XIX.

Aus der biochemischen Abtheilung des städtischen Krankenhauses
im Friedrichshain in Berlin.

Werthbestimmung und pharmakodynamische Wirkung von Herzmitteln.

Von

Dr. Maria und Dr. Peter Niculescu.

Nachdem die Thatsache feststeht, dass die als Herzmittel dienenden Präparate der Digitalisgruppe, und zwar sowohl trocken aufbewahrte Drogen wie auch aus ihnen bereitete galenische Präparate, je nach dem Jahrgange der Ernte, verschieden kräftige Wirkung zeigen, und bei Aufbewahrung an dieser beträchtlich einbüßen können, ist man in den letzten Jahren bemüht, durch Methoden physiologischer Werthbestimmung wenigstens die Einstellung einer und derselben Arzneiform auf eine bestimmte Wirksamkeit zu erreichen.

Solche Einstellungsmethoden sind nun insofern überschätzt worden, als man von ihnen ohne Weiteres einen Vergleich der Wirksamkeit ganz verschiedener Mittel, z. B. von Digitalispräparaten einerseits, und Strophanthuspräparaten andererseits, verlangt hat; andererseits konnte ihnen vorgeworfen werden, dass sie nicht einmal dem oben ausgesprochenen Zwecke genügen, indem gleich eingestellte Präparate derselben Art therapeutisch sollen verschiedenartig wirken können. In der That ist ja der Indicator der meisten vorgeschlagenen und theilweise bereits praktisch verwendeten Methoden an sich keine therapeutische, sondern eine toxische Wirkung: man benutzt ja den durch die Präparate erzeugten Stillstand des Froschherz-Ventrikels als Kennzeichen „wirksamer“ Dosirung.

Auf Grund der gründlichen und umfangreichen Arbeiten Gottlieb's und seiner Mitarbeiter (Fränkel, Magnus usw.) ist von ihm vorgeschlagen worden, die unterste Grenzdosis zu bestimmen, welche, in die Lymphräume eines mittelgrossen Frosches eingespritzt, binnen $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunde Ventrikelstillstand erzeugt; sie ist geradezu als „Froscheinheit“ bezeichnet worden¹⁾. Während demgegenüber von amerikanischen Autoren viel längere Zeiträume bis zur Wirkung für die Dosirung herangezogen worden sind, hat Focke²⁾ darauf Werth gelegt, dass der Stillstand binnen $8\frac{1}{2}$ bis 10 Minuten das sicherste Kriterium zur Werthbestimmung liefert.

1) Fränkel, Therapie d. Gegenwart. 1902. S. 106. — Gottlieb, Münchener med. Wochenschr. 1908. S. 1263.

2) Arch. der Pharmacie. 1903. Bd. 241, S. 131; 1907. Bd. 245, S. 646; 1909. Bd. 247. H. 7; 1910. Bd. 248. H. 5.

Focke constatirte, dass zu dieser auch die Innehaltung eines mittleren Gewichts der benutzten Frösche, sowie Berücksichtigung der Temperaturverhältnisse vor und während der Einstellung, gehört, ebenso auch der Herstellungsweise und Verdünnung der Präparate.

Bei Beobachtung aller Cautelen lässt sich nach Focke aus der angewendeten Dosis des Präparates d , dem Gewicht des Versuchstieres p und der Zeit in Minuten vor der Injection bis zum Eintritt des Ventrikellstillstandes t eine Zahl $\frac{p}{d \times t}$ berechnen, deren Mittelwerth aus mehreren Versuchen als Constante der Wirksamkeit des Präparates angesehen werden kann, und mit v gleich Valor bezeichnet wird; mit anderen Worten stellt v diejenige Dosis dar, welche pro Gramm Frosch in einer Minute Ventrikellstillstand theoretisch erzeugen müsste.

Es ist der Focke'schen Methode von Schmiedeberg¹⁾ entgegengehalten worden, dass sie in Folge möglicher Unterschiede des Schicksals der wirksamen Substanzen usw. auf dem Resorptionswege bis zum Herzen nicht genau genug sei. Zur Erzielung wirklich constanter Angaben für ein und das nämliche Präparat ist dessen Application am isolirten Froschherzen verlangt worden, welches Schmiedeberg an einem künstlichen Kreislauf (Manometer von Williams o. ä.) arbeiten lässt, den W. Straub wiederum verwirft und durch seinen „Canülentrichter“ ersetzt²⁾; dabei fordert Schmiedeberg Vergleichung mit einem isolirten wirksamen Stoff als Testsubstanz, wozu krystallisirtes Gratus-Strophanthin (Thoms) dienen soll. Dieser Verwendung dürften an sich die gleich zu besprechenden Bedenken entgegenstehen hinsichtlich der Verwendung jeder Einstellungsmethode zum Vergleich zweier artverschiedener Präparate. Ferner aber kann eine mit dem isolirten Herzen und mehr oder weniger diffieilen Apparaten arbeitende Methode niemals dasjenige sein, was die Focke'sche leisten soll, nämlich eine Einstellung gleichartiger Präparate für Zwecke des Apothekers und Arztes mit möglichst einfachen Mitteln zu ermöglichen.

Es ist der physiologischen Einstellung der Herzmittel eine derjenigen der Heilsera auf Immunisirungseinheiten analoge Bedeutung zugeschrieben und postulirt worden, dass der Arzt, ähnlich wie in solchen bei den Herzmitteln in „Froscheinheiten“, zu denken sich gewöhne. Andererseits hat man darin einen principiellen Irrthum gesehen, wie er ja allerdings bei Heil- und Immunseris ausgeschlossen ist; niemand wird Immunisirungseinheiten gegen Diphtherie etwa mit solchen gegen Milzbrand oder Tetanus vergleichen wollen; dagegen mochte man wohl glauben, dass die „Froscheinheit“ bei den Herzmitteln immer dasselbe bedeute, gleichviel ob es sich um ein Digitalis-, Strophanthus- oder anderes Präparat handle, und wie auch diese Präparate hergestellt seien. Nachdem bereits auf Grund der Erfahrung, dass der Verlauf der Giftwirkung von Digitalis und Strophanthus auf das Froschherz verschieden ist, Freund³⁾ es für nöthig

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1910. Bd. 62. S. 305.

2) Bioch. Zeitschr. 1910. Bd. 28. S. 392.

3) Medicinische Klinik. 1909. S. 584.

erklärt hatte, mittelst der Froschmethode nur Digitalispräparate unter sich und Strophanthuspräparate unter sich zu vergleichen, hat Focke¹⁾ mit voller Schärfe die Gründe auseinandergesetzt, weshalb ein Vergleich verschiedener Präparate, welcher Art sie auch seien, nach ihren „Valoren“ am Frosch völlig unstatthaft sei; nicht nur für Dosen von Digitalis einerseits und Strophanthus andererseits, welche etwa am Froschherzen gleich stark wirken, ist die Resorption bei Darreichung per os speciell beim Menschen derart verschieden, dass die Strophanthusdosis viel schwächer wirkt, und diese Droge trotz ihrer viel stärkeren Wirkung beim Frosche in Mengen gleicher Grössenordnung bei Herzkrankheiten verschrieben zu werden pflegt; es ist vielmehr auch bei verschiedenartig hergestellten Präparaten aus derselben Droge die Resorption der einzelnen Bestandtheile und die gegenseitige Beeinflussung ihrer Wirkungen dermaassen verschieden, dass nach Focke die physiologische Werthbestimmung nur zur Vergleichung und Einstellung gleichartiger Präparate verschiedener Ernten, Aufbewahrungsdauer usw. dienen darf.

Es kann kein Zweifel herrschen, dass eine derartige Beschränkung für die wissenschaftlich begründete therapeutische Anwendung von Herzmitteln unbefriedigend bleibt. Da andererseits bei der Benutzung des Herzstillstandes, also einer toxischen Wirkung zur Werthbestimmung, die Frage offen bleibt, ob nicht selbst sonst ganz gleichartige Präparate die obige Wirkung in gleicher Dosis und Zeitdauer hervorbringen, nicht doch in Bezug auf die vorhergehenden Wirkungen am Herzen und diejenigen auf andere Theile des Kreislaufs sehr verschieden sein können, — ob also die „physiologische Werthbestimmung“ auch wirklich zugleich eine therapeutische ist, so erscheint es geboten, sie mit genauerer Untersuchung der übrigen verwickelten Wirkungen auf das Kreislaufsystem zu combiniren und die die verschiedenen Wirkungen gebenden Dosen bei den Präparaten zu vergleichen.

Es geht aus der einschlägigen Literatur²⁾ hervor, dass zwischen Kaltblütern und Warmblütern principielle Unterschiede bestehen. So soll die Pulsverlangsamung bei ersteren durch directe Wirkung aufs Herz zu Stande kommen, ja direct in einer Halbierung des Rhythmus bestehen, beim Säugethier dagegen auf centraler Vagusreizung beruhen. Es läge darum vielleicht nahe, als Prüfungsobject das isolirte Warmblüterherz zu benutzen, an welchem die den Umfang der Systole steigernde Wirkung der Digitaliskörper als solche vielfach nachgewiesen ist; indessen kommen hier erstens die schon hinsichtlich des isolirten Froschherzens erwähnten technischen Bedenken, womöglich in erhöhtem Maasse in Betracht; insbesondere aber steht auch bei der sorgfältigsten Innehaltung constanter Bedingungen in Bezug auf sonstige Zusammensetzung, Temperatur, Druck der Speiseflüssigkeit usw. das jeweilige Gewicht des benutzten Herzens zu der wirksamen Concentration des zugesetzten Präparats und der Zeitdauer bis zum Stillstand nie in einer so festen Beziehung wie beim Kaltblüter-

1) Medicinische Klinik. 1909. S. 1007.

2) Siehe besonders A. Fränkel, *Ergebn. d. inneren Med.* 1908; Gottlieb und H. H. Meyer, *Exp. Pharmacol.* 2. Aufl. S. 238ff, 265ff.

herzen, weil individuelle Unterschiede, die allerdings gerade bei den Herzgiften gern als gering hingestellt werden, und besonders Schädigungen bei der Präparation in unberechenbarer Weise störend eingreifen. Ferner aber kommt ja bei der therapeutischen Verwendung der Herzmittel die Wirkung auf die Gefäße sowie auf die Centren der Herznerven in hohem Maasse in Betracht. Hier ist nun ganz neuerdings durch Fahrenkamp¹⁾ gezeigt worden, dass sie von der Herzwirkung unabhängig ist, insofern recht wohl Gefässverengung im Splanchnicusgebiet, welche zur allgemeinen Blutdrucksteigerung führt, wie auch Erweiterung der Nierengefäße, welche die Grundlage der diuretischen Wirkung bildet [O. Loewi und Jonescu²⁾], schon nach Dosen auftreten kann, welche das Herz noch unbeeinflusst lassen.

Unter solchen Umständen erscheinen sicher Versuche berechtigt, welche am gesammten Säugethierorganismus diejenigen Dosen verschiedener Jahrgänge eines und desselben Präparates wie auch verschiedener Präparate derselben Droge, und endlich auch sogar ganz verschiedene Präparate — aus Digitalis, Strophanthus, Convallaria u. s. w. — zu ermitteln dienen, die zur Tödtung pro Kilo Thier, sowie zur Erzeugung therapeutisch bedeutungsvoller Wirkungen genügen. Als solche kommen messbare Pulsverlangsamung, sowie Steigerung des arteriellen Blutdruckes in merklichem Grade und von einiger Dauer vor allem in Betracht.

Es ist ferner bekannt, dass Dosen, welche am normalen Thier und Menschen noch völlig unwirksam sind, bei geschädigtem Kreislauf therapeutisch bedeutungsvolle Wirkungen haben können; es liegt deshalb nahe, vergleichende Versuche mit verschiedenen Präparaten an Säugethieren mit in bestimmter Weise geschädigtem Kreislauf anzustellen; von den in dieser Richtung bereits vorliegenden Arbeiten wird unten die Rede sein.

Wenn bei den Versuchen am Säugethier der Blutdruck fortlaufend registriert und das Herzmittel jedesmal direct in die Blutbahn injicirt wird, so wird man annehmen dürfen, dass Vergleichen zwischen den zu analogen Wirkungen nothwendigen Dosen, resp. dieser mit den nach der Froschmethode erhaltenen Werthen eine gewisse Berechtigung haben, insbesondere für die Dosirung bei der jetzt öfter angewendeten intravenösen Anwendung der Herzmittel beim Menschen einen gewissen Anhalt bieten werden. Natürlich wird der Ablauf der Wirkungen, die Aufeinanderfolge der Einzelercheinungen, die Beziehungen zwischen minimal, maximal therapeutisch wirksamer und primär tödlicher Dosis (s. unten) sich bei den verschiedenen Präparaten verschieden gestalten; Aehnliches wird auch bei demselben Präparat verschiedener Ernte und Aufbewahrungsdauer vorkommen; so wird erst der Säugethierversuch, combinirt mit dem Froschversuch eine vollständige Werthbestimmung erlauben.

Wir haben für eine Reihe von galenischen Präparaten des Handels und einige uns von Fabriken zur Verfügung gestellten Zubereitungen zunächst den „Valor“ nach Focke unter möglichst genauer Einhaltung

1) Arch. exp. f. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 65.

2) Ebenda. 1908. Bd. 59. S. 71.

der von ihm vorgeschriebenen Technik bestimmt; die Ergebnisse stellen wir in nachfolgender Tabelle I zusammen, während die genauen Versuchsprotokolle im Anhang zu finden sind. Isolierte Glykoside haben wir nicht in den Kreis der Untersuchung gezogen, da solche ausser dem Strophantin Böhringer für intravenöse Injectionen kaum in den klinisch verwendeten Arzneischatz Eingang gefunden haben.

Tabelle I.

Nummer	Bezeichnung des Präparates	Valor V nach Focke bezogen auf die Dosis d in Gramm oder ccm	Angaben über die zur Herstellung verwendete Menge der Droge resp. über die d. Präparat „entsprechende“ Menge derselben
1	Digalen Cloetta von Hoffmann-La Roche 1911.	1,06	1 ccm entsprechend 0,15 Folia Digitalis.
2	Digitalisatum Bürger (Wernigerode) 1903.	2,24	1 aus 1 Folia.
3	Digitalis-Dialysat Golaz (La Zyma in Aigle) 1908.	2,59	Fehlen!
4	Digitalisatum Bürger (Wernigerode) 1911.	5,28	1 ccm entsprechend 0,12 Folia Digitalis.
5	Digipuratum Knoll (Ludwigshafen) 1911.	5,31 für d. 10 proc. Lös. 53,15 für d. Substanz	Siehe unten!
6	Adonis vernalis Dialysat (La Zyma in Aigle) 1906.	7,46	Fehlen!
7	Digitalispräparat Dr. Degen & Kuth (Düren) 1910.	7,61	1 aus 4 Folia.
8	Convallaria maialis Dialysat Golaz (La Zyma in Aigle) 08.	25,46	Fehlen!
9	Convallariapräpar. Dr. Degen & Kuth (Düren) 1910*).	26,1	1 aus 2 Flores Convallar.
10	Convallariapräpar. Dr. Degen & Kuth (Düren) 1910*).	29,21	1 aus 2 Flores Convallar.
11	Strophanth. Kombé Dr. Degen & Kuth (Düren) 1910/11.	75,18	1 aus 0,5 Semen Str.
12	Strophanthus hispidus Dr. Degen & Kuth (Dür.) 1911.	86,75	1 aus 0,5 Semen Str.
13	Strophanthus + Convallariapräparat Dr. Degen & Kuth 1910**).	81,79 ¹⁾	1 aus 0,125 Semen Stroph. + 1,5 Flores Convallar.
14	Digistrophan Gödeke & Co. (Berlin) 1911.	57,2 ²⁾	1 aus 0,67 Folia Digitalis + 0,33 Semen Str.

*) Verdünnt und mit Coffeinum natriobenzoicum versetzt als „Cardiotonin“ im Handel.

**) Soll demnächst im Handel erscheinen.

1) Dieser auffällig hohe Valor ist ein Beispiel für die besonders von Bürgi und seiner Schule nachgewiesene Thatsache, dass ein Gemisch von Arzneimitteln stärker wirken kann, als seine einzelnen Componenten zusammengenommen theoretisch wirken müssten.

2) Dieser Werth entspricht offenbar der Summe der Componenten.

Wie die aus den angehängten Protokollen ersichtlichen Einzelversuche zeigen, sind die Einzelvaloren nach Focke's Vorgang durchgängig auf das Gramm resp. den Cubikcentimeter des Originalpräparates bezogen worden, wobei dessen Verdünnung jedes Mal so gewählt wurde, dass der Herzstillstand möglichst innerhalb der von Focke geforderten Zeitdauer

eintrat. Aus wieviel Theilen der Droge jedes Mal das Präparat hergestellt war, konnte nicht in allen Fällen aus den Etiketten resp. uns freiwillig gemachten Angaben der liefernden Fabriken entnommen werden; wo dies der Fall war, da ist die Angabe in die letzte Rubrik der Tabelle I eingetragen. Vergleicht man diese Angaben unter sich und mit den Werthen V, so findet man ohne weiteres, dass die Ausnützung der wirksamen Bestandtheile derselben Droge bei verschiedenen Präparaten je nach deren Herstellung sehr verschieden sein kann. Im Allgemeinen ist sie bei den untersuchten Präparaten, die fast sämmtlich durch Dialyse oder besondere Extractionensmethoden auf eine „Raffinirung“ resp. Befreiung von lästigen Nebenbestandtheilen abzielen, herabgesetzt gegenüber den reinen Drogen oder aus denselben bereiteten Infusen und Tincturen. Man vergleiche z. B. das Digitalysat Bürger von 1903, von dem je 1 Theil aus 1 Theil Folia hergestellt ist und welches den Valor 2,24 zeigt (bei einem frischeren Präparat von 1911 beträgt derselbe 5,28!) mit einem nur 10 proc. Infus frischer Blätter, welchem nach Focke durchschnittlich der Valor 4 zukommt, oder das Präparat von Strophanthus hispidus Dr. Degen und Kuth, von dem 1 Theil aus 0,5 Theilen Semen Str. hergestellt ist und welches den Valor 86,75 zeigt, mit einer 10 proc. Strophanthustinctur, deren Valor nach Focke durchschnittlich 100 betragen soll, um das Gesagte zu bestätigen.

Der bei einigen der Handelspräparate auf den Etiketten angegebene Wirkungswerth „1 Theil entspricht so und so viel Theilen der Droge“ erwies sich unter der Voraussetzung, dass den gepulverten Folia digitalis als solchen der Valor 40 bis 50 zukommen würde, im Allgemeinen als zutreffend; indessen ist es uns aufgefallen, dass bei Digipuratum Knoll auf den Etiketten der Phiolenkästchen „1 ccm entspricht 0,05 g“ auf der beige packten Gebrauchsanweisung „zu Händen des Arztes“ dagegen „entspricht 0,1 g Folia digitalis“ sich gedruckt findet! Dass die Dialysate und Degen und Kuth'schen Präparate „Raffinationsproducte“ sind, lässt bereits ihre bedeutende Dünflüssigkeit und grössere bis vollständige Farblosigkeit erkennen. Natürlich gilt das besonders auch für Digalen und Digipuratum, wogegen die tiefdunkelgrüne Farbe des „Digistrophans“ den Charakter als einfachere Tinctur bzw. Gemisch von solchen wahrscheinlich macht. Auf den Etiketten der Dialysate von Golaz sind übrigens an Stelle von Angaben über zur Herstellung verwendete Drogenmenge oder Aequivalenz in der Wirkung angegeben: 1. ein „chemischer Titer; jeder Cubikcentimeter enthält so und soviel Milligramm wirksame Substanz“ und 2. ein „pharmakodynamischer Titer; so und so viel Cubikcentimeter pro Kilogramm Kaninchen“. Während sich über die Art und Weise der Gewinnung des ersteren schwer bestimmte Vermuthungen äussern lassen (Vergleich mit krystallisirten Glykosiden am Froschherz?), bezieht sich offenbar der zweite auf Versuche, die wirksame resp. letale Dosis am Warmblüter auszuwerthen, wie sie schon vor Gottlieb, Focke usw. von Jaquet u. a. unternommen wurden, und wie wir sie eben wieder zur Ergänzung und Erweiterung der Froschherzmethode unternommen haben und nunmehr beschreiben wollen.

Die Prüfung am Warmblüter nahmen wir, hauptsächlich deshalb, weil möglichst jedes Mal auch die direct letale Dosis gesucht werden sollte, am Kaninchen vor; in der Literatur werden Hunde als geeignetere Versuchsthiere bezeichnet, insofern Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung durch die Digitalisstoffe bei ihnen besser ausgeprägt seien; die nachfolgenden Ergebnisse werden zeigen, dass sich auch am Kaninchen recht wohl exact arbeiten lässt.

Der arterielle Blutdruck aus der Carotis wurde fortlaufend registrirt, in der Mehrzahl der Versuche mit einem ziemlich stark gedämpften Quecksilbermanometer, in einem kleineren Theile mit dem Metallmembranmanometer von Gad und Cowl. Die Präparate wurden in geeigneter Weise mit 9 prom. Kochsalzlösung verdünnt in die Jugularvene injicirt, in einzelnen Dosen mit zwischenliegenden Zeiträumen, deren Kürze die einfache Addition der Dosen in Bezug auf die Wirkungen, die so als Summationseffecte aller bis dahin injicirten Mengen aufgefasst werden, sicher durchaus zulässig erscheinen lässt.

Aus den Curven wurden durch sorgfältige Auszählung der Pulsfrequenzen und Auswerthung der Blutdruckmittel die ausführlichen Versuchsprotokolle gewonnen, welche im Anhang nachzulesen sind. Wir haben aus diesen Protokollen diejenigen Gesamtdosen (Summen der jeweils bis dahin injicirten Mengen Präparat) entnommen und auf das Kilo Thier umgerechnet, welche folgende Wirkungen zur unmittelbaren Folge¹⁾ hatten:

1. überhaupt merkliche Wirkung auf den Kreislauf, gewöhnlich deutliche Pulsverlangsamung, mit oder ohne unerhebliche, bald vorübergehende Blutdruckänderung (Abfall mit darauf folgender Steigerung oder diese allein): wir wollen sie die minimale pharmakodynamische Wirkung nennen, resp. so wirkende Dosis;
2. eine kräftige und genügend dauerhafte Blutdrucksteigerung zusammen mit oft starker, gelegentlich bis zur Rhythmushalbirung gehender Pulsverlangsamung, wir sprechen hier von maximaler pharmakodynamischer Dosis;
3. nach Eintritt von Irregularität der Herzaction, gelegentlich auch Wiederbeschleunigung der Pulse bis über die Norm hinaus, weiterhin Abfall des Blutdrucks tritt der Tod des Thieres unter dyspnoischen Erscheinungen ein; die sofort vorgenommene Autopsie ergiebt systolischen Stillstand der Ventrikel; wir sprechen von primär oder direct tödtlicher Gesamtdosis.

Die drei so gefundenen Werthe (theilweise waren es nur zwei oder einer) für das Kaninchen pro Kilo Körpergewicht sind in folgender Tabelle II vereinigt.

1) Ueber nach längerem Zeitraum eintretenden Tod, andauernde Beeinflussung des krankhaft gestörten Kreislaufs und Cumulationswirkung der Herzmittel siehe weiter unten.

Tabelle II.

A. Versuche am normalen Thier. Blutdruckregistrierung mit dem Hg-Manometer.

No.	Art des Präparates	Angewendete Verdünnung	Minim. pharm. Dosis pro kg Thier	Maxim. pharm. Dosis pro kg Thier	Tödliche Dosis pro kg Thier
1.	Digitalisatum Bürger, 1911	1 : 2	0,23	1,8	5,5
2.	Digitalispräparat Dr. Degen & Kuth	1 : 2	0,4—0,8 ?	1,6 ?	3 ?
3.	Digalen Cloetta, Hoffmann-Laroche	1 : 2	1,2 ?	1,8	*)
4.	Convallariapräparat Dr. Degen & Kuth	1 : 10	0,083	0,12	0,33
5.	Strophanthus Kombé-Präparate Dr. Degen & Kluth	1 : 200	0,004	0,016	0,046
6.	Strophanthus hispidus-Präparat Dr. Degen & Kuth	1 : 50	0,014	0,100	0,12

*) 4,0 pro Kilogramm waren noch nicht primär tödtlich.

B. Versuche am normalen Thier. Blutdruckregistrierung mit dem elastischen Manometer.

No.	Art des Präparates	Angewendete Verdünnung	Minim. pharm. Dosis pro kg Thier	Maxim. pharm. Dosis pro kg Thier	Tödliche Dosis pro kg Thier
1.	Digitalisatum Bürger, 1911	1 : 2	?	1,6	6
2.	Digalen Cloetta	1 : 2	0,5—0,75	1,6	*)
3.	Convallariapräparat Dr. Degen & Kuth, 1911	1 : 10	0,105	0,20	0,26
4.	Strophanthus - Kombé-Präparat Dr. Degen & Kuth, 1911	1 : 100	?	0,020	0,040
5.	Dasselbe	1 : 100	?	0,035	0,042

*) 3,6 pro Kilogramm waren noch nicht primär tödtlich.

Dieselbe lässt zunächst erkennen, dass das Verhältniss der drei Dosen untereinander bei den verschiedenen Präparaten verschieden ist: insbesondere gilt dies für dasjenige der minimalen pharmakodynamischen zur primär tödtlich wirkenden Dosis; während es bei den Digitalis- und Strophanthuspräparaten 1 : 10 bis 1 : 20 beträgt, stellt es sich für Convallaria auf 1 : 2,5 bis 1 : 4. Dieser geringe Abstand der wirksamen und der tödtlichen Dosis ist schon von dem ersten Untersucher der Pharmakologie der Convallaria maialis resp. des Convallamarins, Marmé, im Jahre 1868 gefunden worden. Wir werden übrigens gleich sehen, dass bei geschädigtem Kreislauf die wirksame Minimaldosis auch der Convallaria sich bedeutend erniedrigt.

Auffällig ist ferner, dass die Wirksamkeit des Präparates von Strophanthus hispidus (alle drei Dosen) beim Warmblüter hinter derjenigen des Präparates aus Strophanthus Kombé zurückblieb, während der Valor

nach Focke am Frosch umgekehrt für das letztere Präparat kleiner gefunden wurde¹⁾).

Betrachtet man die Gesammtheit der Ergebnisse am normalen Thier, so erhellt aus ihnen:

1. Soweit es die geringe Zahl der Versuche zu erschliessen gestattet, fallen die drei oben bezeichneten Dosen, jede einzelne auch für verschiedene Thiere, für ein und dasselbe Präparat annähernd constant aus, so dass sie also einzeln oder zusammen eventuell zur Werthbestimmung bei gleichen Präparaten verschiedenen Jahrgangs oder verschiedener Aufbewahrungsdauer dienen können.

2. Vergleicht man die einander entsprechenden Dosen verschiedener Präparate für den Warmblüter einerseits und die Valoren am Frosch nach Focke andererseits auch für die verschiedenen Präparate unter sich, so findet man unter Berücksichtigung dessen, dass man die Wirkungsstärke am Warmblüter der aufs Kilo berechneten Dosis umgekehrt proportional zu setzen hat, Verhältnisszahlen derselben Grössenordnung, die freilich von genauer Uebereinstimmung weit entfernt sind, vor allem für den Vergleich der Präparate aus verschiedenartigen Drogen.

So ist der Valor der Convallariapräparate durchschnittlich 4 bis 5 mal so gross wie derjenige der hochwerthigen Digitalispräparate (Digitalis 1911, Digipuratum Knoll, Präparat Degen & Kuth), derjenige der Strophanthuspräparate 10—15 mal so gross. Von den Convallariapräparaten ist eine 3—7 mal kleinere Dosis genügend, um eben merklige Pulsverlangsamung zu erzeugen als von den Digitalispräparaten; ja zur Hervorbringung maximaler Pulsverlangsamung und dauernder Blutdrucksteigerung genügt schon der 10.—15. Theil der Dosis, die bei Digitalispräparaten nöthig ist, für die Convallariaepräparate und für die primär letale Dosis geht das Verhältniss bis zu 1 : 20 hinauf. Für Strophanthus, wo der Abstand zwischen eben wirksamer und primär tödtlicher Dosis nicht so klein ist; wie bei Convallaria (siehe oben), sondern eher demjenigen bei den Digitalispräparaten entspricht, sind alle drei Dosen etwa 100 mal kleiner als die entsprechenden der letzteren, wenigstens für Strophanthus Kombé, während bei dem wie erwähnt am Warmblüter schwächer wirksamen Strophanthus hispidus sie nur 20—50 mal kleiner sind, was dem Verhältniss der Froschvaloren schon näher kommt.

Aus den angehängten Versuchsprotokollen ist übrigens ersichtlich, dass die absolute pharmakodynamische Wirksamkeit, nämlich die Grösse der erzielten Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung speciell bei der Injection der als maximal pharmakodynamisch zu bezeichnenden Dosis für die Strophanthuspräparate beim Kaninchen durchwegs weit bedeutender war als bei den Digitalispräparaten.

Inwieweit nun das bis jetzt besprochene Material, nämlich die Froschvaloren und die am normalen Säugethier ermittelten minimal und maximal pharmakodynamisch wirksamen sowie letalen Dosen, einen Anhalt für

1) Wie uns Herr Prof. Boruttau mittheilt, zeigte sich bei der Registrirung am suspendirten Froschherzen die Verstärkung der Systolen weit ausgesprochener durch Strophanthus Kombé, als durch hispidus.

die unmittelbare therapeutische Wirkung an Herzkranken wenigstens bei intravenöser Einführung der verschiedenartigen Präparate zu geben geeignet sind, der Beantwortung dieser weiteren Frage glaubten wir durch Versuche an Thieren mit geschädigtem Kreislauf näher treten zu können.

Was zunächst die Schädigungen betrifft, die sich in Herabsetzung des arteriellen Blutdruckes ohne wesentliche Betheiligung des Herzens äussern, so hatte H. Straub¹⁾ Versuche an Katzen angestellt, in denen er bei stationär erniedrigtem Blutdruck infolge von Arsenvergiftung, hoher Rückenmarksdurchschneidung und Chloroformnarkose durch Injection von Strophanthin keine Blutdrucksteigerung erzielen konnte. In geringem Maasse erzielte er eine solche bei in Folge Aderlasses herabgesetztem Blutdruck, nahm indessen an, dass diese auch ohne Strophanthin erzielt worden wäre. Hernando, welcher die Wirkung von Strophanthin und Helleborein am Kaninchen prüfte²⁾, hat durch Wiederholung des Aderlasses für dauernde Blutdrucksenkung gesorgt und durch die Herzmittel Erhöhung desselben erhalten, welche diejenige bei normalen Thieren, sowie solchen mit durch Chloralhydrat herabgesetzten Druckwerthen bedeutend übertrafen und den Blutdrucksteigerungen gleichkamen, die der Autor an dem nach Bock und Hering verkürzten Kreislauf erhielt; die Steigerungen des Blutdrucks betrugen nämlich in Prozenten:

	Maximal	Minimal	im Mittel
Normale Thiere	21	1	5,8
Chloralhydratthiere . .	6	2	4
Entblutete Thiere . . .	31	10	21,8
Verkürzter Kreislauf .	35	11	21

Diese stärkere Wirkung nach genügend reichlicher Blutentziehung, die nach den oben erwähnten Untersuchungen Fahrenkamp's hauptsächlich auf Verengerung der Darmgefässe zu beziehen sein dürfte, haben auch wir durchaus bestätigen können, insofern durch intravenöse Injection von Mengen, welche am normalen Thier nur eine geringe Herabsetzung der Herzschlagfrequenz und keine merkliche Blutdruckänderung erzeugten, bei durch reichliche Blutentziehung stark darniederliegendem Drucke eine Steigerung erzielt wurde, die meistens von einiger Dauer war und dem Medicament selbst³⁾ die Wirkung der Verbesserung der gesammten Kreislaufverhältnisse zuzuschreiben gestattete; freilich wurde durch nachträgliche Injection von Kochsalzlösung verhältnissmässig mehr erreicht, ja bei stark darniederliegendem Blutdruck konnte es vorkommen, dass das Herzmittel erst zusammen mit Kochsalzlösung überhaupt zu wahrnehmbarer Wirkung (Blutdrucksteigerung mit Pulsverlangsamung) gelangte.

1) Therapeutische Monatshefte. 1910. Märzheft.

2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1911. Bd. 66. S. 118.

3) Die mit ihm eingeführte Flüssigkeitsmenge ist so gering, dass sie für Wiederfüllung des Gefässsystems absolut nicht in Betracht kommt; ebensolche Dosen Kochsalzlösung waren gänzlich wirkungslos.

Tabelle III stellt die Hauptergebnisse solcher Versuche zusammen, deren Einzelheiten gleichfalls aus den angehängten Protokollen ersichtlich sind.

Tabelle III.

Präparat	Angew. Ver- dünnung	Dosis pro kg Thier	Gesamtblutverlust und Stand des Drucks vor Injection	Injection be- wirkt Steigerung
Digitalysatum Bürger	1 : 2	0,24	30 ccm Blut verloren; Druck von 88 auf 20 mm Hg gefallen	von 20 auf 60 mm
Dasselbe Präparat	1 : 10	0,11	—	unwirksam
Digitalisdialysat Golaz	1 : 10	0,22	28 ccm Blut verloren; Druck von 120 auf 24 mm Hg gefallen	von 24 auf 50 mm
Convallariapräparat Degen & Kuth	1 : 20	0,022	40 ccm Blut verloren; Druck von 170 auf 30 mm Hg gefallen	von 30 auf 70 mm
Strophanthus hispidus- Präp. Degen & Kuth	1 : 200	0,005	50 ccm Blut verloren; Druck von 110 auf 20 mm Hg gefallen	von 20 auf 40 mm

Im Ganzen zeigen die Versuche, dass Dosen der Digitalispräparate, welche am normalen Kaninchen eben merkliche pharmakodynamische Wirkung haben, beim entbluteten Thier recht kräftig und anhaltend wirken; die Dosis der Präparate von Convallaria maialis und Strophanthus hispidus, welche ebenfalls solche kräftige Wirkung hatte, war dagegen mehrfach kleiner als die minimale pharmakodynamische für das lebende Thier. Es ist danach gewiss anzunehmen, dass durch geeignete intravenöse Verabreichung von Convallariapräparaten oder Convallamarin schnelle therapeutische Erfolge nach Art der durch intravenöse Strophanthininjection erreichten erzielbar sein dürften, ohne Intoxicationsgefahr; die immer wiederkehrenden absprechenden Berichte über die stomachale Verwendung der Convallaria können angesichts der stets positiven Thierversuche, welche eine constante Einstellung auch dieses Herzmittels¹⁾ ermöglichen, nur auf mangelhafte, beziehentlich individuell verschiedene Resorptionsverhältnisse vom Magendarmtract aus bezogen werden.

Man hat die Thatsache, dass die Wirkung der Herzmittel erst am geschädigten Herzen so recht manifest wird, auch durch künstliche Erzeugung von Klappenfehlern bei Versuchsthiere zu erhärten gesucht; Cloetta²⁾ und Gelbart³⁾ haben bei derartig arteficiellen Aorteninsufficienzen, die ständig mit Digitalis behandelt wurden, durch vergleichende Wägung der Herzen und derjenigen unbehandelter, aber mit demselben Vitium versehener Controlthiere direct die compensationsbegünstigende Wirkung des Mittels nachgewiesen: die Herzen der Digitalisthiere waren kleiner als diejenigen der Controlthiere, bei denen in Folge ungünstigerer Vertheilung der Herzarbeit die Hypertrophie sich eher entwickelte. Zur

1) Siehe Boruttau, Therapie der Gegenwart. 1908.

2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1909. Bd. 59. S. 209.

3) Ebenda. 1911. Bd. 64. S. 167.

Werthbestimmung eines Herzmittels und Werthvergleichung mehrerer dürfte sich diese Methode freilich kaum eignen. Wir haben dagegen an die Verwendung von Giftwirkungen gedacht, welche Entartung des Myocards, dadurch Herabsetzung der Herzleistung und Schädigung der gesammten Kreislauffunctionen bewirken. Dass H. Straub die Arsenvergiftung nicht in diesem Sinne verwerthbar gefunden hatte, wurde oben schon berichtet; eher war etwas von der Phosphorvergiftung zu erwarten. Geling es uns auch nicht, derartige Herabsetzung des Blutdrucks durch die Vergiftung zu erzielen, wie durch kräftige Blutentziehung, offenbar deshalb, weil die vasomotorische Innervation bis sehr nahe zum Tode des Thieres die Minderleistung des Herzens compensirt, so constatirten wir immerhin in den wenigen Versuchen, welche die Tabelle IV zusammenstellt, dass durch kleinere Gaben als beim normalen Thier eine kräftige Blutdrucksteigerung hervorgerufen wird. Das Verhältniss dieser Dosen zwischen Digitalis- und Strophanthuspräparat betrug 25:1, kam also demjenigen der Froschvaloren näher als das beim normalen und entbluteten Kaninchen gefundene. In dem einen Falle, in welchem bei akuter Vergiftung mit einmaliger grösserer Dosis der Blutdruck gegen die Norm gar nicht oder nur wenig herabgesetzt war, war die Steigerung durch die entsprechende Digitalisdose auch unbedeutend.

Tabelle IV.

Präparat	Angew. Ver- dünnung	Dosis pro kg Thier	Zustand des Thieres	Wirkung der Injection
Digitalysatum Bürger	1:2	0,4	chronische P-Vergiftung seit 14 Tagen	Blutdruck steigt von 110 auf 144 mm
do.	1:2	0,22	akute P-Vergiftung mit 30 mg	Blutdruck steigt von 140 auf 150 mm
Strophanthus - Kombé-Präp. Degen & Kuth	1:50	0,016	chronische P-Vergiftung in 18 Tagen	Blutdruck steigt von 88 auf 116 mm

Bekanntlich kann die elektrische Durchströmung des Herzens zu sehr bedeutenden Störungen seiner Thätigkeit führen, insbesondere zu Herzflimmern (fibrillären Zuckungen des Myocards), welches um so leichter dauernd und tödtlich ist, je höher das Versuchsthier in der Thierreihe steht. Tödtung (nicht blosser Scheintod oder vorübergehende Lähmung) durch industriellen Starkstrom muss nach Prevost und Battelli¹⁾ auf die Erzeugung solchen irreparablen Herzflimmerns zurückgeführt werden. Bei manchen Thieren ist es nicht andauernd, auch hat man, wenn solches Flimmern im Experiment durch mässig gespannten Gleich- oder Wechselstrom niedriger Frequenz erzeugt war, es durch Einwirkung höher gespannter und frequenterer Wechselströme aufheben und das Herz wieder zu rhythmischer Thätigkeit veranlassen können. Es fragt sich nun, ob

1) Siehe Turettini, Thèse de Genève. 1908.

nicht auch pharmaceutische Herzmittel auf ein derart auf elektrischem Wege geschädigtes Herz regulirend einwirken, wenn es flimmert, die coordinirte Thätigkeit wiederherstellen können.

Bisher sind Versuche mit Digitalispräparaten nur in der Weise angestellt worden, wie auch mit Narcoticis u. ä., dass nämlich die Thiere vorher vergiftet wurden und dann untersucht wurde, ob die Wirkung des elektrischen Stromes auf das Herz irgendwie anders geartet auftrat als ohne vorherige Vergiftung. Für die Digitalis waren die Ergebnisse völlig negativ¹⁾.

Wir haben einige Versuche an Meerschweinchen in der Richtung angestellt, das durch Einwirkung von Gleichstrom mittlerer Spannung bewirkte Herzflimmern, über das uns theils Registrirung der Thätigkeit des blossgelegten und suspendirten Herzens selbst, theils diejenige des arteriellen Blutdrucks Auskunft gab, durch Injection von Digitalis zu beeinflussen, aber ohne Erfolg.

Fassen wir die Ergebnisse der berichteten Versuche zusammen, so dürfen wir sagen, dass die Bestimmung des Valors am Frosch nach Focke, ergänzt durch Injectionsversuche am Warmblüter, bei denen durch aufeinanderfolgende Injectionen die minimal-wirksame, die maximal-pharmakodynamische und die primär tödtliche Dosis jedes Präparates festgestellt wird, nicht nur zur Einstellung des nämlichen Präparates verschiedener Ernte und Aufbewahrungsdauer dienen kann, sondern auch einen gewissen Anhalt geben kann für einen Vergleich der Wirkungsstärke verschiedenartiger Präparate bei directer Einführung in die Blutbahn. Die Registrirung des Blutdrucks am Warmblüter in diesen Versuchen giebt aber des ferneren noch wichtige Anhaltspunkte für die Qualität der Wirkung, insofern sie unbeschadet individueller Unterschiede die Grösse der maximal erreichbaren Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung, die mehrfach, so zuletzt von Sluytermann²⁾ als charakteristisch bezeichnete Bigeminie resp. Rhythmushalbirung durch entsprechende Dosen deutlich hervortreten lässt. Nur so kann aus der rein quantitativen auch eine qualitative Werthbestimmung gemacht werden, die feinere Detailunterschiede in der Wirkungsweise der verschiedenen Arten von Präparaten hervortreten lässt.

Es muss anderseits betont werden, dass auch solche „combinirte Werthbestimmung“ sich noch gar nicht auf diejenigen Factoren erstreckt, welche erst die Unterschiede der therapeutischen Wirkung bei der üblichen Verabreichung der Herzmittel per os und in öfters wiederholten Dosen begründeten: es sind das die Verhältnisse der Resorption vom Magendarmcanal ins Blut, sowie die Summirung und „Cumulirung“ der Einzelwirkungen. Nachdem wenigstens in letzterer Richtung bereits werthvolle Arbeiten vorliegen, halten wir es nicht für ausgeschlossen, dass auch diese Factoren mit der Zeit einer zahlenmässigen Auswerthung zugänglich gemacht werden können.

1) Siehe Battelli's Zusammenstellung des gesammten Materials im ersten Band des Handbuchs der gesammten Elektromedicin von Boruttau-Mann.

2) Zeitschr. f. Biologie. 1909. Bd. 57. S. 112.

Versuchsprotokolle.

I. Protokolle der Werthbestimmungen am Frosch nach Foecke.

Nummer	Frosch- gewicht	Präparat	Verdünnung	Angewendete Dosis	Auf die Drogue bezogen	Herzschläge vord. Injection	Zeit		Valor	
							t	Durch- schnitt	v	Durch- schnitt
1	a	Digalen Cloetta 1911	1 : 1	1,0	1 cem = 0,15 Folia Digitalis	40	20	17	0,98	1,06
	b					69	14		1,12	
	c					68	19	17	1,12	
	d					64	15		1,02	
2	a	Digitalysatum Bürger & W. 1903	1 : 3	0,50	1 : 1	48	21,3	21,2	2,00	2,24
	b					52	18		2,24	
	c					46	24,3		2,48	
3	a	Digitalis Dia- lysät. Golaz 1908	1 : 3	0,50	? ?	58	15	14,34	2,58	2,59
	b					58	14		2,66	
	c					66	14		2,53	
4	a	Digitalysatum Bürger & W. 1911	1 : 3	0,50	? ?	48	13	12,34	5,13	5,29
	b					48	10		6,69	
	c					58	14		4,03	
5	a	Digipuratum Knoll 1911	1 : 3	0,05 Subst. 0,5 Lös 10 pCt.	1 = 0,1 Fol. Dig.	60	8,3	9,40	6,12	5,31 53,15
	b					56	9		5,20	
	c					58	11		4,19	
	a					60	7	9,66	4,92	
	b					58	12		5,32	
	c					60	10		5,24	
	a					40	12	9,40	4,52	
	b					48	9		6,75	
	c					46	7		5,04	
	a					50	10	10,40	6,07	
	b					46	11		6,67	
	c					60	11		5,24	
6	a	Digitalis Degen & Kuth 1910	1 : 7	0,25	1 aus 4 Folia Digi- talis	48	16	17	6,78	7,61
	b					58	20		7,08	
	c					46	14		8,95	
7	a	Adonis Verna- lis Golaz 1906	1 : 3	0,50	? ?	68	8	6,20	6,30	7,46
	b					66	7		3,58	
	c					58	4		9,50	
8	a	Convallaria majalis Go- latz 1908	1 : 19	0,1	? ?	60	11,3	12,10	21,09	25,46
	b					60	16		30,22	
	c					56	9		36,83	
	a					60	9	15,20	24,34	
	b					70	11		16,28	
	c					58	26		16,89	
	a					60	10	11,53	40,20	
	b					48	12,3		22,48	
	c					50	12,3		20,76	
9	a	Convall. ma- jalis Degen & Kuth 1910	1 : 39	0,1	1 aus 2 Flores Convall.	60	14	13	21,40	26,10
	b					62	12		35,50	
	c					60	21	19,20	22,60	
	d					60	17,3		25,50	
10	a	Convall. ma- jalis Degen & Kuth 1911	1 : 39	0,1	1 aus 2 Flores Convall.	60	9	10,31	37,94	29,21
	b					60	12,3		20,32	
	c					58	7	7,45	22,93	
	a					64	8,3		26,29	
	b					46	10,3	11,15	34,71	
	c					58	12		32,96	

Nummer	Frosch- gewicht	Präparat	Verdünnung	Angewendete Dosis	Auf das Präparat bezogen	Herzschläge vord. Injection	Zeit		Valor	
							t	Durch- schnitt	v	Durch- schnitt
11	a	32,15	Strophanthus Kombé De- gen & Kuth 1911	1 : 39	0,05	1 aus 0,5	48	9	71,45	75,18
	b	36,25				Semen	60	5	145,80	
	c	15,35				Stroph.	40	9	34,11	
	a	16,15					64	6,3	54,27	
	b	22,40					60	4	112,00	
	a	37,35					60	8	93,37	
	b	20,90					58	7	59,72	
	c	17,50					56	6	58,34	
	a	21,50					60	8	53,75	
	b	20,20					58	9	44,89	
	c	43,50					60	8	96,67	
12	a	19,00	Strophanthus hispidus De- gen & Kuth 1911	1 : 39	0,05	1 aus 0,5	44	6,3	60,82	86,75
	b	39,60				Semen	58	13	60,93	
	c	48,70				Stroph.	56	9	108,23	
	a	45,75					58	12,3	74,40	
	b	40,55					42	17,3	46,88	
	c	35,05					46	10,3	68,06	
	a	43,30				1 aus 0,5	40	8	108,25	
	b	18,80				Semen	42	3	125,34	
	c	22,20				Stroph.	58	4,3	107,91	
	a	19,40					46	5,3	73,21	
	b	18,70					44	3,3	113,34	
13	a	52,70	Strophanthus + Convallaria Degen & Kuth 1911	1 : 19	0,05	1 aus 0,125	66	9,3	111,18	81,79
	b	32,15				Semen	58	7	91,87	
	c	44,10				Stroph. +	60	7,3	120,83	
	a	23,90				0,5 Flores	60	8	59,75	
	b	28,25				Convall.	66	11	51,19	
	c	25,15					52	9	55,89	
	a	35,05				1 aus 0,67	50	4,3	81,30	
	b	37,15				Fol. Digit.	52	7,3	50,90	
	c	38,25				+ 0,33	60	8	47,80	
	a	25,85				Semen	58	5	51,70	
	b	32,45				Stroph.	50	5,3	61,20	
	c	31,60					58	6,3	50,20	

II. Protokolle der Versuche am normalen Kaninchen.

1. Blutdruckregistrierung mit dem Hg-Manometer.

Datum	Gewicht d. Thieres g	Präparat	Verdünnung	Tödtl. Dosis cem	Herzschläge		Blutdruck	
					vor der Injection in 20 Sec.	nach der Injection in 20 Sekunden	vor der Inject. mm	nach der Injection mm
5. XII.	2200	Digitalysatum Bürger & Weinhagen 1911	1 : 2	24	90	nach 1 cem = 85 " 4 " = 77 " 6 " = 85 " 8 " = 65 " 12 " = 50 " 16 " = 50 " 24 " = 60 Blutdruck fällt und steigt von selbst = 72	140	144 180 188 172 166

Datum	Gewicht g d. Thieres	Präparat	Verdünnung	Tödliche Dosis cem	Herzschläge	
					vor der Injection in 10 Sec.	nach der Injection in 10 Secunden
11. XII.	2860	Strophanthus Kombé Degen & Kuth 1911	1:100	12	45	nach 4 cem = 44 " 8 " = 40 " 10 " = 33 " 12 " = 50
12. XII.	1910	Convallaria majalis Degen & Kuth 1911	1:10	5	43	nach 2 cem = 39 " 4 " = 21 " 5 " = 35
15. XII.	1900	Digalen Cloetta 1911	1:2	noch nicht tödliche Dosis 13,5	45	nach 1 cem = 44 " 2 " = 42 " 3 " = 39 " 6 " = 34 " 12 " = 34 " 13,5 " = 32

IV. Protokolle der Versuche am phosphorvergifteten Thier.

Datum	Gewicht g d. Thieres	Präparat	Verdünnung	Herzschläge		Blutdruck		Zustand des Thieres	Bemerkungen
				vor d. Inject.	nach der Injection	vor d. Inject. mm	nach der Injection mm		
29. I.	2530	Stroph. hispidus Degen & Kuth 1911	1:50	96 in 20Sec.	+ nach 2cem = 68p + " 5 " = 64p + " 8 " = 62p	88 88	+ nach 2 cem = 104 + " 5 " = 116 + " 8 " = 146	Chronische Vergiftung durch 0,023 Milligramm in 18 Tagen	3475 g An- fangsgew. Die 8 cem warenkeine tödliche Dosis. Das Thier starb 24 Std. spät.
30. I.	2420	Digitally- satum Bürger 1911	1:20	69 in 17Sec.	+ nach 2cem = 64p + " 6 " = 67p + " 10 " = 60p + " 14 " = 73p + " 20 " = 56p	110	+ nach 2 cem = 144 + " 5 " = 132 + " 10 " = 116 + " 14 " = 96 + " 20 " = 68	Chronische Vergiftung durch 0,022 Milligramm in 17 Tagen	3300 g An- fangsgew.
31. I.	4600	Dasselbe	1:2	65 in 20Sec.	+ nach 2cem = 72p + " 5 " = 64p + " 7 " = 64p + " 9 " = 56p + " 15 " = 59p + " 23 " = 44p + " 25 " = 28p + " 27 " = 22p	140	+ nach 2 cem = 148 + " 5 " = 144 + " 7 " = 134 + " 9 " = 126 + " 15 " = 124 + " 23 " = 112 + " 25 " = 126 + " 27 " = 146	Acute Ver- giftung mit 0,030 Milli- gramm in 3 Tagen	4680 g An- fangsgew.

Datum	Gewicht d. Thieres	Präparat	Verdünnung	Herzschläge in 20 Sekunden vor d. Aderl. nach dem Aderlass	Herzschläge nach der Injection	vor d. Aderl.	Blutdruck in mm nach dem Aderlass	Blutdruck in mm nach dem Aderlass
9. I.	2050g	Digitaly- satum Bürger 1911	1:2 1:10	— nach 20 cem Blut = 68 p — " 30 " " = 57 p — " 37 " " = 45 p	+ 1 cem (1:2) = 50 p + 1 " (1:10) = 45 p + 1,5 " (1:10) = 50 p + 2,5 " (1:10) = 45 p + 25 " Kochsalz = 52 p	100 86	— nach 20 cem Blut = 52 — " 30 " " = 20 — " 37 " " = 32	+ 1 cem (1:2) = 60 + 1 " (1:10) = 30 + 1,5 " (1:10) = 28 + 2,5 " (1:10) = 24 + 25 " Kochsalz = 54
10. I.	2250g	Dasselbe	1:10	— nach 17 cem Blut = 50 p — " 30 " " = 58 p — " 36 " " = 64 p — " 40 " " = 65 p	+ 1,5 cem = 64 p + 2,5 " = 55 p + 40 NaCl = 27 p	88	— nach 17 cem Blut = 54 — " 30 " " = 38 — " 36 " " = 48 — " 40 " " = 42	+ 1,5 cem = 40 + 2,5 " = 38 + 40 cem NaCl = 74
11. I.	2300g	Digitalis Dialysat. Golaz	1:10 1:2	— nach 28 cem Blut = 76 p — " 36 " " = 86 p	+ 2,5 cem (1:10) = 39 p + 2,5 " (1:10) = 75 p + 1 " (1:2) = 74 p + 1 " (1:2) = 65 p + 30 cem Kochsalz = 62 p	120	— nach 28 cem Blut = 24 — " 36 " " = 40	+ 2,5 cem (1:10) = 50 + 2,5 " (1:10) = 40 + 1 " (1:2) = 42 + 1 " (1:2) = 52 + 30 cem Kochsalz = 104
12. I.	3100g	Stroph. Kombé Degen & Kuth 1911	1:200 1:50	— nach 32 cem Blut = 50 p — " 48 " " = 60 p — " 65 " " = 67 p	+ 2,5 cem (1:200) = 56 p + 1 " (1:50) = 63 p + 30 " Kochsalz = 71 p	110	— nach 32 cem Blut = 30 — " 48 " " = 20 — " 65 " " = 30	+ 2,5 cem (1:200) = 40 + 1 " (1:50) = 44 + 30 cem Kochsalz = 86
15. I.	4200g	Convall. majalis Degen & Kuth 1911	1:20	— nach 28 cem Blut = 78 p — " 43 " " = 46 p — " 53 " " = 88 p	+ 1 cem = 60 p + 2 " = 85 p + 40 " NaCl = 56 p	170	— nach 26 cem Blut = 96 — " 43 " " = 30 — " 53 " " = 40	+ 1 cem = 70 + 2 " = 28 + 40 cem Kochsalz = 96