bestand, einen giftigen Bestandteil zu vernichten. Das von mir angewandte Cerebrosid enthält also offenbar trotz weitgehender chemischer Reinigung noch einen giftigen Bestandteil, der sich einmal darin zeigt, daß höhere Gaben die Vergiftung durch Coffein keineswegs so gut zu beheben vermögen wie geringere und daß — unabhängig von der eigentlich entgiftenden Wirkung — dieser giftige Anteil zerstörbar ist.

4. *Cholesterin*. Mit Cholesterinaufschwemmungen konnte ich eine günstige Wirkung auf das coffeinvergiftete Herz zwar auch in geringem Maße erzielen, doch war der Anstieg langsam und die ursprüngliche Pulshäufigkeit konnte bei keiner Gabe erreicht werden.

5. *Cerebrosid + Lecithin*. Die günstigste der angewandten Konzentrationsmischungen (16 mg Cerebrosid + 2,5 mg Lecithin) hat etwa die gleiche Wirkung wie Cerebrosid (12 mg) allein. Bei höheren Lecithingaben ist die Wirkung deutlich schlechter. Hier ist der Wiederanstieg verzögert und auch die Pulshäufigkeit nimmt nur langsam zu.

6. *Cerebrosid + Kephalin*. Bis zu einer Gabe von 2,5 mg ist die giftige Kephalinwirkung durch 16 mg Cerebrosid nicht aufhebbar; das Herz kann durch die Mischung nach Coffeinvergiftung nicht wieder zum Schlagen gebracht werden. Dagegen wird die Coffeinwirkung durch eine Mischung von 16 mg Cerebrosid + 1,25 mg Kephalin sicher aufgehoben. Die alte Pulshäufigkeit wird allerdings nicht mehr ganz erreicht.

7. *Cerebrosid + Cholesterin*. In verschiedensten Mischungsverhältnissen kann in zahlreichen Versuchen nirgends ein Einfluß des Cholesterins auf die Cerebrosidwirkung festgestellt werden. Die Mischungen verhalten sich so wie die reinen Cerebrosidsole. Steigerung oder Hemmung durch Cholesterin findet nicht statt.

III. Das ermüdete Herz.

Mit dem ermüdeten Herzen sind nicht sehr zahlreiche Versuche angestellt worden. Ein Herz, das nur unregelmäßig mit geringen Ausschlägen arbeitet, kann manchmal durch gereinigtes und ungereinigtes Lecithin wieder zum fast normalen Schlagen gebracht werden. Niemals aber — und auch nicht bei schwächeren Konzentrationen — hatte das Kephalin einen anregenden Einfluß. War das Herz noch nicht völlig ermüdet, so übte das Kephalin seinen diastolisch-toxischen Einfluß auch in verhältnismäßig schwachen Gaben aus und brachte das Herz ganz zum Stillstand.

Cerebrosid war ohne jeden Einfluß. Über Cholesterin vermag ich nichts Sicheres zu sagen, es schien manchmal eine geringe tonotrope Wirkung zu haben.

Zusammenfassung.

1. Im wesentlichen kann die giftige Wirkung des Coffeins von den hier angewandten Stoffen nur durch Cerebrosid wirklich schnell und sicher aufgehoben werden.

2. Es hat sich gezeigt, daß diese Wirkung der Cerebroside durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht erheblich gesteigert werden kann, indes beruht diese Steigerung auf der Vernichtung eines giftigen Stoffes, der in den angewandten Cerebrosiden offenbar vorhanden ist.

3. Die Cerebrosidwirkung kann durch Lecithin (und selbstverständlich auch Kephalin) verschlechtert werden.

4. Auf das ermüdete Herz kann Lecithin eine anregende Wirkung ausüben.

III. Besprechung der Befunde.

1. *Wirkung des Lecithins.* Meine Erfahrungen decken sich mit denen der größten Mehrzahl der Forscher (*Clark, Danilewski, Dresel* und *Sternheimer* u. a.). Insbesondere finde auch ich wie *Ziganow*, daß sowohl das unreine wie auch das gereinigte Lecithin eine ausgesprochen systolische, inotrope Wirkung hat. Auch die von *Ziganow* angegebene höchste Wirkungszeit von 8—15 Min. kann ich bestätigen. Wenn ich auch gefunden habe, daß in hohen Konzentrationen manchmal das Lecithin die Herzen zu schädigen scheint, in denen sowohl die systolische Zusammenziehung, wie auch die diastolische Füllung unvollständiger wird, so waren diese Befunde doch nur bei hohen Konzentrationen in vereinzelten Fällen zu erheben, deren besondere Bedingungen ich nicht übersehen kann. *Gewöhnlich war aber an dem gutschlagenden ungeschädigten Herzen nach Zugabe von Lecithin keine Änderung feststellbar.*

Aber unabhängig davon, ob eine mangelhafte diastolische Füllung sich zeigte oder nicht, so machte sich doch immer der Einfluß nach einer gewissen Inkubationszeit dahin geltend, daß eine sonst giftig wirkende Kephalingabe unwirksam wurde. Die Herzkraft wird — wie *Ziganow* sagt — beim „lecithinisierten“ Herzen gesteigert. Entgegen diesen beständigen Befunden muß zugegeben werden, daß die Wirkung auf das ermüdete Herz keineswegs mit Sicherheit in allen Fällen zu erzielen war. Ich habe bei manchen Herzen das Lecithin völlig versagen sehen.

Daß die angegebene diastolische Wirkung des Lecithins an einer Beimengung von Alkohol gelegen sein könne, wie das *Dresel* und *Sternheimer* annehmen, kann für meine Versuche schon deshalb ausgeschlossen werden, weil die Lecithinsole gar nicht auf dem Weg über Alkohol hergestellt wurden.

Indes muß daran gedacht werden, daß der mangelhafte Reinheitsgrad, also das Vorhandensein unbekannter Begleitstoffe, die Ursache für die hauptsächlich in Betracht kommende anregende Wirkung des Lecithins sein könne. Vor allem würden hierfür die Versuche *Eggletons*

und die *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi* sprechen, die bei weitgehender Reinigung des Lecithins einen Einfluß auf die Herzarbeit vermißten. Ich möchte wohl glauben, daß das von mir hergestellte Präparat sich in bezug auf den Reinheitsgrad vielleicht nicht messen kann mit dem von *Levene* hergestellten; wohl aber glaube ich, dem Gang des Reinigungsverfahrens entsprechend — daß es vergleichbar sei dem von *Eggleton* hergestellten Präparat.

Daß trotzdem Verschiedenheiten in der Wirkung auftreten, liegt bei der immer noch vorhandenen Unsicherheit über die Gleichheit der „reinen“ Phosphatide — zweifellos an geringen chemischen Abweichungen der jeweils angewandten Präparate, die sich am hochempfindlichen biologischen Test grob offenbaren. Ich verweise nur darauf, daß trotz großer Sorgfalt bei der Herstellung der Präparate in bezug auf das Kephalin ja auch die Ergebnisse *Eggletons* entscheidend abweichen von denen *Storm van Leeuwens* und *Szent Györgyi*. Übrigens ist es keineswegs ausgemacht, ob es sich bei der biologischen Wirksamkeit tatsächlich um Begleitstoffe handelt, oder ob nicht vielleicht bei fortgesetzter Reinigung auch eine fortschreitende „Denaturierung“ im Sinne *Hannsteen Cranners* eintritt, die neben der Entfernung der Verunreinigungen auch innere Änderungen des Moleküls zur Folge haben können. Diese Fragen lassen sich nicht eher entscheiden, als bis die Chemie der Phosphatide ihre endgültige Klärung gefunden hat.

Aber selbst wenn es sich um Verunreinigungen, um Begleitstoffe handelt, so ist doch hier nur von solchen die Rede, die über zahlreiche Reinigungsstufen hinweg vom Lecithin nicht abtrennbar sind; die also — und darauf kommt es hier an — der Lecithinfraktion zugeordnet sind. Mit dieser Einschränkung bestehen in dem über die Lecithinwirkung bekannten Schrifttum keine wesentlichen Unstimmigkeiten.

2. *Wirkung des Kephalsins*. Nur *Eggleton* und *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi* haben die Wirkung des Kephalsins auf das überlebende Froschherz geprüft. *Eggleton* findet keine, *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi* finden eine anregende Wirkung auf das ermüdete Froschherz. Meine Ergebnisse stimmen hiermit nicht überein. Allerdings in den von *Eggleton* angewandten Gaben sind auch meine Präparate wirkungslos. Die ausgesprochen giftige Wirkung tritt erst bei 1 : 800 und aufwärts ein. Hier aber mit großer Regelmäßigkeit und sehr sicher. Gleichzeitig ist allerdings aber auch eine ausgesprochen chronotrope Wirkung deutlich. Ich habe vor allem deshalb hohe Mengen zur Anwendung gebracht, weil es mir an der Aufzeigung des gegensätzlichen Verhaltens von Lecithin und Kephalin gelegen war.

Die mangelnde Übereinstimmung der im Schrifttum vorzufindenden Angaben wird auch beim Kephalin in der Verschiedenheit des gereinigten Präparates liegen und es gelten die gleichen Überlegungen wie für das Lecithin. Auch hier sind es — wenn überhaupt Verunreinigungen —

solche Begleitstoffe, die eben bei trennender Fraktionierung dem Kephalin zustehen und die in der Lecithinfraktion nicht auffindbar sind. Es geht das schon daraus hervor, daß ich mit drei ganz verschiedenen Präparaten, die sich in verschieden weit fortgesetztem Reinigungszustand befanden, ganz den nämlichen Erfolg gehabt habe. Um eine „zufällige“ Beimengung handelt es sich jedenfalls nicht und ich möchte, soweit das bei dem Stande unserer chemischen Kenntnisse überhaupt möglich ist, von einer spezifisch-giftigen Wirkung der Kephalinfraktion sprechen, durch die sie sich biologisch von der Lecithinfraktion unterscheidet. Es war also daran zu denken, ob nicht vielleicht doch Spuren einer Lecithinbeimengung durch Abspaltung von Cholin für die Wirkung verantwortlich gemacht werden mußten. Es zeigte sich jedoch, daß weder eine vorherige Atropinisierung, noch eine Zufuhr von Atropin zu dem in Diastole stillstehenden Herzen die Wirkung des Kephalins aufheben konnte. Auch eine unmittelbare elektrische Reizung konnte die stillstehenden Kammern nicht zu einer Zusammenziehung veranlassen. Somit greift also das Kephalin am Herzmuskel unmittelbar an.

Sodann war daran zu denken, ob nicht die stark saure Reaktion des Kephalins hier eine Rolle spielen könne. Daß das Kephalin, besonders im reinen Zustand, stark sauer reagiert, ist ja bekannt, und es ist diese Eigenschaft ja sogar zu einer Methode der Mengenbestimmung des Kephalins ausgewertet worden (*Rudy und Page*). Meine Lösung hatte ein ungefähres p_H (nach *Michaelis* bestimmt) von 3,0. Ich habe daher die Kephalinlösung mit Natronlauge gegen Lakmus neutralisiert und überneutralisiert, ohne jedoch die Giftwirkung beseitigen zu können. Welches also die Ursache hierfür ist, kann vorläufig nicht gesagt werden. Eine Abspaltung von Colamin ist nicht wahrscheinlich, denn auch das Cholin wird ja vom Lecithin unter diesen Bedingungen, wie die Herzversuche zeigen, nicht abgespalten. Außerdem gelten, wenn auch wenig untersucht, die Aminoalkohole nach dem Urteil *Oswalds* als indifferent.

Hier soll nur festgestellt werden, daß eine diastolisch-toxische Wirkung des Kephalins besteht und daß diese Wirkung unter den Phosphatiden nur der Kephalinfraktion zugehörig ist. Sie findet ihr Analogon in den Versuchen von *Storm van Leeuwens* und *Szent Györgyi*, die bei Einspritzung in Blutadern eine starke Senkung des Blutdrucks feststellen konnten. Die diastolisch-toxische Wirkung auf den Herzmuskel liegt zweifellos in der gleichen Richtung. Ferner stellten *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi* fest, daß Kephalin die Wirkung des Pilocarpins auf den Darm verstärke, auch das liegt durchaus in der Richtung der von mir gefundenen lähmenden Wirkung auf das Herz. Überblickt man also das, was in der Arzneimittellehre über die Wirkungsrichtung des Kephalins sonst bekannt ist, so ergibt sich, daß der von mir festgestellte Einfluß auf die Herztätigkeit hiermit in gutem Einklang

steht, mit alleiniger Ausnahme des einen von *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi* erhobenen Befundes.

3. *Wirkung der Cerebroside.* Die pharmakologischen Eigenschaften der Cerebroside sind bislang nicht untersucht, vor allem hat man wohl deshalb darauf verzichtet, die Wirkung dieser Körper auf die Leistung des Herzens zu prüfen, weil von ihrem Vorkommen im Blut und Herzmuskel nichts bekannt war. Indes sind sie in kleinen Mengen wohl sicherlich in den roten Blutkörperchen (*Pascucci*, *Bang* und *Forssmann*) und auch wohl im Herzmuskel vorhanden (*Erlandsen*). *Erlandsen* fand bei der Aufarbeitung größerer Mengen von Herzmuskel eine geringe Menge eines Stoffes, der in seinen Lösungsverhältnissen ungefähr den Cerebrosiden entspricht und der auch nach Hydrolyse mit Salzsäure *Fehlingsche* Lösung reduzierte. Er sagt, daß dieser kleine Anteil des Ätherextraktes der einzige sei, der an Protagon erinnere. Jedoch liegen bisher Angaben über die Reindarstellung von Cerebrosiden nicht vor.

Ich habe die Untersuchungen nicht deshalb vorgenommen, um den Einfluß eines physiologischerweise vorkommenden Lipoides zu erforschen, sondern um vergleichsweise zu den hydrophilen Phosphatiden das gegensätzliche Verhalten und die Wechselwirkung eines hydrophoben Kolloids kennen zu lernen, von dem man eine eigentlich spezifische Arzneimittelwirkung nicht erwarten konnte. In bezug auf den „Coefficient lipocytyque“, das gegensätzliche Verhalten von hydrophoben und hydrophilen Lipoiden ist das Cerebrosid zweifellos den hydrophoben zuzurechnen, wie aus *Pascuccis* und auch aus meinen Untersuchungen an roten Blutkörperchen hervorgeht, wenn auch dispersoidanalytisch die Cerebroside in manchen anderen Beziehungen eine gewisse mittlere Stellung einnehmen. Auch *Degkwitz* rechnet sie zur Seite der Hydrophoben.

Es hat sich nun gezeigt, daß — entsprechend den oben genannten Untersuchungen an roten Blutkörperchen — die Cerebroside auch beim Herzmuskel die gleiche gegensätzliche Wirkung entfalten. Sie vermögen die Wirkung des Kephaling aufzuheben. Freilich kann das auch das Lecithin, aber hierfür liegen offenbar andere Gründe vor. Während nämlich das Lecithin in anscheinend spezifischer Wirkung am Herzmuskel selbst angreift, ist die Wirksamkeit der Cerebroside lediglich oder wenigstens vorzugsweise eine physikalisch-chemische. Jedenfalls läßt sich die Wirksamkeit der Phosphatide nicht ohne weiteres als eine kolloidchemische erklären; vornehmlich wegen des Gegensatzes zwischen Kephaling und Lecithin. Während ich durch Lecithinisierung die Herzkraft steigern kann und dadurch nach einiger Zeit des Einwirkens die Kephalingwirkung aufhebe, kann ich durch Cerebroside zwar den gleichen Erfolg erzielen, aber offenbar durch bloße Adsorption des Kephaling. An sich hat das Cerebrosid keine Wirkung auf die Herzarbeit, wohl aber kann es in dem Sinne *Wiandts* durch adsorptive Verdrängung

von Giftstoffen eine Wirksamkeit entfalten, wie das ja aus den Versuchen hervorgeht, bei denen die Coffeinwirkung rasch beseitigt werden konnte.

Daß dies eine Frage rein kolloidchemischer Wirksamkeit sei, geht auch schon daraus hervor, daß diese Cerebrosidwirkung verschlechtert werden kann durch Mischung mit dem hydrophilen Lecithin, dem ja allein eher eine pulsbeschleunigende Wirkung zukommt. Wenn nun das Lecithin unter diesen Bedingungen die gegenteilige Wirkung hat, so kann das nur auf Veränderung der Oberflächenspannung zurückgeführt werden, die man ja auch bei Mischung von Lecithin und Cerebrosiden im Reagensglas beobachten kann (*Kimmelstiel*). Über die Frage der rein physikalisch-chemischen Wirksamkeit der Cerebroside geben die Kurven, die mit Cholesterinmischung angestellt waren, deshalb keinen Aufschluß, weil in der angewandten Konzentration eine Wirkung des Cholesterins auf das coffeinvergiftete Herz in nur sehr geringem Ausmaß feststellbar war. Es mag daran gelegen sein, daß ich der größeren Versuchssicherheit halber ziemlich hohe Giftmengen wählte und wenn auch die Wirkungsrichtung von Cholesterin und Cerebrosid die gleiche ist, so konnte ich doch schon früher feststellen, daß auch in bezug auf die Antihämolyse die Cerebrosidsole wesentlich stärker wirksam waren als das Colesterinsol. Ebenso wird es auch bei der entgiftenden Wirkung beim Herzmuskel sein. Die Cerebroside sind also nur insofern ein Reizmittel für den Herzmuskel, als sie durch adsorptive Verdrängung vorhandene Giftstoffe unwirksam machen können; daß ihnen daneben auch eine gewisse hemmende Wirkung zukommt die durch Bestrahlung zu beseitigen ist, soll hier nicht weiter untersucht werden.

IV. Ergebnisse.

In bezug auf die eingangs gestellten Fragen haben somit meine Versuche ergeben, daß die Lipide tatsächlich in verschiedener Weise auf das Froschherz einwirken können; und die Versuche geben zunächst eine verwirrende Fülle von Bildern. Man muß, um hier Klarheit zu gewinnen, dessen eingedenk sein, daß der Einfluß auch des Einzellipoids auf das Herz kein einheitlicher ist. Einmal spielt die Verschiedenartigkeit der kolloidalen Natur eine erhebliche Rolle. Lipide aus der Reihe der Hydrophoben haben zweifellos die Fähigkeit, rein auf Grund physikalisch-chemischer Eigenschaften Stoffe zu adsorbieren, die z. B. schädigend auf das Herz einwirken. In bezug auf das Cholesterin müssen wohl auch die Versuche *Seels* und die von *Dresel* und *Sternheimer* so gedeutet werden, zumal auf das untersuchte, gutschlagende Froschherz ein erheblicher Einfluß nicht feststellbar ist, wie ich das bestätigen konnte. Vor allem möchte ich diese Deutung der Cholesterinwirkung deshalb als die richtige ansprechen, weil ganz der gleiche Erfolg auch mit Cerebrosiden erzielbar

ist, die gleichfalls auf das unvergiftete Herz keinerlei Wirkung erkennen lassen. Auch *Degkwitz* hebt ja diesen Standpunkt in seiner letzten Zusammenfassung über Lipoidantagonismus hervor, indem er sich dabei besonders auf die Untersuchungen *Seels* bezieht. Wir kennen ja unter anderem solche adsorbierenden Wirkungen des Cholesterins auch aus den Untersuchungen von *Lange* und *Schoen*, die sogar im Reagensglas die Adsorption von Insulin an Cholesterin zeigten.

Aber auch die Lipoide der hydrophilen Reihe können unter Umständen ihre kolloidchemischen Kräfte zur Auswirkung gelangen lassen. *Storm van Leeuwen* und *Eerland* haben gezeigt, daß durch Lecithin das Cocain rein adsorptiv gebunden werden kann. Die Beispiele ließen sich zweifellos beliebig vermehren. Für das Froschherz glaube ich das an dem Cerebrosid-Lecithinmischsol gezeigt zu haben, indes ist es gerade bei den Phosphatiden schwer, die physikalisch-chemisch wirksamen Kräfte abzutrennen und als solche zu erkennen, bei der so viel stärkeren spezifischen molekulargebundenen Wirksamkeit auf das Herz, denn — und das festzustellen war mir in Anbetracht der gestellten Aufgabe besonders wichtig — von einer gleichartigen Wirkung der hydrophilen Lipoide kann keine Rede sein. Lecithin und Kephalin können sich bei geeigneter Darreichung gegensätzlich verhalten. Zu grundsätzlich gleichem Ergebnis (wenn auch in einem Einzelpunkt abweichend) sind *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi* gekommen. Jedenfalls ist die spezifisch-pharmakologische Wirkung der Phosphatide von überragender Bedeutung bei der Beurteilung ihres Einflusses auf die Herztätigkeit und es geht nicht an, die Vorstellungen über den Lipoidantagonismus ohne weiteres hierauf zu übertragen.

Auch den hydrophoben Lipoiden kommt ja möglicherweise neben der rein physikalisch-chemischen auch noch eine spezifisch-chemische Wirkung zu. In der von *Degkwitz* angeführten Arbeit *Seels* kommt dieser selbst zu dem Schluß, daß die Verhältnisse keineswegs so ganz einfach lägen, und daß man nicht eindeutig von einer rein physikalisch-chemischen Wirkung sprechen dürfe. Wenn man durch Cholesterin die Wirkung von Thalliumacetat aufheben kann, wenn aber die Entfernung des Cholesterins die Herztätigkeit sofort wieder sinken läßt, so spricht das durchaus in dem Sinne *Seels* einer spezifischen Wirkung des Cholesterins. Es scheint jedoch schwierig zu sein und bedarf noch weiterer Untersuchungen, hierfür den eindeutigen Beweis zu erbringen. Allerdings kann man von einem sicheren physikalisch-chemischen Einfluß sprechen, kann aber daneben den spezifischen, molekulargebundenen nicht ausschließen. Für die Phosphatide halte ich allerdings den Beweis als gegeben und berufe mich dabei auf die Verschiedenartigkeit der Wirkung der kolloidchemisch gleichgerichteten Phosphatide. *Degkwitz* gegenüber möchte ich übrigens bemerken, daß das Kephalin meines Erachtens zu den Lipoiden gehört, die stark hydrophil sind und daß es demnach zur

Gruppe des Lecithins und nicht zu der des Cholesterins zu rechnen ist (Lipoidantagonismus, Ergebnisse der Physiologie 1931, S. 910 und S. 935). Auch sind meine Versuche mit Kephalin an roten Blutkörperchen durchaus in diesem Sinne ausgefallen und entsprechen keineswegs den bei *Degkwitz* angegebenen Tabellen. In Anbetracht der Wichtigkeit dieser Frage habe ich noch einmal mit neu hergestellten (oben angegebenen) Lecithin- und Kephalinpräparaten einige Versuche über den kolloidalen Charakter dieser beiden Stoffe angestellt. Grundsätzlich bin ich zu den gleichen Ergebnissen gekommen wie bei meinen früheren Versuchen¹, wenn ich auch einen Unterschied in der Wertigkeit der Präparate feststellen konnte. Hämolyseversuche zeigten mir, daß die roten Blutkörperchen bei Beladung mit Kephalin eine hochgradige Widerstandsverminderung erlitten. Die Wirkung des Lecithins war etwas stärker: während ein 0,025%iges Kephalinol eine erhebliche Widerstandsabnahme zur Folge hatte, konnte ich doch mit bereits der halben Konzentration des Lecithins (0,0125%) schon eine deutliche eben erkennbare gleichartige Wirkung erzielen, die bei derselben Konzentration des Kephalinols noch nicht eintrat.

Ebenso fielen auch mit den neuen Präparaten die Versuche über Kolloidschutz mit Cholesterin aus. Auch hier erwies sich, daß das Kephalin etwas schwächer wirksam war als früher. Ich stellte mir entsprechend meinen früheren Versuchen Mischsole mit Cholesterin her, die dann mit Kochsalzlösung zur Fällung gebracht wurden:

		% NaCl						
		20	10	5	2,5	1,25	0,63	0,32
1. Kephalin	0,06% + Cholesterin 0,1%	+	+	+	—	—	—	—
2. Lecithin	0,06% + Cholesterin 0,1%	—	—	—	—	—	—	—
3. Lecithin	0,006% + Cholesterin 0,1%	+	+	+	+	+	+	—
4. Cholesterin	0,1%	+	+	+	+	+	+	+

(+ gleich Fällung)

Es geht also aus den Versuchen hervor, daß auch das neu hergestellte Kephalin einen sehr erheblichen Kolloidschutz auf das Cholesterin ausübt.

In Anbetracht der Tatsache jedoch, daß *Degkwitz* mit einem hochgereinigten Präparat von *Klenk* im Hämolyseversuch eine Wirkung im Sinne der Hydrophoben erhielt, wäre es zu erwägen, ob nicht die verschiedenen von mir angewandten Kephalinpräparate verunreinigt gewesen sind. Entsprechend den oben ausgeführten Erwägungen erscheint mir grundsätzlich eine solche Erklärung noch nicht spruchreif zu sein. Eines kann man jedoch mit Sicherheit sagen: eine Verunreinigung mit Lecithin in so hohem Maße, daß hierdurch die Hydrophilie erklärbar sei, kommt nicht in Betracht. Denn wie aus den Fällungsversuchen hervorgeht, bewirkt Lecithin bei einer Konzentration von $\frac{1}{10}$ des Kephalin noch nicht entfernt den Fällungsschutz wie das Kephalinpräparat. Die Verunreinigung mit Lecithin müßte also weit mehr als

¹ Virchows Arch. 282, 434 (1931); Tabelle.

10% betragen. Das kommt bei der Sorgfalt der versuchten Trennung wohl kaum in Frage. Außerdem aber ist es nicht vorstellbar, daß bei einer vorauszusetzenden Hydrophobie des Kephalsins die hydrophile Wirkung des beigemengten Lecithins eine so außerordentliche sei, daß die Mischung (= durch Lecithin verunreinigtes Kephalin) eine insgesamt hydrophile Wirkung zeigte, wie aus meinen wiederholten Versuchen hervorgeht. Im übrigen möchte ich noch darauf hinweisen, daß mein Kephalinpräparat 93% Amino-N vom Gesamt-N enthielt¹.

Als wichtigstes Ergebnis meiner Versuche möchte ich das betrachten, daß auch in bezug auf die Herzleistung ein Gegensatz zwischen hydrophoben und hydrophilen Lipoiden besteht, daß aber darüber hinaus noch den Einzelaktionen eine spezifisch-pharmakologische Wirkung zukommt, die unter Umständen die physikalisch-chemische Wirkung übertreffen kann.

Die Verhältnisse sind natürlich vorläufig praktisch kaum übersehbar, wenn es sich um die Einwirkung von mehr als einem Stoff handelt. Es bedarf hier noch eingehender Analysen, um Klarheit zu gewinnen. Keinesfalls aber ist es erlaubt, für die Leistung des menschlichen Herzens und für seine Pathologie hieraus irgendwelchen bindenden Schluß zu ziehen, wie das *Kutschera-Aichbergen* getan hat. Er spricht in seiner Arbeit über Herzschwäche 1929 von anregenden Eigenschaften der Phosphatide auf die Herztätigkeit und stützt sich vor allem auf die Versuche *Clarks*, die ja — wie wir inzwischen gesehen haben — bei Nachprüfungen zu den widersprechendsten Ergebnissen geführt haben. Auf die hier vorliegenden Schwierigkeiten weist ja bereits *Ziganow* 1926 hin. Auch meine Versuche zeigen, daß von einer einheitlichen Phosphatidwirkung nicht gesprochen werden kann. Die belebende Wirkung des Lecithins kann sich bei entsprechender Mischung mit Kephalin umkehren. Im Herzmuskel sind beide Phosphatide vorhanden. Andererseits ist der Einfluß der Phosphatide — von anderem abgesehen — oft abhängig von der anwesenden Menge der zur Seite der Hydrophoben zählenden Lipoide. So kann eine Bestimmung von Phosphatiden schlechthin (wie sie *Kutschera-Aichbergen* gemacht hat) nicht viel zur Klärung dieser Frage beitragen, denn wir haben es immer mit einem Gemisch von verschiedenartig wirkenden Körpern zu tun, zumal wenn sich die Werte lediglich auf den Phosphorgehalt des ungereinigten Ätherextraktes beziehen. Auch schon aus diesem Grunde läßt sich die Theorie von der sauerstoffübertragenden Fähigkeit des Lecithins nicht auf die Verhältnisse beim Herzmuskel anwenden, denn die Wirkungen der Phosphatide sind offenbar zu verschiedenartig. Unter den von *Kutschera-Aichbergen* als „alkoholätherlöslichen Phosphor“ bestimmten „Phosphatiden“ befindet sich auch giftig wirkendes Kephalin.

¹ Zu ganz dem gleichen Ergebnis bezüglich der Hydrophilie des Kephalsins ist auch *Scheiner* gekommen, wie aus einem Vortrag in der biologischen Sektion des ärztlichen Vereins in Hamburg am 1. 3. 32 hervorgeht.

Die Verhältnisse liegen eben, wie ich glaube gezeigt zu haben, wesentlich verwickelter. Von einer Lecithinwirkung auf das Herz darf eben nur gesprochen werden, wenn man die Trennung von Kephalin vorgenommen hat. Es ergibt sich daher als Forderung für die Lipoidanalyse des Herzmuskels eine getrennte Bestimmung von Kephalin und Lecithin.

Zusammenfassung.

Die Einwirkung von Lecithin, Kephalin, Cerebrosiden, Cholesterin und Lipoidmischungen auf das überlebende Froschherz ist folgende:

1. Die beiden hydrophilen Lipide, Lecithin und Kephalin, wirken verschieden. Dem Lecithin kommt eine positiv inotrope Wirkung zu, das Kephalin kann durch Vergiftung zu diastolischem Stillstand führen, zeigt daneben eine positiv chronotrope Wirkung.

2. Cerebrosid (und Cholesterin) haben als hydrophobe Lipide auf die Herztätigkeit nur insofern einen Einfluß, als sie durch adsorptive Verdrängung von Giftstoffen das vergiftete oder ermüdete Herz anregen können.

3. Hydrophobe und hydrophile Lipide können sich in ihrer Wirkung auf das Herz gegenseitig beeinflussen.

4. Bei der Beurteilung von Lipoidwirkungen auf das Herz müssen also sowohl die mehr oder minder unspezifisch-physikalisch-chemischen, wie auch die spezifisch-pharmakologischen Eigenschaften berücksichtigt werden, die sich in ihren Auswirkungen überschneiden können.

5. Der Einfluß der Phosphatide auf die Herzleistung kann erst bewertet werden, wenn wenigstens eine Trennung zwischen Kephalin und Lecithin vorgenommen worden ist.

Schrifttum.

Clark: J. of Physiol. **47**, 66 (1913). — Danilewsky: Charkower med. Z. Zit. nach Ziganow. — Degkwitz: Erg. Physiol. **32**, 821 (1931). — Dresel u. Sternheimer: Klin. Wschr. **1925**, Nr 17; Z. klin. Med. **107**, 739 (1928). — Eggleton: Biochemic. J. **20**, 395 (1926). — Erlandsen: Hoppe-Seylers Z. **51**, 71 (1907). — Fahr: Dtsch. med. Wschr. **1931**. — Handovsky: Klin. Wschr. **1931**, 1158. — Kimmelstiel: Virchows Arch. **282**, 402. — Kutschera-Aichbergen: Wien. Arch. klin. Med. **18**, 209 (1929). — Lange u. Schoen: Arch. f. exper. Path. **113**, 92 (1926). — Oswald: Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung, S. 285. Berlin 1924. — Rudy u. Page: Hoppe-Seylers Z. **193**, 251 (1930). — Seel: Arch. f. exper. Path. **117**, 282 (1926). — Storm van Leeuwen u. Eerland: Arch. f. exper. Path. **88**, 287 (1920). — Storm van Leeuwen u. Szent Györgyi: J. of Pharmacol. **21**, 85 (1923). — Wieland: Arch. f. exper. Path. **89**, 46 (1931). — Ziganow: Z. exper. Med. **53**, 73 (1926).