Untersuchungen über die physiologische Activität der Stoffwechselproducte¹⁾.

II.

Ueber die Wirkung des Cholesterins auf's Froschherz.

Von

Prof. **B. Danilewsky** (Charkow).

(Hierzu Tafel II.)

Die von mir aufgefundene Thatsache, dass das Lecithin eine ausgesprochene stimulirende Wirkung auf die Herzthätigkeit ausübt, liess die Aufmerksamkeit richten auf eine andere „lipoide“ Substanz, das Cholesterin ($C_{27}H_{45} \cdot HO + H_2O$), die, soweit mir bekannt, bis jetzt als physiologisch indifferent galt. In der mir zugänglichen Literatur wenigstens fand ich keinen einzigen direkten experimentellen Hinweis auf seine Activität, und doch haben meine Versuche seine bedeutend stimulirende Wirkung auf das erregbare Protoplasma überhaupt ergeben. In vorliegender Mittheilung soll nur von der Wirkung dieser Substanz auf das Froschherz die Rede sein, aber auch schon dies genügt, um seine physiologische Activität zu beweisen; gelegentlich wollen wir daran erinnern, dass die Cholesterine als normaler Bestandtheil des animalen und vegetativen Protoplasmas figuriren, besonders viel Cholesterin findet sich im Gehirn, im Nerven, in der Galle. Die Versuche wurden zu verschiedenen Jahreszeiten am Herzen der *Rana escul.* angestellt; letzteres wurde 1. ausgeschnitten und an einem Glasröhrchen angebunden (die Ligatur ging durch die Vorhöfe), wobei seine Contraktionen

1) Seit mehreren Jahren werden in dieser Richtung in meinem Laboratorium von mir nebst einigen Mitarbeitern systematisch entsprechende Versuche angestellt, die nicht wenig interessante Resultate ergeben haben. Als erste Mittheilung erscheint mein Artikel „De l'influence de la lecithine sur l'activité du cœur“ im *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* 1907 (russisch im Jahre 1906). Die erwähnten „Untersuchungen“ betreffen hauptsächlich Herzthätigkeit, Circulation, Nerven, Muskeln und Rückenmarksreflexe.

entweder myographisch oder durch den Luftpletysmographen registriert wurden. 2. In anderen Versuchen hingegen blieb das Herz in situ, die Flüssigkeiten wurden durch dasselbe unter constantem und gleichem Drucke durch eine in die V. Cava post. eingebundene Canüle durchgeleitet, die Herzspitze wurde mit einem Engelmann'schen Hebel verbunden. (Das Gehirn wurde zerstört). Selbstverständlich waren die Ringer'sche Nährflüssigkeit und dieselbe mit Cholesterin (Cholesterinflüssigkeit) von gleicher (Zimmer-) Temperatur und von ganz gleicher Reaction. Die Auflösung dieser Substanz¹⁾ bis zur Sättigung geschah bei Zimmertemperatur im Laufe von mehreren Tagen; die Concentration ging unter solchen Verhältnissen nicht über 0,005—0,008 ‰. In einigen Versuchen wurde bemerkt, dass ältere Lösungen, die während mehrerer Monate mit einem Ueberschusse von Cholesterin gestanden haben, eine energischere Wirkung hatten als frischere Lösungen; das gleiche gilt auch für diejenigen Cholesterinlösungen, die mit Ringer'scher Flüssigkeit durch Erwärmung auf 60—70° C verfertigt wurden. In den meisten von meinen Versuchen aber wurde gewöhnlich eine bei Zimmertemperatur verfertigte Lösung angewandt, die eine Concentration von 0,001—0,003 ‰ hatte.

Wegen der relativ schwachen physiologischen Activität des Cholesterins, analog vielen anderen „chemicalis physiologicis“, wird es begreiflich, warum diese Substanz in manchen Versuchen eine stark stimulirende Wirkung, in anderen hingegen eine schwache kaum merkbare Wirkung ausübt. Die Ursache steckt wahrscheinlich in der individuellen Verschiedenheit der chemischen und physiologischen Eigenschaften verschiedener Herzen. Als eine am meisten günstige Bedingung erweist sich deshalb eine vorläufige Schwächung des Herzens, z. B. durch Vergiftung mit Cholin, Pyrogallol, oder durch längere Dauer des Versuches, oder durch Ausschneidung des Herzens 24 Stunden vor dem Versuche usw. In solchen Fällen bewirkte gewöhnlich das Cholesterin eine sehr starke Steigerung der systolischen Energie. Aber auch an ganz frischen Herzen wurde das nämliche sehr oft beobachtet.

Die systolischen Höhen beginnen zu steigen, nicht selten

1) Ich wandte reines, weisses krystallinisches Cholesterin an, das aus verschiedenen Quellen erhalten wurde, hauptsächlich aber das von E. Merck in Darmstadt.

schon 20—30 Secunden nach Beginn der Einführung von Cholesterin ins Herz. Das Maximum der Steigerung macht sich jedoch erst nach 2—3 Minuten geltend. Die Grösse der Steigerung der Systolen ist manchmal sehr bedeutend: sie werden sogar um das 3—4fache vergrössert! Gewöhnlich aber macht sich die Erhöhung um $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ der vorherigen Grösse geltend. — Die erhöhten Systolen werden während einiger (4—6) Minuten beobachtet, worauf sie allmählich einsinken (s. u.).

Beispiele: 1. Die Systolenhöhen (ss) sind bei Ringer = 11 bis 12 mm; es wird Cholesterin eingeführt, nach einer Minute ss = 13—14, später dann 15—16 mm. 2. Die Systolenhöhen schwanken lange Zeit zwischen 14 und 17 mm; es wird Cholesterin eingeführt, ss stiegen langsam, und nach 3—4 Minuten erreichten sie 20—21 mm. 3. Zum Schlusse eines Versuches erschlaffte das ausgeschnittene Herz, die ss-Höhen sanken und machten während 7—8 Minuten 4 mm aus; das Cholesterin brachte sie nach 2—3 Minuten bis auf 10 mm; hierauf wurde in die Herz- (Ventrikel-) Höhle eine frische Portion von Cholesterinlösung eingeleitet, worauf ss wieder bis auf 16 mm stiegen. 4. Das Cholesterin bewirkte in 30 Secunden nach Einführung desselben in die Herzhöhle eine Erhöhung der ss von 6,5 mm auf 11—12 mm. 5. Eine langsame Einführung der Substanz ins Herz erhob ss von 3,5 mm bis auf 7 und 8 mm; das Herz war vordem abgeschwächt. 6. Nach der Einwirkung von Cholin sanken die Systolen beträchtlich und stiegen trotz dauernder Ausspülung des Herzens mit Ringer'scher Flüssigkeit nicht über 10,5—11 mm; es wird nun Cholesterin eingeführt, ss stiegen langsam an, und nach 3—4 Minuten erreichten sie eine Höhe von 18 mm. Dann wurde nach einigen Minuten das Cholesterin durch eine reine Ringer'sche Lösung ersetzt; ss sanken bald darauf und zeigten nach $3\frac{1}{2}$ —4 Minuten eine Höhe von 9,5 mm. 7. Unter dem Einflusse eines Hautinfuses desselben Frosches in Ringer'scher Lösung¹⁾ wurde die Herzthätigkeit stark abgeschwächt (Senkung der ss und Verlangsamung); trotz langdauernder Pause und ununterbrochenem Zufluss von Nährflüssigkeit zum Herzen (in situ) blieben ss gleichmässig erniedrigt, und zwar 9 mm; ceteris paribus — so wie in allen anderen Versuchen — wird diese Flüssigkeit durch eine

1) Das Infus wurde bei Zimmertemperatur während 5 Minuten ex tempore verfertigt; die Haut wurde vorher selbstverständlich gut gewaschen, abgespült und nachher fein zerschnitten.

Cholesterinlösung ersetzt; gleich darauf fingen die Systolen zu steigen an, und nach etwa 3—3½ Minuten erreichten sie eine Höhe von 19—20, ja sogar 21 mm! Diese letztere Höhe behielten sie lange (s. u.). 8. Im Beginne der Versuche waren $ss = 7$ mm. Cholesterin erhöhte bis auf 12 mm. Zum Schlusse des Versuches fielen die Systolen bis auf 5 mm, hielten lange gleichmässig an; es wurde Cholesterin nochmals eingeführt, ss stiegen wieder bis auf 10—11 mm; dann wurde es durch Ringer'sche Lösung ersetzt, die Höhen sanken bis auf 7 mm, sie waren also immer noch höher als die „relative Norm“ (5 mm). Diese Erscheinung wurde sehr häufig beobachtet, d. h. die Nährflüssigkeit ist nicht im Stande, während mehrerer Minuten nach Ablauf der Cholesterinwirkung die erhöhten ss zur ursprünglichen „Norm“, die vor der Cholesterinwirkung bestand, zurückzubringen. Die Höhen bleiben entweder etwas vergrössert, oder sie kehren erst langsam und allmählich zur Norm zurück. 9. Die Systolen halten sich gleichmässig auf 21 mm; es wird Cholesterin eingeführt, ss steigen bis auf 25,5 mm und behalten diese Höhe während eines gewissen Zeitraumes; das Cholesterin wird nun durch reine Nährflüssigkeit ersetzt, dabei steigen die Höhen noch mehr bis auf 27 mm. Diese Erscheinung, d. h. das weitere Steigen der ss (wenn auch in geringerem Grade!) nach Ersatz des Cholesterins durch die Ringer'sche Flüssigkeit wird gar nicht selten beobachtet; ich hatte Gelegenheit, dasselbe auch bei analogen Versuchen mit Lecithin zu bemerken. Im weiteren Verlaufe des nämlichen Versuches während längerer Dauer desselben sanken die Systolen und gingen bis auf 15 mm herunter, sie verblieben einige Minuten auf dieser Höhe; es wurde nun Cholesterin eingeführt, das bereits nach 30—40 Sekunden die Systolen steigen liess und dieselben hierauf bis auf eine Höhe von 25 mm brachte. Nach Ersatz dieser Substanz durch reine Nährflüssigkeit fuhren ss bis auf 26,5 mm zu steigen fort, aber nach 1—2 Minuten fingen sie an, langsam zu sinken und kamen auf 10—11 mm; nach längerer Pause, während deren ss unverändert blieben, steigerte das wieder eingeführte Cholesterin die Höhen bis 21 mm. In dieser letzten Beobachtung, bei verminderten Systolen, bewirkt also das Cholesterin eine relative Vergrösserung der Systolen in viel höherem Maasse, als früher bei grossen „normalen“ ss . 10. Das Herz wurde einer wiederholten Behandlung mit Infusen von verschiedenen Organen desselben Frosches ausgesetzt, von denen die Muskeln eine starke Steigerung der Systolen und bei

gewisser Concentration eine Verlangsamung und Stillstand bewirkten; das Hautinfus dagegen wirkte ausgesprochen depressiv. Nach allen solchen Beobachtungen war das Herz merklich geschwächt, sein Schlag wurde verlangsamt, und die Systolenhöhen sanken am Ende des Versuches bis auf 9—10 mm (statt 15—20 mm vorher). Es wurde Cholesterin eingeführt; im Laufe von 15—20 Secunden begann eine sichtbare *ss*-Steigerung, die schnell auf 20—22 mm ging! Die hierauf durchgelassene Ringer'sche Lösung brachte sie während mehrerer Minuten bis auf 6 mm herunter.

Die hier angeführten Beispiele aus meinen zahlreichen Versuchen genügen vollkommen, um den ganz beträchtlich stimulirenden Einfluss des Cholesterins auf die systolische Energie zu beweisen. Dieser setzt gewöhnlich langsam ein, es sind mindestens 20 Secunden erforderlich, bis eine sichtbare Erhöhung der Systolen beginnt. Auch bereits nach Ausspülung des Herzens mit der Nährflüssigkeit kehren sie langsam, allmählich sinkend, zur Norm zurück. Bleibt ein und dasselbe Quantum einer Cholesterinlösung innerhalb eines ausgeschnittenen und an einem Glasröhrchen befestigten Herzens (Ventrikels), so wird gewöhnlich Folgendes beobachtet: Die stark erhöhten Systolen beginnen nach Ablauf von beispielsweise 4—5 Minuten zu sinken, bleiben jedoch immer höher als die Norm, so in einem Versuche erschlaffte das ausgeschnittene Herz (Kammer) mit der Zeit so sehr, dass die Systolenhöhen nicht einmal 1—2 mm erreichten, das hierauf eingeführte Cholesterin liess *ss* bis auf 12—13 mm steigen, aber nach 4—5 Minuten sanken sie bis auf 7,5 mm. In einem anderen Versuche sanken sie bei analogen Bedingungen nach 8 Minuten fast bis zur Norm, trotz Anwesenheit von Cholesterinlösung innerhalb des Ventrikels; im dritten Versuche stiegen *ss* — statt einer „Norm“ von 0,5 mm, durch Einwirkung von Cholesterin bis auf 6 mm, begannen aber hierauf wieder zu sinken, und fielen nach 6 Minuten bis auf 1 mm u. s. w. Die zur Beobachtung kommende Abschwächung der Activität kann also entweder von einer Bindung des eingeführten Cholesterins oder einer Spaltung resp. von einem Verbräuche desselben abhängig sein; es kann hier jedenfalls nur von einer Veränderung seiner chemischen Eigenschaften die Rede sein. Wenn also die Lösung im Herzen durch eine frische Portion Cholesterin ersetzt wird, so sollen die Systolen wieder steigen. Dies wurde durch entsprechende Versuche vollkommen be-

stätigt, und zwar bewirkt die zweite Portion eben solche ss, wie die erste im Beginne ihrer Wirkung. Ganz analoge Resultate erhielt ich auch bei Versuchen mit schwachen Lösungen von Lecithin (0,001—0,005 %).

Die angeführten Thatsachen beweisen, dass die stimulirende Wirkung des Cholesterins nicht durch eine tiefe stabile Veränderung innerhalb der contractilen Substanz bedingt wird. Darauf weist auch der Umstand hin, dass die nach dem Cholesterin eingeführte Ringer'sche Nährflüssigkeit ziemlich schnell, schon nach 20—25 Sekunden, eine ganz deutliche Senkung der Systolen bewirkt, die sich dann immer deutlicher geltend macht (z. B. von 16 mm auf 12; von 9 auf 2,5; von 16 auf 6,5; und sogar von 15 mm schnell bis auf 1 mm!).

Diese Thatsachen werden begreiflich, wenn man berücksichtigt, dass überhaupt bei der sehr schwachen Concentration der Cholesterinlösung die ganze Masse dieser Substanz im ausgeschnittenen Herzen und im Glasröhrchen, an dem es angebunden ist, gewöhnlich kaum 0,05—0,10 mg, im Maximum bis 0,3 mg beträgt. Genügt aber andererseits dieses winzige Quantum, um während einiger, manchmal auch mehrerer Minuten die Systolen auf einer Höhe von 9 mm statt 2,5, oder auf einer Höhe von 16 statt 6,5, oder auf 15 statt 1 mm zu unterhalten, so ist es klar, dass dem Cholesterin eine sehr beträchtliche stimulirende Wirkung auf's Herz zukommt. Es ist jedoch von Interesse, dass wenn man diese Substanz auf ein ganz frisches normales Herz einwirken lässt, das von vornherein energisch systolirt, so macht sich die Wirkung des Cholesterins äusserst schwach geltend, z. B. die Systolenhöhen steigen von 16 bis auf 18 mm, von 24 auf 27 u. dgl., manchmal aber, in selteneren Fällen, bleiben die ss-Höhen fast unverändert.

Was die Form des Cardiogrammes¹⁾ betrifft, so wird dieselbe durch das Cholesterin gewöhnlich in keiner merkbaren Weise beeinflusst.

1) Bekanntlich ergibt der ausgeschnittene und an einem Röhrchen befestigte Ventrikel (die Ligatur wird durch die Vorhöfe angelegt) bei myographischer Registration manchmal eine „negative“ Systole, d. h. nach einem Steigen („positive Phase“) sinkt der Hebel — infolge prevalirender Contraction in querrer Richtung — unter die Abscisse („negative Phase“). Unter dem Einflusse von Cholesterin

Was nun die Häufigkeit der Herzschläge anbetrifft, so bleibt diese bei Cholesterineinwirkung am häufigsten ohne irgend welche Veränderung. Während die Systolenhöhen sich verändern, d. h. sich um das 2—3fache und noch mehr vergrössern, bleiben die Intervalle zwischen ihnen gewöhnlich unverändert, und in noch selteneren Fällen werden sie etwas geringer, d. h. die Frequenz vermehrt. Uebrigens ist diese Beschleunigung nie bedeutend, z. B. 30 ss in einer Minute, statt der normalen 25. Ich hatte die Gelegenheit, sie zu beobachten 1. bei bedeutender Schwäche des Herzens, wo die ss sehr klein sind und die Häufigkeit stark herabgesetzt ist, und 2. bei hohen „normalen“ Systolen, wenn das Cholesterin entweder gar keine oder eine sehr geringe weitere Erhöhung der ss bewirkt; unter solchen Umständen kann das Cholesterin die Herzschläge etwas beschleunigen. Dass sich eben darin seine directe Wirkung kund gibt, wird unter anderem dadurch bewiesen, dass bei dessen Ersatz durch eine reine Nährflüssigkeit nicht nur die ss-Höhen, sondern auch die Häufigkeit derselben vermindert werden, welche letztere ziemlich schnell zur „Norm“ zurückkehrt.

Es muss jedoch als Regel gelten, dass das Cholesterin die Häufigkeit der Herzschläge nicht beeinflusst. Auch in dieser Hinsicht ist seine Aehnlichkeit mit dem Lecithin sehr auffallend.

Die zweite positive Wirkung des Cholesterins, ausser der Steigerung der Systolenhöhen zeigt sich ganz deutlich als eine Ausgleichung des Rhythmus der Herzschläge und eine Beseitigung der Periodicität derselben, d. h. sie kommt zum Vorschein als ein Auftreten von regelmässig auf einander folgenden ss-Reihen statt einer Gruppenbildung von 3—4 und mehr Systolen mit mehr minder langen Pausen zwischen diesen Gruppen. Eine solche Periodicität kommt gewöhnlich vor bei kleinen schwachen Herzschlägen und kann ohne jede „Treppe“ auftreten. In einem Versuch bestand jede dieser Gruppen aus 3—4 Systolen mit Intervallen zwischen den Systolen von 9—10 Secunden; die Pausen zwischen

werden beide Phasen verlängert, die erstere aber, d. h. die Verkürzung in vertikaler Richtung in höherem Grade. Bei Schwäche des Herzens ist manchmal die negative Phase (quere Systole) am Cardiogramm schärfer ausgesprochen als die Verkürzung.

den Gruppen waren etwa 50 Secunden; *ss* waren sehr niedrig von 0,5 bis 1 mm; die Einführung von Cholesterin liess schnell die Höhen bis auf 6 mm steigen, dabei schwand die Periodicität vollkommen, und es trat ein regelmässiger Rhythmus auf mit Intervallen von 12—13 Secunden zwischen den einzelnen Systolen. Nach 5—6 Minuten begannen *ss* zu sinken und erreichten nach 7—8 Minuten 1—1,5 mm. Der regelmässige Rhythmus jedoch wurde bereits nicht mehr gestört. — In einem anderen Versuche erschienen schon im Beginne des Versuches die Herzschläge unregelmässig: die Systolen traten einzeln auf in einem unregelmässigen Rhythmus, es trat eine Periodicität auf (von je 8—9 *ss* in der Periode) mit Pausen von 20—28 Secunden zwischen den Gruppen; die *ss*-Höhen schwankten „treppenförmig“ von 14—17 mm; die Intervalle zwischen denselben waren 4,5 Secunden. Hierauf wurde Cholesterin eingeführt; nach 2—3 Minuten stellte sich ein regelmässiger Rhythmus ein, wenn auch ein seltener, mit Intervallen zwischen den Systolen von 5, 5—6 Secunden; *ss* stiegen in die Höhe und erreichten nach 3—4 Minuten 20—21 mm.

In denjenigen Fällen, wo das Cholesterin nicht im Stande ist, die Periodicität vollständig zu beseitigen und den Rhythmus auszugleichen, macht sich seine günstige Wirkung jedoch dadurch geltend, dass innerhalb einer jeden Periode die Zahl der Systolen um 1—3 vermehrt und die Dauer der Pausen zwischen den Gruppen kleiner wird.

Ein Ersatz der Cholesterinlösung durch reine Ringer'sche Flüssigkeit hat ein Wiederauftreten der Arrhythmie, resp. eine Verminderung der *ss*-Zahl innerhalb einer jeden Periode und eine ausgesprochene Verlängerung der Pausen zwischen diesen Perioden (d. h. zwischen den *ss*-Gruppen) zur Folge.

Endlich erscheint die stimulirende Wirkung des Cholesterins am deutlichsten in denjenigen Fällen, wo das Herz von vornherein gar nicht arbeitet oder so schwach ist, dass die Systole in der Längsrichtung vom myographischen Hebel gar nicht markiert wird; die Einführung von Cholesterin ruft ziemlich schnell wieder Herzcontractionen und zwar ziemlich energische (während 3—4 Minuten) hervor. Während solch einer Asystolie reagiert das Herz auf eine isolirte (elektrische oder mechanische) Reizung mit einer ganzen Gruppe (4—6 und mehr) Systolen, die in „Treppenform“ ansteigen; dann folgt wieder eine Asystolie. Bei Einwirkung

von Cholesterin ruft die gleiche Reizung eine Gruppe von Systolen hervor, die höher sind (z. B. 17,5 mm statt 13 mm) und in bedeutend grösserer Zahl erscheinen, oder es treten direkt spontane Herzschläge ohne irgend eine Reizung auf. Dem oben erwähnten ist noch beizufügen, dass im Laufe eines und desselben Versuches mit demselben Herzen während 1—2 Stunden die Einführung von Cholesterinlösung und der Ersatz derselben durch reine Ringer'sche Flüssigkeit einige Mal wiederholt werden kann, und jedes Mal wird die stimulirende Wirkung dieser Substanz ganz deutlich zum Vorschein kommen. Es ist selbstverständlich, dass je kürzer das Cholesterin einwirkt und je schwächer seine Concentration ist, desto öfter kann man die eine Flüssigkeit durch die andere ersetzen und jedesmal den gewünschten Effekt erzielen.

Nachdem wir die typischen Resultate der Cholesterinwirkung verfolgt haben, glaube ich auch die atypischen Fälle anführen zu müssen. In zwei Versuchen, in denen das Herz durch eine vorläufige Cholinbehandlung in depressivem Zustande sich befand und hierauf längere Zeit mit Ringer'scher Flüssigkeit durchgespült wurde, ergab das Cholesterin anfänglich eine Senkung der Systolenhöhen, hierauf aber stiegen *ss* allmählich und langsam über die „Norm“. In einem dieser Versuche ging die anfängliche Senkung der *ss* von 20,5 bis auf 14 mm herunter; nach etwa 3—4 Minuten fingen *ss* an zu steigen und gingen während der nächsten Minuten bis auf 25—26 mm; die hierauf eingeführte Ringer'sche Flüssigkeit verhinderte nicht dieses Steigen, das bis auf 28 mm ging; gleich darauf nach 30—50 Secunden *ceteris paribus* fingen *ss* an zu sinken und gingen bis auf 17—18, ja bis auf 15 mm herunter; auf dieser letzteren Höhe verblieben sie lange. Im zweiten Falle ging die anfängliche vom Cholesterin bewirkte Senkung während 2—3 Minuten von 14—15 mm bis auf 9—10 mm herunter, worauf *ss* bis auf 26 mm zu steigen begannen! Es ist von Interesse, dass in beiden Fällen während der Systolensteigerung eine merkliche Beschleunigung der Herzschläge zu beobachten war. Es ist jedoch zu gestehen, dass die erwähnte atypische Wirkung des Cholesterins sehr selten beobachtet wird; fast ebenso selten ist derjenige Fall, in dem während der Wirkung dieser Substanz die Systolenhöhen des Herzens (*in situ*) unverändert bleiben, um erst nach Ersatz der Cholesterinlösung durch reine Nährflüssigkeit (während kurzer Zeit) zu steigen¹⁾.

In Berücksichtigung der Verwandtschaft des Cholesterins mit dem Lecithine durch die Eigenschaften der „lipoiden“ Substanzen,

1) Zwei Mal hatte ich die Gelegenheit, ausnahmsweise zu beobachten, dass die Ringer'sche Flüssigkeit, die in's Herz eingeführt wurde nach der Cholesterinlösung, welche eine ausgesprochene *ss*-Steigerung bewirkt hatte, sogar eine anhaltende Ventrikelcontraction („Tonotropie“) bedingte; hierauf begannen die Systolen zu sinken und verlangsamt zu werden.

durch das so häufige gemeinsame Vorhandensein als Bestandteil des Nervenprotoplasmas, der contractilen Substanz etc. stellte ich eine Reihe von Versuchen an über die Wirkung ihrer Gemische auf den Herzschlag. Eine Mischung von Cholesterinlösung mit Lecithin (0,001—0,003 %) ergibt — wie es auch zu erwarten wäre — eine ausgesprochenere Steigerung der Systolen als das Cholesterin allein, z. B. 16 mm statt 13 mm. Uebrigens haben vergleichende Beobachtungen an ein und demselben Herzen ergeben, dass die stimulirende Wirkung des Lecithins stärker ist und schneller eintritt als die des Cholesterins, z. B. in einem Versuche (nach der depressiven Wirkung des Cholins) erhöhte das Cholesterin die Systolen von 10,5 bis 13 mm; das Lecithin aber (0,003 %) von 9 mm bis auf 17 mm. Eine noch ausgesprochenere Wirkung von gleichem positiv-inotropem Charakter zeigen Muskelfuse (in 0,7 %iger Chlornatriumlösung oder in Ringer'scher Flüssigkeit) von sehr schwacher Concentration sogar, ferner Wasserstoffsuperoxyd, carbaminsaures Ammoniak u. and.¹⁾.

Was die Art der Cholesterinwirkung aufs Herz betrifft, so weisen die oben angeführten Thatsachen ziemlich deutlich darauf hin, dass das Cholesterin als Stimulans direkt auf die Muskelsubstanz wirkt. Controllversuche, die an vorläufig mit kleinen Dosen von Atropin, Muscarin, Curare vergifteten Herzen angestellt wurden, bestätigten vollkommen diese Schlussfolgerung. Als weitere Bestätigung können auch die an ausgeschnittenen willkürlichen Muskeln des Frosches ausgeführten Versuche dienen, die unter Einwirkung einer Cholesterinlösung (auch Lecithin) bei elektrischer Reizung bedeutend höhere Contractionen ergaben (diese Versuchsreihe wird später mitgetheilt werden). Das Gesagte findet auch beim Lecithine Anwendung, da letzteres sich als wahres Stimulans für das Myocard erweist (l. c.).

Erklärung der Figuren auf Tafel II.

Cardiogramme des Froschherzens; von links nach rechts zu lesen; die Systolen — nach oben; Secundenlänge angegeben; die Länge des registrirenden Hebels variabel. *Ri* = Ringer'sche Lösung; *Chl* = Cholesterin-Lösung.

Fig. 1. Versuch vom 3. Dec. 1904. Herz abgeschwächt; Asystolie; mechanische Reize (*r*) rufen je eine Systole hervor.

1) Davon soll in einer der nächsten Mittheilungen die Rede sein.

- Fig. 2. Spontane Systolen nach $1\frac{1}{2}$ —2 Minuten nach Beginn der Cholesterin-Einführung.
- Fig. 3. Cholesterin durch Ringer'sche Flüssigkeit ersetzt, nach ein paar Minuten; Systole abgenommen.
- Fig. 4. $1\frac{1}{2}$ Minute nach der neuen Cholesterin-Einführung.
- Fig. 5 und 6. Abnahme der Systolenhöhe nach Verlauf von 7—8 Minuten (obgleich Cholesterin im Herzen verbleibt).
- Fig. 7. Die neue frische Portion des Cholesterins erhöht wieder die Systolen.
- Fig. 8. 1 Minute nach dem Ersetzen der Substanz durch Ringer'sche Lösung: die Systolenhöhe sowie die Frequenz abgenommen.
- Fig. 9. 2—3 Minuten nachher. — Fig. 10. Noch später.
- Fig. 11. Cholesterin eingeführt, nach Verlauf von 15—20 Sekunden.
- Fig. 12, 13 und 14. Nach Verlauf von 3, 4 und 5 Minuten.
- Fig. 15. Versuch vom 19. Nov. 1904. Herz, mehr als 2 Stunden, herausgeschnitten, abgeschwächt; Ringer'sche Lösung.
- Fig. 16. 35 Sekunden nach Einführung von Cholesterin-Lösung.
- Fig. 17. Auf's neue Ringer'sche Lösung.
- Fig. 18. Dasselbe, später.
- Fig. 19. $1\frac{1}{2}$ Minute nach Einführung der Lecithin-Lösung (0,02 %).
- Fig. 20. Dasselbe nach 4 Minuten.
- Fig. 21. Ringer'sche Lösung.
- Fig. 22. Lecithin eingeführt.
- Fig. 23. Wieder Ringer'sche Lösung, welche im Verlaufe von 3—4 Minuten nicht im Stande war, die Systolenhöhe herabzusetzen (wie in Fig. 21).
- Fig. 24. Erhöhung der Systolen nach Einführung von Cholesterin; zu berücksichtigen ist, dass die Systolenhöhen bedeutend höher als in Fig. 16 sind. — Die Sekundenlänge wie oben.
- Fig. 25. Versuch vom 20. Nov. 1904. Schwaches Herz; Ringer'sche Lösung.
- Fig. 26. $2\frac{1}{2}$ Minuten nach Cholesterin-Einführung.
- Fig. 27. Nach Verlauf von 5 Minuten; die Systolen schwächer.
- Fig. 28. $1\frac{1}{2}$ Minute nach zweiter Einführung von Cholesterin-Lösung (frische Portion); Systolenhöhe 5,5—6 mm; etwas später eingeführtes Lecithin hat die Systolen bis 10 mm ergeben. — Sekundenlänge wie oben.
- Fig. 29. Versuch vom 17. Febr. 1905. Der Herzstillstand 50 Sekunden nach Einführung von ex tempore bereitetem Muskelinfus (Froschmuskeln schnell in Ringer'scher Lösung zerrieben, sofort filtrirt; Zimmertemperatur); Asystolie dauerte 35 Sekunden, gleich nachher traten sehr seltene (sechs in 60 Sec.) Systolen (14—15 mm hoch) auf.
- Fig. 30. Bei *a* ins Herz den Hautinfus (analoge Bereitung, Froschhaut) eingeführt; Asystolie nach 32 Sekunden, ihre Dauer bis 28 Sekunden, nachher seltene, hohe Systolen. Der Hautinfus durch Ringer'sche Lösung ersetzt; Herz abgeschwächt; Systolen herabgesetzt.
- Fig. 31. Etwa 20 Minuten nach *a*; *R* = Ringer'sche Lösung; *Chl* = bedeutende Erhöhung der Systolen unter dem Einfluss von Cholesterin; *R'* = wieder Ringer. (Nur Systolenhöhe verzeichnet.) Sekundenlänge wie oben.

Fig. 32, 33 und 34. Versuch vom 16. Nov. 1904. *b*, *c* und *d* sind Momente der Einführung der Cholesterin-Lösung ins Herz; schnelle Erhöhung der Systolen.

Fig. 35. 2 Minuten nach dem Moment *d*.

Fig. 36. Versuch vom 4. Dec. 1904. Herz schwach; vor 3½ Stunden herausgeschnitten; „treppenförmige Gruppenbildung“; Ringer'sche Lösung.

Fig. 37. 2 Minuten nach Einführung von Cholesterinlösung.

Fig. 38. 6 Minuten später.

Fig. 39. Ringer'sche Lösung statt Cholesterin.

Fig. 40 und 41. Wirkung des Muskelinfus (sehr verdünnt, filtrirt); *e* = Trommeldrehung verlangsamt an dieser Stelle. — Secundenlänge wie in Fig. 9.

Fig. 42. Versuch vom 20. Febr. 1905. Die Herabsetzung der Systolenhöhe durch Cholin (*f*).

Fig. 43. Dasselbe durch Cholesterinlösung (*g*) — atypische Wirkung.

Fig. 44. 8 Minuten nach *g* (maximale Systolenhöhe, Zunahme der Frequenz).

Fig. 45. Ringer-Lösung, 9 Minuten nach Fig. 44. Secundenlänge wie in Fig. 9.

Ri.-Chl. 32

Ri.-Chl. 33

Ri.-Chl. 34

Chl. 35

Cholin 42

Chl. 43

Chl. 44

Ri. 45