

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Freiburg i. Br.
[Direktor: Prof. Dr. med. H. Bohnenkamp].)

Klinische und experimentelle Untersuchungen über Deriphyllin¹.

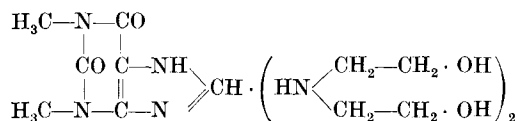
Von
Joachim Frey und Werner Hess.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juli 1937.)

Die günstigen klinischen Erfahrungen über die Wirkung des Deriphyllins bei Coronarerkrankungen veranlaßten uns, eine eingehende klinische und experimentelle Prüfung dieses Mittels durchzuführen.

Das *Deriphyllin*² ist ein chemisch genau definierter Stoff. Es entsteht durch Bindung von 2 Molen Diäthanolamin an ein Mol Theophyllin und hat folgende Konstitutionsformel:



Diese Bindung des Theophyllins an das Oxamin erfolgt aus Gründen der Wasserlöslichkeit. Beim Euphyllin wird diese Wasserlöslichkeit beispielsweise durch Äthylendiamin erreicht. Andere aliphatische mehrwertige Amine haben grundsätzlich die gleichen löslichkeitsfördernden Eigenschaften, zeigen jedoch quantitative Unterschiede.

Für die experimentelle Prüfung der *Coronarwirkung* des Deriphyllins ist die Messung der Kranzaderdurchblutung am intakten Tier das beste Verfahren. Es ist anderen Methoden mit Teilpräparaten vorzuziehen, da hierbei Eingriffe in das Kreislaufgeschehen, die Atemmechanik usw. nicht vorgenommen werden. Mit der *Reinschen* Thermoströmuhr³ steht ein Meßverfahren zur Verfügung, das am uneröffneten Gefäß die Bestimmung der Blutmenge in der Zeiteinheit erlaubt.

Die Versuche wurden an Hunden durchgeführt, deren Gewicht zwischen 11,0 und 24,0 kg lag. Zur Narkose wurde Morphin-Pernokton in dem von H. Rein und D. Schneider⁴ entwickelten Vorgehen gegeben. Die Freilegung des Herzens erfolgte durch Eröffnung des Brustkorbes in

¹ Ausgeführt mit Unterstützung der Freiburger Wissenschaftlichen Gesellschaft.

² Hersteller Chemisch-Pharmazeutische Aktiengesellschaft Bad Homburg in Frankfurt a. M.

³ Rein, H.: *Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Abt. V, Teil 8, S. 693.

⁴ Rein, H. u. D. Schneider: *Klin. Wschr.* 1934 I.

der Mittellinie mit Spaltung des Brustbeins bei künstlicher Beatmung mittels der *Starlingschen* Pumpe. Nach Eröffnung des Herzbeutels und Befestigung der freien Ränder am Brustkorb wurde die rechte Kranzarterie nahe an ihrem Abgang aus der Aorta freigelegt. Sie verläuft hier im epikardialen Fettgewebe nahe dem rechten Herzohr. An das von umgebendem Gewebe völlig frei präparierte Gefäß wurde ein Thermoelement¹ von 1,0 bis 1,5 mm Durchmesser angelegt und mit Celloloid-Aceton fixiert. Hierauf wurde der Brustkorb unter Absaugung des Pneumothorax durch mehrfache Schichtnaht luftdicht verschlossen. Ein Teil der Versuche konnte dadurch bei Eigenatmung durchgeführt

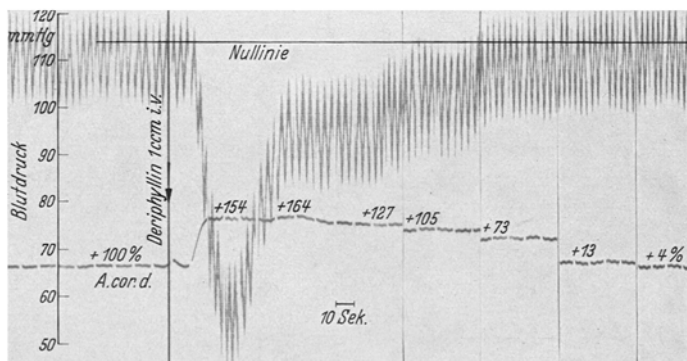


Abb. 1. Versuch 16/I (2. 12. 36), Hund ♂, 21,5 kg. Morphin-Pernoktomarkose. Oben Blutdruck, gemessen in der Art. brach. sin., Eichung links. Unten Durchblutung der Art. coron. dext. Beim Lichtzeichen 1,0 cm³ Deriphyllin i. v.: Anstieg der Kranzgefäßdurchblutung bis + 164 % der Ruhedurchblutung, Rückkehr zur Ruhedurchblutung in 22 Min. p. i. (Die Kurve wurde der Länge wegen gekürzt, Pausen von 1½, 4½, 6½ und 4 Min. dazwischen.)

werden. Zwecks Vergleichung mit anderen Gefäßgebieten wurden fernerhin Thermoelemente angelegt an Art. femoralis, mesenterica inf., carotis int., maxillaris ext., pulmonalis. Die fortlaufende optische Blutdruckregistrierung geschah in der Art. brachialis sin. mittels der *P. Trendelenburgs* Gegenstromapparat durch Flüssigkeitstransmission auf eine *Franksche* Kapsel. Zur intravenösen Injektion wurden Hahnkanülen benutzt, die in Seitenäste der Vena jugularis ext. dextra oder Vena brachialis sin. eingebunden waren. Zur Vermeidung der Abkühlung der Versuchstiere während der lang dauernden Narkose wurde ein elektrischer Heizofen angewandt.

Die *Wirkung des Deriphyllins* auf die *Kranzaderdurchblutung* war in allen Versuchen gleichartig. Es fand sich nach intravenöser Injektion von 1,0 bis 2,0 cm³ Deriphyllin (1,0 cm³ = 0,412 g) stets eine *Mehrdurchblutung*. Abb. 1 zeigt ein solches Beispiel eines Versuches. Es wurden

¹ Hersteller der Thermoelemente und der gesamten Apparatur Fa. Hellige & Co., Freiburg i. Br.

die Durchblutung der Art. coronaria dextra und der Blutdruck fortlaufend registriert. Links findet sich die Eichung für den Blutdruck; die relativen Durchblutungsänderungen sind an der Kurve unmittelbar verzeichnet. Beim Pfeil wurde 1,0 cm³ Deriphyllin intravenös injiziert. Nach einem Zeitraum von 10 Sek. stieg die Durchblutung der rechten Kranzarterie steil an und erreichte nach weiteren 10 Sek. einen Wert von +154%; eine Höchstdurchblutung wurde 70 Sek. nach der Injektion erreicht und betrug +164%. Zeitlich zusammenfallend mit der Durchblutungssteigerung der Kranzgefäße kam es zum kurzdauernden Absinken des Blutdruckes von 110 auf 55 mm Hg. Mit Einsetzen der Gegenregulation stieg der Blutdruck wiederum rasch an (95 mm Hg), während gleichzeitig die Kranzgefäßdurchblutung ihren Höchstwert erreichte. Nach etwa 22 Min. war die Ruhedurchblutung im Kranzadergebiet wieder erreicht. Der Blutdruck kehrte bereits nach 9 Min. auf seinen Ausgangswert zurück. Dieses Verhalten fand sich in der Mehrzahl der Versuche; darüber hinaus wurde sogar meist noch ein leichter zusätzlicher Druckanstieg beobachtet, wie auch im vorliegenden Versuchsbeispiel festgestellt werden kann. Die durchschnittliche Wirkungsdauer des Deriphyllins betrug in unseren Versuchen 20—30 Min. In einzelnen Fällen wurden kürzere (15 Min.), und längere Zeiten (45 Min.) gefunden.

Diese coronarerweiternde Wirkung wurde für eine Anzahl von Xanthinderivaten durch unmittelbare Betrachtung der Gefäße von *Fowler*, *Hurewitz*, *Smith*¹ und *Mahaim*, *Rothberger*² untersucht. Verff. erzeugten durch Unterbindung von Kranzarterienästen einen frischen *Coronarinfarkt* und sahen, wie sich das infarzierte Muskelgebiet nach intravenöser Zufuhr der Mittel durch Erweiterung von Kollateralgefäßen verkleinerte.

Die unter Deriphyllin beim Tier beobachtete beträchtliche Blutdrucksenkung erklärt sich aus einer Erweiterung noch anderer großer Gefäßgebiete. Es wurden zu diesem Zweck gleichzeitig *Durchblutungsmessungen* vorgenommen im *Splanchnicusgebiet*, in *Haut- und Skelettmuskulatur* und im *Gehirn*.

In der *Art. mesenterica inf.* war gleichzeitig mit der Erweiterung der Kranzgefäße eine Minderdurchblutung zu beobachten. Diese Minderdurchblutung jedoch erwies sich prozentual geringer als die gleichzeitig eintretende Blutdrucksenkung; dies bedeutet eine Gefäßerweiterung (s. Kriterien zur Beurteilung von Thermostromuhr-Kurven von *Rein*³). In der *Art. maxillaris ext.* fand sich ebenfalls eine Gefäßerweiterung, die jedoch gegenüber der der Darmgefäße geringer war. — Durchblutungsmessungen an der *Art. femoralis* zeigten demgegenüber ein

¹ *Fowler*, *Hurewitz*, *Smith*: Arch. int. Med. **56**, 1242 (1935). — ² *Mahaim*, *Rothberger*: Helvet. med. Acta **2**, 687 (1936). — ³ *Rein*: Arch. f. exper. Path. **174**, 7 (1933).

gegensätzliches Verhalten. Bei gleicher Versuchsanordnung war meistens Gefäßdilatation mit Mehr- und Minderdurchblutung, jedoch auch Gefäßkonstriktion unter Deriphyllin zu beobachten.

Die Deutung dieses widersprechenden Verhaltens schien zunächst schwierig. Nach den Befunden von *H. Rein* und *M. Schneider*¹ könnten als Erklärung Unterschiede in der Umgebungstemperatur herangezogen werden. Die Verff. fanden nämlich, daß unter Adrenalin im gleichen Gefäßgebiet beim unterkühlten Tier eine vorwiegende Gefäßerweiterung und beim erwärmten Tier eine Gefäßverengung auftreten kann.

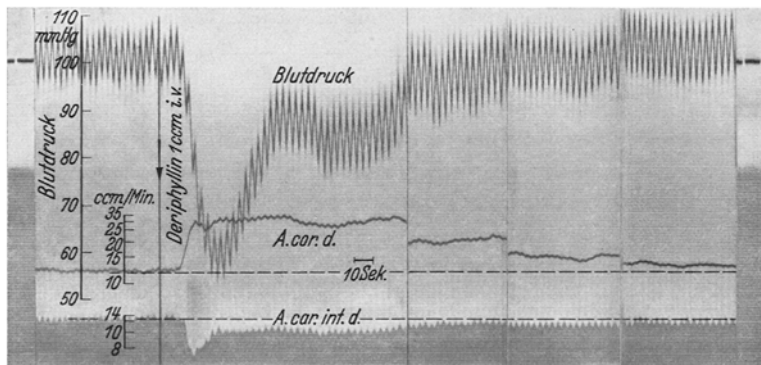


Abb. 2. Versuch 18/I (9. 12. 36), Hund ♂, 21 kg, Morphin-Pernoktonnarkose. Von oben nach unten: Blutdruck, gemessen in der Art. brach. sin., Eichung links; Durchblutung der Art. coron. dext.; Durchblutung der Art. carotis int. sin. Beim Lichtzeichen 1,0 cm³ Deriphyllin i. v.: Anstieg der Kranzgefäßdurchblutung bis + 193 % der Ruhedurchblutung, Abfall der Gehirndurchblutung bis — 40 % der Ruhedurchblutung, Abfall des Blutdruckes um 40 %. (Die Kurve wurde der Länge wegen gekürzt. Pausen von 2 Min. 15 Sek., 2 Min. 10 Sek., 12 Min. 10 Sek. dazwischen.)

Diese beim Adrenalin gefundene Änderung der „Reaktionsbereitschaft“ bei Änderung der Umgebungstemperatur kann als mögliche Erklärung auch für blutdrucksenkende Stoffe, wie hier das Deriphyllin, in Betracht kommen. Die Klärung dieser Frage erfordert jedoch noch weitere Versuche in dieser Richtung.

Die *Gehirndurchblutung*, gemessen an der Art. carotis int. dextra, verhielt sich in einem Teil der Versuche völlig druckpassiv. Abb. 2 zeigt eine derartige Verlaufsform. Es kam gleichzeitig mit dem Abfall des Blutdruckes zu einer Minderdurchblutung des Gehirns, welche ebenso wie die Blutdrucksenkung um 40% unter dem Ausgangswert lag. Öfters kam aber auch nur unmittelbar nach der Deriphyllingabe eine Minderdurchblutung zustande, welche sich aus dem schnellen Blutdruckabfall erklärte. Beim Wiederanstieg des Blutdruckes war eine mäßige und kurzdauernde Mehrdurchblutung der Carotis int. zu beobachten, während

¹ Rein, H. u. M. Schneider: Z. Biol. 91, 13 (1931).

nach Abklingen der Hauptwirkung des Deriphyllins meistens wiederum eine geringe Minderdurchblutung fortbestand. Dies zeigt, daß auch eine direkte Beeinflussung der Kopfgefäße im Sinne einer Dilatation eintreten kann, die jedoch nur gering und von kurzer Dauer ist. — Abb. 2 zeigt außerdem wiederum den Verlauf der Deriphyllinwirkung bezüglich der Kranzgefäßdurchblutung. Die Eichungen sind auf dieser Kurve für die Durchblutung in $\text{cm}^3/\text{Min.}$ links angegeben. Ausgehend von einem Ruhewert von $12 \text{ cm}^3/\text{Min.}$ stieg die Durchblutung der rechten Kranzarterie auf $30 \text{ cm}^3/\text{Min.}$, um 55 Sek. nach der Injektion einen Höchstwert von $33 \text{ cm}^3/\text{Min.}$ zu erreichen. Die Ruhedurchblutung war nach etwa 21 Min. wieder erreicht.

Sehr auffallend war auch am Tier die *zentral erregende Wirkungsweise des Deriphyllins*. Die sonst viele Stunden anhaltende Pernoktonarkose wurde bei mehrfacher Deriphyllingabe schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit unzureichend und machte zusätzliche Injektionen des Narkoticums erforderlich. Die erregende Wirkung betraf offenbar hauptsächlich das *Atemzentrum*. Nach insgesamt 2—3 cm^3 Deriphyllin, manchmal aber auch erst nach größeren Gaben, wurde die vorher gleichmäßige und ausreichende Eigenatmung oder künstliche Beatmung meist plötzlich von einer schnellen, stoßeratigen und dabei doch vertieften Atmung abgelöst. Diese verstärkte Atmung führte zu entsprechenden starken Schwankungen des Blutdruckes. Es gelang manchmal, durch Pernokton oder Morphin eine Beruhigung der Atmung zu erzielen und das ursprüngliche Verhalten wieder herzustellen. Meist waren jedoch selbst durch größere Gaben diese Störungen nicht zu beseitigen, und es kam in der Folge zu einem Kreislaufversagen mit rascher und tiefer Blutdrucksenkung. Diese Feststellungen am Tier sind in Übereinstimmung mit den von *Faltitschek*¹ am Menschen gemachten günstigen Erfahrungen bei der Behandlung des *Cheyne-Stokesschen* Atmens mit Deriphyllin. — Weiterhin führte Deriphyllin stets zu einer Steigerung der Schlagfrequenz des Herzens. Hierbei handelte es sich offenbar auch um die Folge einer zentral nervösen Erregung. Die durchschnittliche Frequenzsteigerung betrug 50%. — Diese zentral erregenden Wirkungen des Deriphyllins lassen es als Weckmittel aus Narkosen oder Schlafmittelvergiftungen als geeignet erscheinen; nachteilig ist jedoch bei dieser Verwendungsart seine blutdrucksenkende Wirkung, welche für den an sich schon zum Kollaps neigenden Kreislauf bedrohlich werden kann.

Zur Vermeidung der Blutdrucksenkung nach Deriphyllin wurden Versuche mit *gleichzeitiger Sympatoldarreicherung* vorgenommen. In Abb. 3 wird ein derartiger Versuch, bei dem es sich um das gleiche Versuchstier und die gleiche Registrieranordnung der Durchblutungskurven

¹ *Faltitschek*: Ther. Gegenw. 1935, H. 1.

und des Blutdruckes wie in Abb. 2 handelt, gezeigt. Bei ähnlicher Durchblutungssteigerung im Kranzadergebiet kam es jetzt nicht mehr zu einem Blutdruckabfall, sondern dieser blieb nach kurzer und geringer Steigerung fast auf gleicher Höhe wie vor der Injektion. Bei richtigem Mischungsverhältnis der beiden Stoffe (hier 1,0 cm³ Deriphyllin und 0,25 cm³ Sympatol bei einem 21 kg schweren Hund) gelang es, den Blutdruck dauernd fast auf gleicher Höhe zu halten, zumal die Wirkungsdauer beider Stoffe annähernd gleich ist. Nach *Hochrein* und *Keller*¹ besitzt das Sympatol auch eine durchblutungsfördernde Wirkung

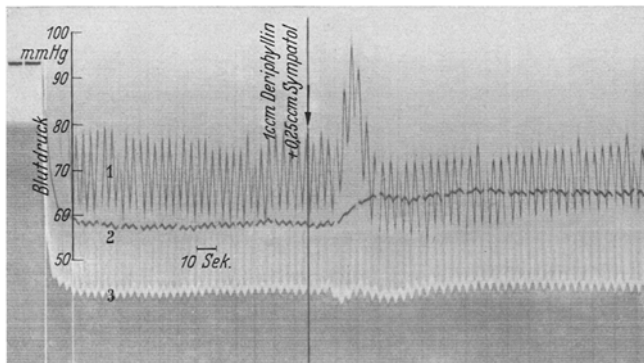


Abb. 3. Versuch 18/IV (9. 12. 36), Hund, 21 kg, Morphin-Pernoktonnarkose. 1: Blutdruck, gemessen in der Art. brach. sin., Eichung links; 2: Durchblutung der Art. coron. dext.; 3: Durchblutung der Art. carotix int. dext. Beim Lichtzeichen 1,0 cm³ Deriphyllin + 0,25 cm³ Sympatol i. v.: Anstieg der Herzkranzgefäßdurchblutung bis + 142 % der Ruhedurchblutung. Änderung der Gehirndurchblutung bis — 3 % und + 7 % der Ruhedurchblutung. Zunahme der Schlagfrequenz des Herzens.

im Coronarkreislauf durch Erhöhung des Einflußdruckes und eine Vasodilatation. Bei alleiniger Anwendung von Sympatol fand sich dieses Verhalten in unseren Versuchen nicht, jedoch sind diese nicht zahlreich genug, um ein bindendes Urteil zu gestatten. Hinzuweisen ist hier aber auf die sehr beträchtliche Frequenzsteigerung des Herzens bei kombinierter Deriphyllin-Sympatol-Anwendung. Die klinische Brauchbarkeit dieser Kombination schränkt sich dadurch stark ein, da ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel eintreten kann (s. dazu *Rein*²).

Fassen wir die experimentellen Ergebnisse zusammen, so kommt es unter intravenös zugeführtem Deriphyllin zu einer beträchtlichen Mehrdurchblutung im Herzmuskel, die bei gleichzeitiger Blutdrucksenkung die Folge einer echten Gefäßerweiterung sein muß. Die Dauer der Wirkung beträgt durchschnittlich 20—30 Min. und länger. Die Blutdrucksenkung

¹ *Hochrein* u. *Keller*: Arch. f. exper. Path. **156**, 37 (1930). — ² *Rein*: Z. Biol. **92**, 101 (1932); **92**, 115 (1932).

kommt durch Erweiterung anderer Gefäßgebiete — insbesondere im Bereich des Splanchnicus — zustande; sie läßt sich durch gleichzeitige Sympatolgabe unterdrücken. Das Deriphyllin besitzt außerdem eine zentral erregende Wirkung, die sich in Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, Herabsetzung der Narkosetiefe und Zunahme der Schlagfrequenz des Herzens äußert.

Inwieweit diese Beobachtungen im Tierversuch sich auch auf den *Menschen* übertragen lassen, sollen die im folgenden angeführten klinischen Feststellungen dartun.

Die *Wirkung auf den Blutdruck* wurde bei kreislaufgesunden Menschen verschiedenen Alters in zahlreichen Fällen untersucht. Nach intravenöser rascher Injektion von 1—2 cm³ Deriphyllin erfolgte regelmäßig eine Blutdrucksenkung. Diese war jedoch wesentlich geringer als beim Tier und betrug höchstens 15—20 mm Hg des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Stärkere Blutdrucksenkungen oder kollapsartige Zustände wurden bei Gesunden und Kreislaufgeschädigten nicht beobachtet. Auch bei Zufuhr von Deriphyllinmengen, die auf das gleiche Körpergewicht wie im Tierversuch bezogen waren (3—4 cm³), ließ sich nicht etwa der gleiche Blutdruckabfall nachweisen, sondern nur eine mäßig starke Senkung. Bei Anwendung von Deriphyllin. comp. — Deriminal —, welches einen Zusatz von Phenyläthylbarbitursäure enthält, war die Herabsetzung des Blutdruckes annähernd die gleiche; und zwar auch bei Darreichung gleicher Mengen Deriphyllin bei gleicher Versuchsperson. Im Vergleich zweier Kranker mit Myodegeneratio cordis, von denen der eine mit einer Hypertonie verbunden war (Blutdruck um 220/110 mm Hg), war die Blutdrucksenkung nach 1 cm³ Deriphyllin i.v. die gleiche (10—25 mm Hg).

Zur Klärung der Frage, durch welchen Anteil des Deriphyllins die Blutdruckbeeinflussung zustande kommt, wurde der im Deriphyllin angewandte Lösungsvermittler des Theophyllins, das *Diäthanolamin*, untersucht. Gibt man dieses Amin, dessen Zusammensetzung oben angegeben wurde, beim Menschen intravenös, so erhält man je nach der zugeführten Menge *keine* Beeinflussung des Blutdruckes oder eine leichte Blutdrucksteigerung, die im Höchstfalle 15 mm Hg betrug. Der Puls wurde leicht beschleunigt, gleichgültig, ob es sich um Kreislaufgesunde oder Kreislaufkranke handelte. Die Wirkung war eine sehr flüchtige und klang nach einigen Minuten ab. Hieraus kann geschlossen werden, daß *die beim Deriphyllin auftretende Blutdrucksenkung auf den Theophyllinanteil zurückzuführen* ist, während der Lösungsmittler, das Diäthanolamin, beim Menschen keine oder nur eine leichte blutdrucksteigernde Wirkung hat. Die von *Lürmann* und *Lauer*¹ im Gegensatz hierzu beim Tier gefundene blutdrucksenkende Wirkung des Diäthanolamins

¹ *Lürmann* u. *Lauer*: Ther. Gegenw. 1933, H. 6.

dürfte sich aus der Verschiedenheit des Testobjektes erklären. Dagegen bestätigen sich die von den genannten Verff. gemachten Angaben über die Vermeidung von Kollapsgefahr bei intravenöser Anwendung von Deriphyllin.

Ähnlich wie im Tierversuch ließ sich *beim Menschen* eine *zentral erregende Wirkung des Deriphyllins* feststellen. Die Atmung vertiefte und beschleunigte sich nach größeren Gaben. Auch bei einer infolge Schlaf-

mittelvergiftung koma-
tösen Kranken kam es
nach 2,0 cm³ Deriphyllin
i. v. zu einer deutlichen
zentralen Erregungs-
wirkung, die sich in vor-
übergehend vertiefter
Atmung und Übergang
in einen somnolenten
Zustand äußerte. —
Die Pulsbeschleunigung
war ähnlich wie die
Blutdruckwirkung beim
Menschen gering und
von kurzer Dauer. Sie
betrug im Durchschnitt
10–15% und dauertenur
wenige Minuten an. —
Die günstigen klinischen
Erfahrungen mit Deri-
phyllin bei Durch-
blutungsstörungen im
Herzmuskel und Kreis-
laufinsuffizienz seien
hier nicht im einzelnen
erörtert. Sie decken sich
mit den Feststellun-
gen von *Lürmann* und

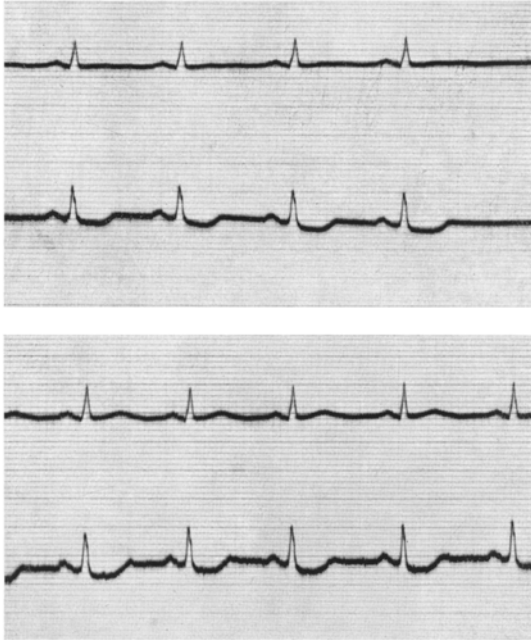


Abb. 4. Pat. K. L., ♂, 46 Jahre. Oben Abl. I und II des Elektrokardiogramms *vor*, unten dieselben Abl. *nach* intravenöser Injektion von 2 cm³ Deriphyllin (Registrierung 1 Min. nach beendeter, 15 Sek. dauernder Injektion). Isoelektrisches T in Abl. I wird positiv, vertieftes ST-Segment in Abl. II stärker negativ.

*Lauer*¹, *Lürmann*², *Lehr*³. Ebenso konnte die diuretische Wirkung bestätigt werden (*Volhard*⁴, *Pflügge*⁵). Sie kam bei ausreichender Dosierung der Salyrganwirkung gleich oder konnte sie sogar übertreffen. Letzteres wurde nach 3 cm³ Deriphyllin i. v. bei einem abgelaufenen Myokardinfarkt beobachtet; bei einer durchschnittlichen täglichen Harnmenge von 500 bis 800 cm³ wurde nach dieser Gabe eine

¹ *Lürmann* u. *Lauer*: a. a. O. — ² *Lürmann*: Ther. Gegenw. 1935, H. 3. —

³ *Lehr*: Med. Klin. 1936 II. — ⁴ *Volhard*: Vortrag vor der Berliner Ärztesellschaft. — ⁵ *Pflügge*: Fortschr. Ther. 1936, 418.

Tagesmenge von 3100 cm³ Harn ausgeschieden; Salyrgan (1,0 cm³) hatte einige Tage vorher einen diuretischen Erfolg von 2700 cm³.

Schließlich sei die *Wirkung des Deriphyllins auf den Ablauf des Elektrokardiogramms beim Menschen* aufgezeigt; und zwar untersuchten wir den *akuten* Einfluß der Durchblutungssteigerung. Die Abb. 4 zeigt die Herzstromkurve einer Myokardschädigung, welche klinisch als frischer Myokardinfarkt imponierte. Es wurde Ableitung I und II gleichzeitig registriert; man sieht als wesentliche Veränderung einen isoelektrischen Endausschlag in Abl. I und eine Vertiefung des ST-Segementes in Abl. II. Unmittelbar nach Injektion von 2 cm³ Deriphyllin i.v. trat ein deutlicher positiver Endausschlag in Abl. I auf. Gleichzeitig kam es zu einer zusätzlichen Vertiefung des Zwischenstückes in

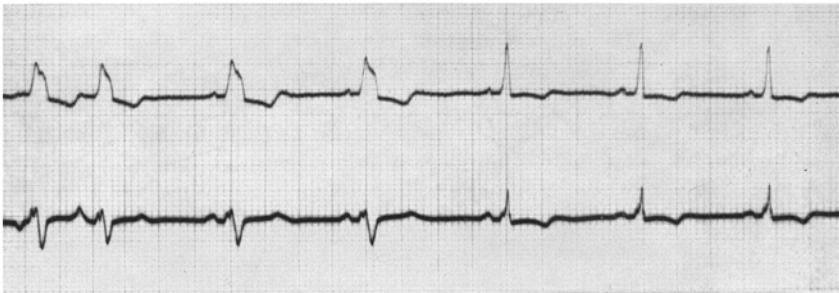


Abb. 5. Albert H., 55 Jahre, EKG (Abl. I und II) 6 Min. nach intravenöser Injektion von 2 cm³ Deriphyllin: Der Zeitpunkt des Umschlages des Schenkelblockes in die normale Reizleitung ist gerade getroffen.

Abl. II. Beide Veränderungen waren vorübergehender Natur und verschwanden nach 20 Min. Diese Zeit stimmte völlig überein mit der im Tierversuch gefundenen Wirkungsdauer des Deriphyllins. — Bezüglich der Beurteilung dieser Veränderungen der Herzstromkurve ist die Rückkehr des positiven Endausschlages in Abl. I als Zeichen einer gebesserten Myokarddurchblutung bekannt. Die Bewertung des unter Deriphyllin sich weiter vertiefenden ST-Segementes in Abl. II, die wiederholt beobachtet wurde, ist schwierig. Zweifellos kann die Vertiefung nicht auf einer Minderdurchblutung des Myokards beruhen, da dies allen bisherigen Feststellungen widersprechen würde. Man muß vielmehr annehmen, daß sie durch eine ungleichmäßig verteilte, durch organische Gefäßveränderungen bedingte Durchblutungsvermehrung verschiedener Herzabschnitte hervorgerufen wird (unveröffentlichte Untersuchungen von E. Reindell aus unserer Klinik). — In Abb. 5 wird das Elektrokardiogramm eines Schenkelblockes gezeigt bei einem Kranken, der bei wiederholten Registrierungen die gleichen Veränderungen des Stromablaufes aufwies. Nach 2,0 cm³ Deriphyllin i. v. war nach einem Intervall von 6 Min. ein Umschlag in die normale Reizleitung zu

beobachten. Mit Abklingen der Coronarwirkung des Deriphyllins stellte sich der vorherige Schenkelblock wieder ein. Dies ließ sich bei wiederholten Prüfungen feststellen.

Zusammenfassung.

Das Deriphyllin wird am Tier und Menschen untersucht. Bei Messung mit der *Reinschen* Thermostromuhr findet sich nach intravenöser Zufuhr eine Mehrdurchblutung des Herzmuskels des Hundes infolge Dilatation der Kranzgefäße bei vorübergehender Senkung des Blutdruckes. Außerdem kommt es zu einer zentral erregenden Wirkung, die sich in Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, Verringerung der Narkosetiefe und Beschleunigung der Herzschlagfolge ausdrückt. Die Dauer der Wirkung beträgt durchschnittlich 20—30 Min.

Beim Menschen ist die gleiche Wirkungsweise festzustellen. Die Steigerung der Kranzgefäßdurchblutung wird mittels der Herzstromkurve fortlaufend beobachtet. Die Wirkungsdauer entspricht der des Tieres, Blutdrucksenkung und zentral erregende Wirkung sind dagegen geringer. Außerdem besitzt das Deriphyllin eine diuretische Wirkung.