Über die Einwirkung des Milzextraktes (Lienins) auf die Tätigkeit des Froschherzens in situ und des isoliert durchströmten Säugetierherzens.

Von
E. Rothlin.

(Aus dem Physiologischen Institut Zürich.)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. August 1920.)

Eingehende Untersuchungen von Stern und Rothlin¹⁾ über die Wirkungsweise von Milzextrakten auf überlebende Organe mit glatter Muskulatur: Gefäße, Magen, Darm, Uterus, Blase usw. haben ergeben, daß aus der Milz ein aktives Prinzip gewonnen werden kann, welches stets und in der Regel eine sehr ausgeprägte Tonuserhöhung der glatten Muskulatur der genannten Organe bewirkt. Das regelmäßige Vorhandensein dieses aktiven Prinzips auch im ganz frischen, soeben dem Körper entnommenen Organe, das stete Vorkommen desselben, da aus der Milz der verschiedensten Tierarten extrahierbar, die hohe Wirksamkeit in relativ geringen Dosen, dies alles sind Faktoren, welche die Vermutung nahelegen, daß es sich zum mindesten um ein spezifisches Stoffwechselprodukt, wenn nicht um ein Produkt mit der Bedeutung und der Funktion eines Hormons der Milz handelt. Diese Ansicht darf um so eher ausgesprochen werden, als neuerdings durch die Arbeiten von Richet²⁾, Danoff³⁾, Dubois⁴⁾ und Streuli⁵⁾ die funktionelle Bedeutung der Milz für den Stoffwechsel und die Hämatopoese in ein neues Licht gerückt

¹⁾ Stern und Rothlin, Action des extraits de tissus animaux sur les organes à fibres musculaires lisses. Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **18**, 441. 1919. Idem: Actions des extraits de rate sur les organes à fibres musculaires lisses. Ibidem **18**, 753. 1919.

²⁾ Richet, Ch., Des effets de l'ablation de la rate sur la nutrition. Ibidem **14**, 685. 1912 und **15**, 579. 1913.

³⁾ Danoff, N., Einfluß der Milz auf den respiratorischen Stoffwechsel. Biochem. Zeitschr. **93**, 44. 1919.

⁴⁾ Dubois, M., Über das Zusammenwirken von Milz, Schilddrüse und Knochenmark. Ibidem **82**, 141. 1917.

⁵⁾ Streuli, H., Das Verhalten von schilddrüsen- und milzlosen Tieren bei O₂-Mangel, zugleich ein Beitrag zur Theorie der Bergkrankheit. Ibidem **87**, 559. 1918.

worden ist. Ferner erscheint nach den zwei zuletzt genannten Autoren in gewisser Beziehung zwischen der Milz und der Thyreoidea geradezu ein Antagonismus vorzuliegen. Ob bei unseren Versuchen bei Organen mit glatter Muskulatur und den Stoffwechseluntersuchungen der genannten Autoren dasselbe aktive Prinzip der Milz als wirksames Agens anzusprechen ist, kann heute noch nicht ausgesagt werden, ein Entscheid darüber bleibt dem Experiment vorbehalten. Das von uns aus der Milz extrahierte und untersuchte aktive Prinzip haben wir Lienin genannt, wodurch über dessen chemische Konstitution nichts präjudiziert wird. Unsere Versuche am Gefäßsystem: an isolierten Gefäßstreifen der verschiedensten Gefäßgebiete, am isolierten Kaninchenohr, am künstlich durchströmten Frosch und Meerschweinchen, haben zu der Annahme geführt, daß Lienin eine ausgesprochen vasoconstrictorische Wirkung auf alle Gefäße im überlebenden Zustande ausübt. Neuerdings ist es mir gelungen, bei isolierter Durchströmung des Mesenterialgefäßgebietes beim Frosche unter gewissen Bedingungen eine Gefäßerweiterung zu erzielen. Es ist dies eine Wirkungsweise durch Lienin, wie ich sie ebenso durch β -Imidazolyläthylamin und Pituglandol bei denselben Versuchsbedingungen nachweisen konnte. Zufolge dieser vasoconstrictorischen Beeinflussung der Gefäßmuskulatur durch Lienin ist man geneigt, in vivo nach intravenöser Injektion von Lienin eine Blutdrucksteigerung zu erwarten, insofern nicht das Herz als wesentlicher, integrierender Bestandteil für die Aufrechterhaltung des Blutdruckes durch Lienin ungünstig beeinflusst wird oder die nachgewiesene primäre vasoconstrictorische Gefäßwirkung am überlebenden Organe durch Lienin vom Zentralnervensystem aus (inklusive autonomes Nervensystem) durch einen Hemmungsmechanismus eine Beeinträchtigung, eventuell sogar eine Umkehr erleidet. Eindeutige Resultate über das Verhalten des Blutdruckes nach intravenöser Injektion von Lienin haben wir, trotz der vielen Versuche, bisher nicht erzielt. Denn bald trat eine Blutdrucksenkung, oft mit nachfolgender Blutdrucksteigerung, bald nur eine leichte Blutdrucksteigerung auf. Ein regelmäßiger Unterschied bei den verschiedenen untersuchten Tierarten, Kaninchen, Katze und Hund, konnte nicht beobachtet werden, wie dies Dale und Laidlaw¹⁾ für das β -Imidazolyläthylamin nachgewiesen haben. Da aber das Lienin noch nie in reiner Form zur Untersuchung gelangte, so scheint es nicht ausgeschlossen, daß diese noch etwas unsicheren Resultate durch die Verunreinigungen, welche dem Produkte anhaften, getrübt wurden. Immerhin sah ich mich durch obige Überlegungen veranlaßt, die Untersuchungen der peripheren Gefäßwirkung mit Lienin am überlebenden Organe durch eine Prüfung der Einwirkung des Lienins auf

¹⁾ Dale und Laidlaw, The physiological action of β -iminazolyläthylamin. Journ. of physiol. **41**, 318. 1910—11 und **43**, 182. 1911—12.

die Herztätigkeit zu vervollständigen. Das Resultat dieser Untersuchung sollte die Analyse über den Anteil der zwei den Blutdruck hauptsächlich bedingenden Komponenten, Herz und Gefäße, jener Erscheinungen erleichtern, welche der Blutdruck auf Lieninapplikation erfährt. Zu diesem Zwecke habe ich am Froschherzen in situ und am isolierten, künstlich durchströmten Säugetierherzen von Katzen und Kaninchen Versuche unternommen, worüber in vorliegender Arbeit berichtet werden soll.

1. Versuche über die Wirkung des Lienins auf das Froschherz.

Die hierzu verwendete Versuchsanordnung ist die einfache Engelmanssche Herzsuspensionsmethode. Der Frosch wird leicht curaresiert, sodann das Herz freigelegt und der Ventrikel mit dem Suspensionshebel verbunden. Die zu untersuchende Flüssigkeit wird dann mit einem Tropfenzähler auf das Herz geträufelt und das Herz nach abgelaufener Wirkung mit Froschringerlösung ausgiebig gewaschen. Die verwendeten Milzextrakte sind teils sog. wässerige, teils alkoholische Extrakte. Die Beschreibung der Herstellung dieser Extrakte wurde in einer früheren Arbeit¹⁾ ausführlich gegeben. In folgenden Abbildungen gebe ich Aufschluß über den Einfluß des wässerigen und des alkoholischen Milzextraktes.

Der Einfluß sowohl des wässerigen als des alkoholischen Milzextraktes auf das Herz des curaresierten Frosches ist ein ganz typischer und regelmäßig wiederkehrender. Wir können dabei zwei Phasen der Wirkung unterscheiden. Die erste Phase beruht in einer Herabsetzung des Tonus des Herzmuskels und einer Abnahme der Hubhöhe der Herzkontraktionen. Die zweite Phase ist charakterisiert durch eine meist rasch zunehmende Verstärkung der Herzkontraktionen, welche von einer Abnahme der Schlagfrequenz begleitet ist. Der Rhythmus des Herzens wird wohl etwas langsamer, bleibt aber regelmäßig, vorausgesetzt, daß nicht zu starke Dosen des Milzextraktes zur Anwendung gelangen. Die Dauer der ersten Phase ist relativ kurz, sie beträgt für die angewandten Dosen 10—20 Sekunden. Die zweite Phase dagegen ist viel anhaltender und dürfte als die charakteristische Erscheinung der Beeinflussung des Froschherzens durch Lienin betrachtet werden. Die Abnahme des Herzmuskeltonus tritt in der ersten Phase ein und überdauert dieselbe lange, wie dies in beiden Abbildungen 1 und 2 zum Ausdruck kommt. Diese Erscheinung am Froschherzen nach Applikation von Lienin kann an demselben Testobjekte mit demselben Erfolge mehrmals wiederholt werden, es tritt somit keine rasche Gewöhnung

¹⁾ Stern und Rothlin, Action des extraits de rate sur les organes à fibres musculaires lisses. Préparation et nature du principe actif. Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **18**, 753. 1919.

an die Substanz ein. Noch ausgesprochener ist der Einfluß des Lienins auf das schlecht schlagende Froschherz. Denn eben noch registrierbare Herz-

Abb. 1. Frosch, curaresiert. Registrierung der Herzrhythmickeit nach Engelmann. Zeitmarkierung alle Sekunden. Bei der Marke 2 werden 2 Tropfen eines wässrigen Milzextraktes auf das Herz geträufelt. Es erfolgt erst eine Abnahme des Herzkontraktions, sowie der Hubhöhe der Herzkontraktionen. Dann setzt bald eine Verstärkung der Herzkontraktionen ein und gleichzeitig wird der Herzrhythmus etwas verlangsamt.

Abb. 2. Frosch, curaresiert. Registrierung der Herzrhythmickeit nach Engelmann. Zeitmarkierung alle 2 Sekunden. Bei der Marke 1 werden 2 Tropfen eines alkoholischen Milzextraktes auf das Herz appliziert. Es folgen erst einige schwächere Herzkontraktionen. Dann sinkt der Herztonus und gleichzeitig werden die Hubhöhen der Herzkontraktionen ganz erheblich verstärkt. Der Rhythmus wird auch hier verlangsamt.

exkursionen werden durch Applikation von Lienin wieder kräftig. Der Effekt ist aber ebenfalls nur vorübergehend wie beim normalen Herzen.

Zum Vergleich der Wirkung des Lienins auf das Froschherz mit anderen Substanzen, welche chemisch mit dem Lienin vielleicht ver-

wandt sein dürften, sollen hier zwei Kurven angeführt werden, welche den Einfluß von β -Imidazolyläthylamin (Imido Hoffmann La Roche) und von Pituglandol von derselben Firma¹⁾ wiedergeben.

Abb. 3. Frosch, curaresiert. Registrierung der Herztätigkeit nach Engelmann. Zeitmarkierung in Sekunden. Bei der Marke 1 werden 2 Tropfen β -Imido 1 proz. auf das Herz getropft. Es erfolgt eine Tonusabnahme des Herzmuskels und einige schwächere Herzkontraktionen. Darauf tritt eine erhebliche Verstärkung der Hubhöhe der Herzkontraktionen ein. Der Rhythmus ist nach der Applikation der Substanz nur wenig verlangsamt. Der Herztonus erholt sich allmählich wieder.

Abb. 4. Frosch, curaresiert. Registrierung der Herztätigkeit nach Engelmann. Zeitmarkierung alle Sekunden. Bei der Marke 1 werden 3 Tropfen Pituglandol auf das Herz getropft. Es tritt sofort eine Abnahme des Herztonus und etwas geringere Hubhöhe der Kontraktionen ein. Nach ca. 12 Sekunden erfolgt eine erhebliche Verstärkung der Herzkontraktionen, der Herzrhythmus wird dabei etwas verlangsamt.

Ein Vergleich der Versuchsergebnisse mit Lienin einerseits, mit β -Imidazolyläthylamin und Pituglandol andererseits ergibt, daß die Wirkung der 3 Substanzen auf das Herz des curaresierten Frosches eine ganz übereinstimmende ist. Denn auch bei β -Imido, wie beim Pituglandol erkennen wir die zwei für die Lieninwirkung als typisch beschriebenen Phasen, nämlich erst eine Herabsetzung des Herzmuskeltonus und gleichzeitig geringe Abnahme der Hubhöhe der Herzkontraktionen, dann die rasch zunehmende Verstärkung der Herzkontraktionen, wobei die Schlagfrequenz bei regelmäßig verbleibendem Rhythmus etwas abnimmt. Auch durch Imido wird das schlecht schlagende Froschherz wieder zu kräftigen Kontraktionen angeregt. Ferner habe ich mich überzeugt, daß dieselbe Wirkung des Imido sowie des Pituglandols an demselben Froschherzen mehrmals erzielt werden kann.

¹⁾ Die beiden Produkte wurden mir von der Firma Hoffmann-La-Roche freundlich zur Verfügung gestellt.

2. Versuche am freischlagenden Säugetierherzen.

Die Versuche am freischlagenden Kaninchen- und Katzenherzen sind im Prinzip mit der von Langendorff angegebenen Versuchsanordnung durchgeführt. Als Durchströmungsflüssigkeit diente eine Traubenzucker enthaltende, mit O_2 gesättigte Tyrodelösung. Die Applikation des Milzextraktes wurde durch direkte langsame Injektion in das Durchströmungssystem durch einen Gummischlauch etwas oberhalb der Aortenkanüle vorgenommen. Folgendes sind die experimentellen Ergebnisse über den Einfluß des Lienins auf das freischlagende Säugetierherz.

Der Einfluß des Lienins auf die Herztätigkeit beim künstlich durchströmten Säugetierherzen ist in erster Linie dadurch gekennzeichnet,

Abb. 5. Freischlagendes Kaninchenherz. Zeitmarkierung in Sekunden. Druck im Durchströmungssystem 50 mm Hg. Bei der Marke ↓ wird 1 cem 1proz. Lösung eines alkoholischen Milzextraktes injiziert. Es erfolgt unmittelbar ein ziemlich scharfer Anstieg des Herzmuskeltonus mit gleichzeitiger Abnahme der Schlagfrequenz, sowie der Hubhöhe der Herzkontraktionen. Darauf wird die Herztätigkeit rasch beschleunigt und die Hubhöhe verstärkt, diese erreicht mehr als das Vierfache. Die zweimalige Wiederholung ergibt dasselbe Resultat.

daß der Herzmuskel eine Tonuserhöhung erfährt, die Schlagfrequenz sowie die Hubhöhe der Herzkontraktionen herabgesetzt wird. Die zwei letzteren Erscheinungen sind von flüchtigem Charakter, denn schon nach Verlauf von ca. 10 Sekunden (Abb. 5 u. 6) wird die anfängliche Schlagfrequenz sowie Hubhöhe der Kontraktionen wiedererreicht, und nun werden diese beiden letzteren Eigenschaften der Herztätigkeit gleichzeitig und gleichsinnig beeinflusst. Die

Schlagfrequenz wird gesteigert und die Hubhöhe verstärkt. Wie aus diesen Resultaten erhellt, verläuft die Wirkung des Lienins auf das freischlagende Säugetierherz wie beim Froschherzen in situ ebenfalls in zwei Phasen, von denen die erste auch hier von flüchtiger Dauer ist. Die wiederholte Applikation des Lienins auf dasselbe Herz hat prinzipiell denselben Einfluß, nach jeder Injektion treten dieselben Erscheinungen in der genannten Reihenfolge auf. Aber während die Erscheinungen der ersten Phase bei wiederholter Injektion immer ausgesprochener hervortreten, werden jene der zweiten Phase immer schwächer. Äußerst prägnant kommt aber bei jeder Wiederholung die Erhöhung des Herzmuskeltonus zum Ausdruck. Ich habe ferner nachgewiesen, daß Lienin auch auf das schlechtschlagende Säugetierherz einen günstigen Einfluß ausübt, indem sogar ein still-

Abb. 6 a, b, c.

Freischlagendes Katzenherz. Zeitmarkierung alle Sekunden. Angewandter Druck 60 mm Hg. Bei der Marke 2 wird 1 ccm 1proz. Lösung eines alkoholischen Milzextraktes injiziert. Wieder stellt sich neben der Erhöhung des Herzmuskeltonus eine Abnahme der Schlagfrequenz und der Hubhöhe der Herzkontraktionen ein. Schon nach ca. 10 Sekunden erfolgt die Beschleunigung und Verstärkung der Herz-tätigkeit. Die Injektion in derselben Dosis wird noch dreimal wiederholt. Die Herz-tätigkeit wird jedesmal in derselben Weise beeinflusst. Aber wie Abb. 6 b zeigt, ist die Hubhöhe und die Schlagfrequenz geringer geworden. Bei der Marke 6 wird 1 ccm β -Imidazolyäthylamin 1:10000 injiziert. Der Herztonus wird erhöht, die Hubhöhe etwas herabgesetzt, ebenso die Schlagfrequenz. Darauf folgt eine Zunahme der Frequenz und der Hubhöhe der Herzkontraktionen. Abb. 6 c ist die Fortsetzung von 6 b. Bei der Marke 8 wird wieder 1 ccm 1proz. Lieninlösung injiziert, wie bei 6 a injiziert, wieder treten die obengenannten Erscheinungen auf.

Abb. 6 a.

Abb. 6 b.

Abb. 6 c.

stehendes Herz zu neuer regelmäßiger Herztätigkeit angeregt werden kann. Auch unter diesen Umständen wird der Herzmuskeltonus regelmäßig erhöht. Die Dauer der Lieninwirkung ist ferner bei dem schlecht-schlagenden Säugetierherzen länger. Wird Lienin bei einem Herzen mit unregelmäßiger arhythmischer Herztätigkeit appliziert, so kann ein regelmäßiger Herzrhythmus erzielt werden. Dies war die Regel. Ich beobachtete aber auch das Auftreten der Gruppenbildung, wie sie von Luciani beschrieben wurde.

Diskussion der Resultate.

Das wirksame Prinzip des Milzextraktes, Lienin, hat sowohl auf das Froschherz in situ als auf das künstlich durchströmte Säugetierherz einen mehrfachen Einfluß, der sich bei beiden Versuchsobjekten auf den Herzmuskeltonus, die Schlagfrequenz und die Hubhöhe der Herzkontraktionen erstreckt. Wie die experimentellen Daten ergeben, besteht in der Wirkungsweise des Lienins auf die genannten Testobjekte keine vollständige Übereinstimmung. Gemeinsam ist der Verlauf der Lieninwirkung in zwei Phasen. Aber während das Froschherz in der ersten Phase durch Lienin eine Herabsetzung des Herzmuskeltonus erfährt, wird derselbe der untersuchten Säugetierherzen erhöht. In der zweiten Phase der Lieninwirkung ist die Verstärkung der Hubhöhe gemeinsam, die Schlagfrequenz wird aber beim Froschherzen etwas herabgesetzt, diejenige beim Säugetierherzen dagegen stark erhöht. Wie die Versuche in den Abb. 1—4 dartun, ist die Beeinflussung des Froschherzens durch Lienin ganz analog derjenigen, wie wir sie durch Pituglandol und β -Imidazolyläthylamin erzielen. Herring¹⁾ hat den fördernden Einfluß des Pituitrins auf das Froschherz auch nachgewiesen, und Einis²⁾ konstatierte in seinen Versuchen mit Pituitrin und β -Imidazolyläthylamin ganz analoge Erscheinungen. Einis glaubt aber, daß die primäre Herabsetzung des Herzmuskeltonus des Froschherzens nicht durch Pituitrin selbst, sondern durch den dem Pituitrin zur Konservierung zugesetzten Chloreton verursacht sei. Das Pituglandol Hoffmann-La-Roche, welches bei meinen Untersuchungen zur Anwendung kam, enthält aber kein Chloreton, die Tonusherabsetzung des Herzmuskels war aber stets eine charakteristische Erscheinung der Wirkungsweise des Pituglandols auf das Froschherz. Qualitativ bestehen somit für die drei Substanzen Lienin, Pituglandol und β -Imidazolyläthylamin auf das Froschherz keine wesentlichen Unterschiede. β -Imidazolyläthylamin überwiegt aber in quantitativer Hinsicht sowohl

¹⁾ Herring, J. P., The action of pituitary extract on the heart and the circulation on the frog. Journ. of physiol. **31**, 429. 1904.

²⁾ Einis, W., Über die Wirkung des Pituitrins und Imidazolyläthylamins (Histamins) auf die Herzkaktion. Biochem. Zeitschr. **52**, 96. 1913.

über das Pituglandol als über das Lienin; es wirkt in geringerer Dosis. Dies erklärt sich wohl dadurch, daß wir es beim Hypophysenextrakt nicht mit einer einheitlichen Substanz, sondern mit einem Gemisch verschiedener biologisch wirksamen Körper zu tun haben. Ferner ist das Lienin bzw. das wirksame Prinzip des Milzextraktes bisher nie rein dargestellt worden, weshalb ein quantitativer Vergleich unmöglich ist.

Die experimentellen Ergebnisse mit Lienin auf das isolierte Säugetierherz sind ebenfalls analog denjenigen mit β -Imidazolyläthylamins. Vergleiche die Abb. 6b und c. Einis¹⁾, welcher das β -Imidazolyläthylamin auch auf das isolierte Säugetierherz untersucht hat, schreibt S. 110: „ β -Imidazolyläthylamin bewirkt also am mit Ringerlösung gespeisten Herzen eine sehr starke vorübergehende Erhöhung der Frequenz mit nachfolgender Abnahme der Kontraktionszahl und schließlich Herabsetzung der Frequenz. Der Zunahme der Kontraktionshöhe geht eine geringe kurz dauernde Abnahme voraus.“ Aus meinen Versuchen muß aber ferner geschlossen werden, daß in der ersten Phase der Beeinflussung des Herzens durch β -Imidazolyläthylamin außer der Abnahme der Kontraktionshöhe auch die Frequenz verlangsamt wird und der Herzmuskeltonus ansteigt. Es sind dies ebenso typische Merkmale für den Einfluß des β -Imidazolyläthylamins auf das Säugetierherz, wie die von Einis konstatierte Abnahme der Kontraktionshöhe. Wie die Versuche von Stern und Rothlin²⁾ ergeben haben, werden isolierte Gefäßstreifen von Herzkranzgefäßen wie jene anderer Organgebiete der Kuh, durch Lienin kontrahiert, und ich konnte mich neuerdings³⁾ davon überzeugen, daß ein gleiches Verhalten für die isolierten Herzkranzgefäße beim Pferd und Schwein vorliegt. Zwei Versuche am künstlich durchströmten aber stillstehenden Katzenherzen ergaben auf Lienin erst eine Abnahme der Durchflußmenge, nach ca. 15 Sek. trat aber eine Vermehrung derselben auf. Das vorher stillstehende Herz hatte aber von diesem Zeitmomente der Zunahme der Durchflußmenge seine Tätigkeit wieder aufgenommen. Diese Resultate scheinen mir angetan, die anfängliche Abnahme der Hubhöhe, sowie der Schlagfrequenz des Säugetierherzens zu erklären, da es zufolge der Kontraktion der Herzkranzgefäße zu einer schlechteren Durchströmung des Herzmuskels kommt. Die Zunahme des Herzmuskeltonus durch Lienin wie auch durch β -Imidazolyläthylamin ist offenbar durch eine direkte Wirkung der Substanzen auf den Herzmuskel bedingt.

¹⁾ Einis, W., l. c. S. 118.

²⁾ Stern und Rothlin, l. c. S. 113.

³⁾ Rothlin, E., Experimentelle Studien an überlebender Gefäßmuskulatur unter Anwendung der chemischen Reizmethode. II. T. Über die Wirkungsweise einiger chem. vasotonisierender Substanzen organ. Natur. Biochem. Zeitschr. 1920.

Unsere vergleichende Analyse über die Wirkungsweise des Lienins, β -Imidazolyläthylamins und Pituglandols ergibt im wesentlichen ein übereinstimmendes biologisches Verhalten dieser drei Substanzen auf die Tätigkeit des curaresierten Froschherzens, sowie auf das isolierte künstlich durchströmte Säugetierherz. Diese analoge Wirkungsweise der drei Substanzen läßt vermuten, daß es sich in allen drei Fällen um ein identisches wirksames Prinzip handelt. Durch die Arbeiten von Fühner¹⁾ ist es doch recht wahrscheinlich geworden, daß im Hypophysenextrakt β -Imidazolyläthylamin, bzw. Derivate desselben vorkommen und einen Teil des wirksamen Prinzips im Hypophysenextrakte ausmachen. Im Milzextrakte konnte bisher β -Imidazolyläthylamin nicht nachgewiesen werden, doch besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür nicht nur zufolge der übereinstimmenden Wirkung auf die Herztätigkeit mit β -Imidazolyläthylamin, sondern eine ebensolche habe ich auch für die vasotonisierenden Eigenschaften auf die verschiedensten überlebenden Gefäße nachgewiesen²⁾. Es wäre selbstredend zu gewagt, aus der biologischen Übereinstimmung in der erwähnten Richtung ohne weiteres auf die Identität der wirksamen Substanzen im chemischen Sinne zu schließen. Denn es könnte sich ebenso gut um eine Substanz im Lienin handeln, deren chemische Konstitution von jener des β -Imidazolyläthylamins verschieden ist und in den bisher untersuchten biologischen Eigenschaften mit demselben übereinstimmt.

Schließlich können wir die in der Einleitung gestellte Frage, in welcher Hinsicht die Wirkungsweise des Lienins auf den Herzmuskel und dessen Tätigkeit die Erscheinungen des Blutdruckes nach intravenöser Injektion von Lienin zu beeinflussen vermag, in folgender Weise beantworten. Während der ersten Phase der Lieninwirkung hat die Herztätigkeit wegen der Abnahme der Hubhöhe und der Frequenz der Herzkontraktionen einen primären Abfall des Blutdruckes zur Folge, welcher in der zweiten Phase durch die Verstärkung der Hubhöhe der Herzkontraktionen und der gesteigerten Frequenz in einen blutdrucksteigernden Effekt übergeht, insofern nicht die Wirkung des Lienins auf die Gefäße auf direktem oder indirektem Wege dieser Beeinflussung des Blutdruckes von seiten des Herzens durch eine Gefäßerweiterung entgegenwirkt.

Zusammenfassung.

1. Die Wirkungsweise des Lienins auf das curaresierte Froschherz in situ und das künstlich durchströmte Herz von Kaninchen und Katze

¹⁾ Fühner, H., Das Pituitrin und seine wirksamen Bestandteile. Münch. med. Wochenschr. Nr. 16, S. 853. 1912. Über die isolierten wirksamen Substanzen der Hypophyse. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 11, S. 491. 1913.

²⁾ Rothlin, E., l. c. S. 119.

äußert sich in der Beeinflussung des Herzmuskeltonus, der Frequenz des Herzschlages und der Hubhöhe der Herzkontraktionen. Bei beiden Versuchsobjekten verlaufen die Erscheinungen in zwei Phasen.

2. Das Froschherz weist in der ersten Phase eine Abnahme des Herzmuskeltonus, sowie Verlangsamung der Schlagfrequenz und Herabsetzung der Hubhöhe der Kontraktionen auf. In der zweiten Phase erfolgt eine Abnahme der Schlagfrequenz mit gleichzeitiger Verstärkung der Hubhöhe der Herzkontraktionen. Der Herzmuskeltonus erholt sich während dieser zweiten Phase wieder, aber langsam.

3. Beim künstlich durchströmten Säugetierherzen ist die erste Phase der Lieninwirkung charakterisiert durch eine ziemlich scharf einsetzende Erhöhung des Herzmuskeltonus und gleichzeitiger Abnahme der Schlagfrequenz, sowie der Hubhöhe der Herzkontraktionen, ihre Dauer ist wie beim Froschherzen kurz, 10 bis 15 Sekunden. In der zweiten Phase sehen wir eine Zunahme der Schlagfrequenz mit gleichzeitiger Verstärkung der Herzkontraktionen.

4. Diese Wirkungsweise des Lienins kann sowohl beim Herzen des Frosches als beim Kaninchen und der Katze mehrmals hintereinander mit demselben Erfolge wiederholt werden. Das schlechtschlagende bzw. stillstehende Herz kann durch Lienin eventuell wieder zu kräftiger Herztätigkeit angeregt werden.

5. Lienin, β -Imidazolyläthylamin und Pituglandol stimmen in ihrer Wirkung auf das Herz des curaresierten Frosches in situ und auf das künstlich durchströmte Säugetierherz in qualitativer Hinsicht gut überein, in quantitativer Beziehung überwiegt das β -Imidazolyläthylamin über die beiden andern Substanzen. Diese biologische Übereinstimmung der drei Substanzen läßt daran denken, daß im Lienin und Pituglandol eventuell β -Imidazolyläthylamin als aktives Prinzip vorkommt.