XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Ueber das Verhalten des Digitoxins im Organismus.

Von

M. Cloetta und H. F. Fischer

Während wir durch die Untersuchungen der letzten Jahre in weitgehender Weise unterrichtet worden sind, in welcher Art die Digitalis auf den Körper wirkt und wir durch die Ergebnisse dieser Forschungen in die Lage versetzt sind, die komplexe Wirkung, die uns therapeutisch so oft imponiert, in ihre einzelnen Komponenten zu zerlegen, so wissen wir über das Verhalten des Digitoxins im Tierkörper selber so gut wie gar nichts. Es sind verschiedene Gründe, die diesen Mangel unserer Kenntnisse vollauf erklären. Bis vor einigen Jahren war man ja überhaupt noch im Zweifel, welche Stoffe der Digitalisblätter als wirksam in Betracht kämen, und wenn auch diese Frage ganz definitiv in dem Sinne erledigt ist, daß nur das Digitoxin der Träger der spezifischen Wirkung sein kann, so waren damit die Schwierigkeiten für eine solche Untersuchung doch noch nicht beseitigt.

Bekanntlich ist das Digitoxin ein sehr stark wirkender Körper und wenn man daher den Verhältnissen nicht Gewalt antun wollte, so müßte man bei solchen Untersuchungen sich ebenfalls auf minimale Mengen des Giftes beschränken und damit waren selbstverständlich sehr hohe Anforderungen an die analytische Technik verbunden. Es mußten Methoden gefunden werden, die gestatteten, aus dem Geweben noch Mengen von 1 mg Digitoxin quantitativ wieder zu gewinnen und die so erhaltenen Spuren auf ihre Quantität auch richtig einzuschätzen. Die Erfüllung dieser Vorbedingung hat uns viel Zeit in Anspruch genommen, sie ist aber in befriedigender Weise gelöst worden. Allerdings sind die Methoden so umständlich und die Versuche so kompliziert, daß es fast unmöglich gewesen wäre für einen einzelnen Arbeiter, der Sache Herr zu werden und haben wir deshalb die Untersuchungen zu zweit ausgeführt.

Neben den Schwierigkeiten der Analyse bildete ein weiteres Hindernis in der Erforschung der chemischen Beziehungen des Digitoxins zu dem Organismus die Art des Präparates. Es stand bislang nur das kristallisierte Digitoxin zur Verfügung, das sich nur in 50 proz. Alkohol lösen läßt und mit einer solchen Lösung sind derartige Versuche fast gar nicht auszuführen, weil einerseits die spezifischen Wirkungen des Alkohols auf die Gewebe zu stark hervortreten, anderseits aber beim Verdünnen dieser alkoholischen Lösung durch die wässerigen Gewebssäfte voraussichtlich Ausfällung des Digitoxins eintreten wird, die dann speziell die topographisch-chemische Untersuchung im Körper fast illusorisch machen müßte. Wir haben deshalb die Gelegenheit benutzt, da uns im Digalen (Digitoxinum amorph. solub.) ein Körper vorlag, der in fast rein wässriger Lösung zur Anwendung gebracht werden konnte und es beziehen sich denn auch alle im nachfolgenden mitgeteilten Versuche und Ergebnisse auf dieses Präparat. Es unterliegt aber wohl keinem Zweifel, daß die erhaltenen Resultate auch auf das kristallisierte Digitoxin und im fernern natürlich auch auf die folia Digitalis übertragen werden können. Ganz besonders anregend für uns war auch die Hoffnung, es möchte sich vielleicht auf dem ins Auge gefaßten biologisch-chemischen Weg ein Verständnis für die Frage der kumulativen Wirkung der Digitalis anbahnen lassen. Die kumulierende Aktion der Digitalis ist vielfach ein klinisches Axiom, aber uns scheint, man ist bei der Prüfung dieser Verhältnisse nicht immer genügend systematisch und kritisch vorgegangen. Es ist daher ein Verdienst von Fränkel¹⁾ gewesen, durch genaue Tierexperimente gezeigt zu haben, daß mit dem kristallisierten Digitoxin sich tatsächlich bei normalen Katzen die Erscheinung der Kumulation demonstrieren läßt und zwar, was der springende Punkt ist, unter Anwendung von Dosen, die einzeln verabreicht noch keine merkbare Wirkung hervorriefen. — Trotz einiger in neuerer Zeit auftretender Ansichten können wir also vorderhand daran festhalten, daß unter bestimmten Bedingungen therapeutisch kleine Gaben von kristallisiertem Digitoxin kumulative Wirkung veranlassen; auf welche Ursache aber diese Kumulation zurückzuführen sei, darüber konnte man nur Vermutungen äußern, von denen hauptsächlich zu nennen sind:

1. Besondere Anziehungskraft und Fixierungsfähigkeit des Herzens für das Digitoxin infolge besonderer chemisch-selektiver Verhältnisse.

1) Fränkel, dieses Archiv, Bd. 51.

2. Starke vertiefende Nachwirkung einer chemisch vorübergehenden Veränderung in funktioneller Hinsicht.

3. Unregelmäßige und verlangsamte Resorption der Präparate.

4. Langsame Ausscheidung derselben.

5. Große Widerstandsfähigkeit des Digitoxins im Organismus.

6. Eventuell Entstehung von Abbauprodukten mit spezifisch veränderter oder gesteigerter Giftwirkung.

Alle die erwähnten Möglichkeiten gaben uns auch die Richtung an, in denen die Versuche auszuführen waren und soll über den Verlauf derselben und die dabei erhaltenen Resultate im folgenden berichtet werden.

Methode.

Vorbedingung war die Möglichkeit des genauen Digitoxinnachweises in den verschiedenen Organen. Von mikrochemischer Reaktion mußte abgesehen werden, desgleichen auch von der Möglichkeit durch Kombination von Farbstoffen sich über die Lokalisierung des Digitoxins im Körper zu orientieren und es verblieb somit nur der direkte chemische Nachweis durch analytische Isolierung des Präparates. — Nach langen Vorversuchen hat sich folgende Methode am besten bewährt:

Die Organe werden, wenn sie sehr klein sind, unter Hilfe von Quarzsand und Ammonsulphat in einem Mörser zerstoßen, sonst in der Reibmühle zu einem feinen Brei zermahlen. Der so erhaltene Organbrei wird mit 50 proz. Alkohol nach Ansäuerung mit Essigsäure zum Kochen erhitzt, wobei zur Erzielung einer möglichst festen Koagulation des Eiweißes sich der Zusatz von etwas Ammonsulphat empfiehlt. Die filtrierten alkoholischen Auszüge werden reichlich gewaschen, auf ein kleines Volumen von Syrupkonsistenz eingedampft und dieser Rest mit Alkohol im Überschuß versetzt zur Ausfällung der Salze und gelösten Eiweißkörper und die entstandenen Niederschläge gut mit Alkohol ausgezogen. Die Auszüge werden bis zur Trockne eingedampft, und in 10 proz. Alkohol gelöst (womöglich nicht mehr als 20—30 ccm). Zu dieser Lösung werden einige Tropfen Ammoniak hinzugefügt und nun mehrmals mit Chloroform kräftig ausgeschüttelt. Die erhaltenen Chloroformauszüge werden zur vollständigen Trennung vom Wasser 24 Stunden stehen gelassen, durch ein Benzol-Filter filtriert, eingedunstet und der Rückstand zur Analyse verwendet, indem er in wechselnden Mengen Eisessig je nach der zu erwartenden Quantität von Digitoxin gelöst wurde. Die quantitative Abschätzung gestaltet sich dann folgendermaßen:

10 mg Digitoxin werden in 30 ccm Eisessig aufgelöst und in brauner Flasche aufbewahrt (nicht länger als einen Monat); indem dann je 3 ccm dieser Lösung mit einer Spur Eisenchlorid versetzt und mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet werden, erhält man die charakteristische Kellersche Reaktion und es werden mit dieser die jeweiligen Analysen-Ergebnisse verglichen. Natürlich muß man dabei variieren, je nach der Menge des Digitoxins, die man zu finden erwartet, denn die zur Untersuchung gelangende Eisessiglösung muß annähernd denselben Gehalt an Digitoxin besitzen, wie die Kontrolllösung. Auf diese Weise gelingt es, noch Unterschiede bis zu + oder — 0,2 mg festzustellen. Nach dieser Methode konnten bei Kontrollprobeversuchen 2 mg Digitoxin, die in ein Stücklein Muskelfleisch von 30 g eingespritzt worden waren, mit einem Verlust von 5—10 Proz. wieder nachgewiesen werden. Bei Verarbeitung größerer Organe oder des Urins mußten wegen der störenden Farbstoffe oder größerer Fettmengen Modifikationen eintreten, die am entsprechenden Orte erwähnt sind.

Läßt sich eine Ansammlung von Digitoxin im Herzen nachweisen?

Diese Frage wurde als nächstliegende zuerst in Angriff genommen. Als Versuchstiere dienten zunächst Frösche, und da das Ergebnis bei Anwendung eines einzelnen Tieres wegen der geringen Menge von vornherein negativ ausfallen mußte, wurde ein Versuch mit zehn Tieren gleichzeitig ausgeführt.

Versuch 1. 10 Frösche Rt. erhalten je 1 mg Digitoxin sol. in den Schenkellymphsack. Sämtliche Tiere wurden nach einer Stunde getötet. Die Herzen, die alle systolischen Stillstand zeigten, wurden herausgeschnitten und zusammen analysiert.

In den 10 Herzen wurde kein Digitoxin gefunden.

Dieses Resultat hat uns überrascht. Wenn auch nur 0,04 mg Digitoxin im Herzen fixiert worden wären, so hätte dies in der Analyse zum Ausdruck kommen müssen. — Zur Erklärung des negativen Ausfalles dieses Versuches lag es am nächsten, anzunehmen, daß eben alles Digitoxin im Tierkörper zersetzt worden sei, was ja bei dieser kleinen Menge einer glykosidischen Substanz nicht verwunderlich wäre. — Zur Feststellung dieser Verhältnisse wurde folgender Versuch ausgeführt:

Versuch 2. 12 Frösche erhalten je 0,6 mg Digitoxin sol. in den Schenkellymphsack und werden nach einer Stunde getötet, die Herzen gemeinsam untersucht:

Kein Digitoxin gefunden.

Es werden nun von sämtlichen Froschleichen die Häute abgezogen (wegen der starken Pigmentierung) und die Körper in einer Reibemühle völlig zermahlen und der resultierende Fleischbrei analysiert.

Man erhält eine kräftige Digitoxinreaktion von 2 mg.

Versuch 3. 20 Frösche Rt. erhalten je 0,3 mg Digitoxin sol. in den Schenkellymphsack. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden werden die Tiere getötet; die 20 Herzen, gemeinsam untersucht, lassen kein Digitoxin erkennen. Die von der Haut befreiten Körper werden wiederum zermahlen und analysiert:

Starke Digitoxinreaktion.

Es scheint somit innerhalb der angewendeten kurzen Zeit von $1-1\frac{1}{2}$ Stunden das Digitoxin vom Frosch nicht nennenswert zerstört zu werden, anderseits aber scheint auch dasselbe sich nicht in besonderer Weise im Herzen zu akkumulieren. Da nun der Frosch zum Studium von Zerstörungsvorgängen kein besonders geeignetes Versuchstier bildet, wurden die Experimente an Warmblütern fortgesetzt.

Versuch 4. Weiße Ratte von 500 g Gewicht erhält 1 mg Digitoxin sol. subkutan. Nach $3\frac{1}{2}$ Stunden ist das Tier der Vergiftung erlagen; das Herz wird herausgeschnitten und analysiert:

Kein Digitoxin nachzuweisen

Es wird der Körper der Ratte zerkleinert, gemahlen und ebenfalls analysiert:

Schwache aber deutliche Digitoxinreaktion.

Da aber natürlich die im einzelnen Herzen allenfalls gefundene Digitoxinmengen für den Nachweis zu klein ist, wurde derselbe Versuch an sechs Ratten wiederholt.

Versuch 5. 6 Ratten erhalten je 0,6 mg Digitoxin sol., sie werden nach einer Stunde getötet. Die Untersuchung der 6 Herzen ergab kein Digitoxin, die Analyse der Körper ergab mindestens 1 mg Digitoxin.

Versuch 6. 2 Tauben erhalten, die eine 2, die andere 3 mg Digitoxin sol. subkutan. Innerhalb 40 Minuten erliegen sie der Vergiftung; die sehr kräftigen Herzen werden analysiert:

Es läßt sich kein Digitoxin nachweisen

Dagegen gelang der Nachweis in den beiden Tierkörpern; die gefundenen Mengen entsprachen je ca. 1 mg Digitoxin.

Aus den vorstehenden Versuchen kann man also zunächst annehmen, daß bei Frosch, Ratte und Taube eine einmalige Vergiftung in der Dauer von höchstens $1\frac{1}{2}$ Stunden nicht zur Anhäufung nachweisbarer Mengen von Digitoxin im Herzen führt.

Mit Rücksicht auf die kumulative Wirkung muß aber auch die wiederholte Zufuhr in Betracht gezogen werden, da ja a priori auch die Möglichkeit bestand, daß erst nach und nach eine Anreicherung des Giftes im Herzen stattfinden könnte. — Die diesbezüglichen Versuche werden ebenfalls an Ratten ausgeführt.

Versuch 7. Ratte bekommt am 26. V. 0,2, am 27. V. 0,2, am 30. V. 0,2, am 31. V. 0,4, am 1. VI. 0,8 mg Digitoxin. Eine Stunde später wurde sie getötet:

Herzbefund negativ, im Körper ca. 0,8 mg Digitoxin.

Versuch 8. Ratte erhält am 31. V. 0,2, am 1. VI. 0,25, am 2. VI. 0,3, am 3. VI. 0,4, am 4. VI. 0,6 mg Digitoxin. Es stellen sich Krämpfe ein, die Hinterbeine werden paretisch. Am 6. VI. Erholung, 0,8 mg Digitoxin: Wiederauftreten der Krämpfe und Parese, Abmagerung.

Am 7. VI. 1,0 mg: andauernde Krämpfe, Nachschleppen der Hinterbeine.

Am 8. VI. 1,2 mg: Exitus 2 Stunden später, Herzbefund ist negativ, Körper ca. 1 mg.

Nach diesen Untersuchungen scheint zunächst bei Ratten, auch bei wiederholter Zufuhr, eine nennenswerte Aufstapelung des Giftes nicht stattzufinden.

Um aber auch bei größeren Säugetieren die einschlägigen Verhältnisse festzustellen, wurden zwei Versuche an einem Kaninchen und einem Hund ausgeführt.

Versuch 9. Kaninchen, 2000 g, erhält 3 mg Digitoxin sol. in wässriger Lösung intravenös:

Nach einer Stunde schwere Vergiftungserscheinung, der das Tier rasch erliegt. Die Untersuchung des Herzens ergab ein negatives Resultat.

Versuch 10. Hund von 8 Kilo erhält 6 mg Digitoxin sol. in wässriger Lösung intravenös:

Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden stirbt das Tier, die Analyse des Herzens ergibt ein negatives Resultat.

Diese zehn Experimente scheinen zunächst zu beweisen, daß bei der einmaligen und auch bei wiederholter, sehr schweren Digitoxinvergiftung sich bei keinem der untersuchten Tiere: Frosch, Ratte, Taube, Kaninchen, Hund Digitoxin im Herzen nachweisen lasse, obwohl gerade bei den zwei letzten Versuchen doch ganz ansehnliche Mengen des Giftes zur Verwendung kamen. Die Erklärung für dieses Verhalten kann nicht darin gesucht werden, daß das Digitoxin völlig im Körper zerstört werde, denn die Analyse des Gesamtorganismus ergab stets noch einen Digitoxingehalt, der allerdings nicht genau den einverleibten Mengen entsprach, eine Forderung, die aber ernstlich niemand stellen wird. — Der negative Herzbefund läßt sich unseres Erachtens daher auf zwei Arten erklären:

Entweder wird das Digitoxin, das an die Herzmuskelzelle fixiert ist, bei seiner Einwirkung daselbst auch zerstört, oder es genügen eben so minimale Mengen Digitoxin zur Auslösung der Vergiftung, daß der Nachweis eine Unmöglichkeit ist.

Trifft der erstere Fall zu, so wäre dies als ein Beweis dafür anzusehen, daß an der Stätte der Einwirkung — und offenbar nur an dieser — die Zerstörung des Medikaments stattfindet und es wäre dann erst wieder erneut in Betracht zu ziehen, bis zu welchem Grade das Herz ein selektiv-anziehendes Vermögen für das Gift besitzt und wie es sich in dieser Hinsicht von den übrigen Organen unterscheidet.

Trifft der zweite Fall zu, so haben wir es mit einer pharmakologisch ebenfalls sehr interessanten Erscheinung zu tun, für die dann auch die Einführung einer erklärenden Benennung nötig ist.

Wir verhehlten uns nicht, daß die Beantwortung dieser beiden Fragestellungen große Anforderungen an die Experimentier-Technik stellen werde und wir haben auch mit einer Unmenge von Arbeit und resultatlosen Ergebnissen diese Voraussetzungen bestätigt gefunden. Schließlich ist es aber uns doch gelungen, mit einiger Sicherheit obige Fragen beantworten zu können.

Zunächst haben wir also versucht, ein Urteil darüber zu gewinnen, ob die Herzmasse eine besondere Fähigkeit, das Digitoxin zu fixieren, besitzt. Wir prüften dies in der Weise, daß wir die Organe frisch getöteter Tiere zerrieben und den Brei mit einer Lösung von Digitoxin schüttelten, dann zentrifugierten und sowohl im Sediment wie im Serum das Digitoxin bestimmten.

Versuch 11. Hund durch Erschießen getötet. Von Herz und Leber werden je zweimal 10 g Organbrei in Zentrifugiergläser gebracht,

mit warmer 8‰ NaCl-Lösung versetzt und auf jedes Glas 1,5 mg Digitoxin zugegeben. Die Gläser werden 5 Minuten kräftig durchgeschüttelt und sofort abzentrifugiert.

Die Höhe der Niederschläge verhält sich zur Höhe des Serums wie 2 : 6. Es werden gefunden:

Herzniederschlag 1	0,5 mg Digitoxin		
Herzniederschlag 2	0,4	=	=
Herzserum 1 . . .	0,9	=	=
Herzserum 2 . . .	1,0	=	=
Leberniederschlag 1	0,3	=	=
Leberniederschlag 2	0,4	=	=
Leberserum 1 . . .	1,2	=	=
Leberserum 2 . . .	0,9	=	=

Derselbe Versuch wurde wiederholt, dabei das Schütteln etwas länger fortgesetzt.

Versuch 12. Herz und Hirn eines frisch getöteten Hundes zermahlen, je zweimal 10 g in 4 Zentrifugiergläsern gebracht und mit 8‰ NaCl-Lösung aufgefüllt, der je 2 mg Digitoxin zugegeben waren. Die Gläser werden bei 37° Celsius 20 Minuten lang geschüttelt und dann zentrifugiert.

Die Höhe der Niederschläge verhalten sich zur Höhe des Serums wie 2 : 6.

Herzserum 1 . . .	1,2 mg Digitoxin		
Herzniederschlag 1	0,6	=	=
Herzserum 2 . . .	1,2	=	=
Herzniederschlag 2	0,5	=	=
Hirnserum 1 . . .	1,4	=	=
Hirnniederschlag 1	0,3	=	=
Hirnserum 2 . . .	1,2	=	=
Hirnniederschlag 2	0,5	=	=

Es wurde nun ein Versuch mit größeren Mengen Herzsubstanz ausgeführt, um zu sehen, ob die vom Herzen absorbierte Menge entsprechend anwachse.

Versuch 13. Vom Herzen eines frisch getöteten Hundes werden 20 g in einem Zentrifugierglas abgewogen und 2 mg gelöstes Digitoxin in 40 ccm NaCl-Lösung zugegeben, zehn Minuten geschüttelt und dann zentrifugiert.

Die Höhe des Niederschlages verhält sich zum Serum wie 3 : 6; gefunden:

Herzserum . . .	1,0 mg Digitoxin		
Herzniederschlag	0,8	=	=

Um noch festzustellen, ob die Dauer des Kontaktes einen ausschlaggebenden Einfluß auf die Absorption ausübt, wurde genau derselbe Versuch wiederholt, aber 30 Minuten das Gläschen bei 37° Celsius geschüttelt.

Die Höhe des Niederschlages verhält sich zum Serum wieder wie 3:6; gefunden:

Herzserum . .	0,8 mg Digitoxin		
Herzniederschlag	1,0	=	=
Lebersubstanz, 20 g, genau so behandelt:			
Leberserum . .	0,7 mg Digitoxin		
Leberniederschlag	1,2	=	=

Derselbe Versuch wurde nun mit einer stark verlängerten Kontaktdauer ausgeführt.

Versuch 14. Leber- und Herzbrei in der Menge von je 20 g + 2 mg Digitoxin gelöst in 40 ccm 8‰ NaCl-Lösung, vier Stunden lang im Wasserbad unter zeitweiligem Umschütteln gehalten, dann zentrifugiert.

Höhe des Herzniederschlages zum Serum wie 3:6; gefunden:

Herzserum . .	0,6 mg Digitoxin		
Herzniederschlag	1,2	=	=

Höhe des Leberniederschlages zum Serum wie 4:5; gefunden:

Leberserum . .	0,6 mg Digitoxin		
Leberniederschlag	1,3	=	=

Es geht aus den sämtlichen erwähnten Versuchen deutlich hervor, daß die Herzsubstanz ein zwar geringes, aber doch deutliches Vermögen besitzt, Digitoxin anzuziehen und daß die Quantität des absorbierten Giftes proportional zunimmt mit der Menge der verwendeten Gewebssubstanz, sowie mit der Zeit der Einwirkung. Genau dasselbe Verhalten — und das ist für die Frage der Kumulierung von einer gewissen Bedeutung — zeigen aber auch andere Organe, speziell die Leber.

Wir haben im fernern noch versucht, die Frage der Absorption des Digitoxins vom physikalischen Standpunkt aus zu prüfen. Es ist ja eine jetzt vielfach akzeptierte Anschauung geworden, wonach nur solche Substanzen in die Zellen einzudringen vermögen, die in Fetten löslich sind und versuchten wir zur Ergänzung der Zentrifugierungsversuche noch in möglichst einfacher Anordnung diese Frage zu prüfen. — Es hat die Feststellung dieser Verhältnisse hier vielleicht besondere Bedeutung, da der Herzmuskel wesentlich mehr ätherlösliche Substanz enthält, als z. B. der Skelettmuskel.

Versuch 15. 50 mg Digitoxin sol. werden gelöst in 5 ccm Alkohol + 45 ccm Wasser, und diese Lösung im Scheidetrichter mit 50 ccm

Olivenerl 15 Minuten lang stark geschüttelt. Nachdem eine Klärung eingetreten, werden von der wässerigen Schichte 25 ccm abgelassen, verdunstet und der Rückstand gewogen. Wiedergefunden:

24 mg Digitoxin.

Es besitzt also das Digitoxin keine Neigung aus der wässerigen Lösung in Ol überzugehen, und darf daraus vielleicht auch der Schluß gezogen werden, daß das Nervensystem keine besondere Aufnahmefähigkeit für das Gift besitzt.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der letzten Zentrifugerversuche mit zunehmender Absorption bei Ausdehnung der Kontaktdauer haben wir nun die Versuche am lebenden Körper nochmals wiederholt unter Anwendung einer viel längeren Vergiftungsdauer, da die Versuche an Ratten ja nur bis zu 1½ Stunden ausgedehnt worden waren.

Versuch 16. 6 Ratten erhalten zusammen 4,5 mg Digitoxin. Nach 5 Stunden zeigen sie starke Vergiftungserscheinungen, bestehend in spastischen Erscheinungen und Sträubung der Haare. Die Tiere werden mit Chloroform getötet, die Herzen herausgeschnitten und analysiert; gefunden:

0,6 mg Digitoxin, also ca. 0,1 mg pro Tier.

Es ist somit ca. $\frac{1}{7}$ der injizierten Menge im Herzen aufgespeichert worden, eine Zahl, die natürlich bei weitem die quantitativen Verhältnisse vom Herz zum Körper überschreitet. Es würde dies also in Übereinstimmung mit den Zentrifugerversuchen dafür sprechen, daß dem Herzen ein deutliches Anziehungsvermögen für Digitoxin zukommt, daß sich dasselbe aber nur sehr langsam geltend macht.

Wenn nun auch die ersten Versuche, betreffend den Nachweis des Digitoxins im Herzen ganz negativ ausfielen, so ist a priori dies doch noch kein Beweis dafür, daß nicht nennenswerte Mengen des Giftes einmal dort gewesen, aber dem Nachweis durch Zerstörung entgangen sind. — Wir müssen doch immer bedenken, daß ja die Tiere in den ersten Versuchen der Vergiftung unterlegen sind und trotzdem nichts im Herzen gefunden wurde. Gerade mit Rücksicht auf die elektive Wirkung des Giftes am Herzen muß man sich ernstlich die Frage vorlegen, ob nicht gerade der Herzmuskel als das einzige Organ, an dem sich die wesentliche Wirkung abspielt, auch die Fähigkeit besitzt, das Gift zu zerstören.

Der positive Ausfall des Versuchs No. 16 kann auch so gedeutet werden, daß das Herz bei bereits bestehender schwerer Vergiftung wohl das Digitoxin an sich zu ziehen, aber nicht wieder zu

zerstören vermag. Es mußte also das Verhalten des Digitoxins mit Rücksicht auf allfälligen Abbau untersucht werden.

Zunächst versuchten wir in verschiedener Weise durch Proto- plasma in vitro das Digitoxin zu zerstören und in zweiter Linie versuchten wir dann bei vergifteten Tieren die Ausscheidung des Digitoxins festzustellen.

Versuch 17. Hund durch Erschießen getötet. Herz, Leber, Muskel zermahlen und je 10 g in Kölbchen mit 50 cem 9⁰/₀₀. NaCl-Lösung + 2 Tropfen einer 10 proz. Na₂CO₃-Lösung fein verteilt, dazu je 1 mg gelöstes Digitoxin zugefügt. Die Kölbchen werden 25 Minuten bei Körpertemperatur gehalten, zeitweilig kräftig durchgeschüttelt zur Aufnahme des nötigen Sauerstoffs (es war natürlich bei allen Organen auch Blut vorhanden). Eines der Kölbchen mit Herzsubstanz wurde zuerst bei — 8° vollständig durchfrozen und dann nachträglich ebenfalls bei Körpertemperatur geschüttelt. Der Inhalt der Kölbchen wurde analysiert, wiedergefunden:

Herz (zuerst durchfrozen): 1 mg Digitoxin

Herz (normal) : 1 mg „

Muskel : 0,9 mg „

Leber : 0,8 mg „

Berücksichtigt man, daß die Vergiftung bei Injektionen nach Ablauf von 25 Minuten schon sehr schwer sein kann und trotzdem eben nichts im Herzen gefunden wird, so dürfte eigentlich diese Zeit bei direktem Zusammenbringen von Gift und Gewebe zur Zerstörung ebenfalls genügen, falls die Zerstörung die Ursache des fehlenden Nachweises des Digitoxins wäre. Immerhin war noch festzustellen, ob bei längerer Kontaktdauer nicht doch eine Zersetzung stattfindet, da man ja die Intensität dieser Vorgänge in vitro nicht gleich setzen kann mit denen im lebenden, normalen Körper.

Versuch 18. Hund durch Erschießen getötet. Herz und Leber fein zermahlen, je 10 g in ein Kölbchen gebracht, Na₂CO₃ zugefügt und je 1 mg Digitoxin in 100 cem 9⁰/₀₀ NaCl-Lösung zugegeben. Die Kölbchen wurden im Wasserbad bei 38° Celsius unter häufigem Umschütteln während 5 Stunden mit Sauerstoff durchleitet, dann wurde der Inhalt der Kölbchen in gewohnter Weise analysiert; wiedergefunden:

Herz: 1 mg Digitoxin

Leber: 0,8 mg „

Versuch 19. Hund durch Erschießen getötet. Hirn und Leber je 10 g fein zermahlen in Kölbchen gebracht, Zusatz von je 1 mg Digitoxin und im übrigen genau wie oben verfahren; wiedergefunden:

Hirn: 0,9 mg Digitoxin

Leber: 0,8 mg „

Berücksichtigt man die kleine Menge von Digitoxin, die bei den Versuchen verwendet wurde, so ist man berechtigt, von einer erheblichen Resistenz des Digitoxins gegen Zerstörung durch isoliertes Gewebe zu sprechen. — Immerhin wollten wir noch feststellen, wie andere oxydative Einflüsse sich dem Gift gegenüber verhalten. Da wir zufällig die Beobachtung gemacht hatten, daß Morphin in reinem Wasser mit H_2O_2 zusammengebracht, sich nach und nach selbst oxydiert, so kontrollierten wir denselben Vorgang auch beim Digitoxin unter Anwendung von 2 mg Digitoxin, gelöst in 1 ccm Alkohol + 20 ccm Wasser + 1 ccm H_2O_2 . Es zeigte sich aber, selbst bei zehntägigem Stehen, nicht die geringste Veränderung, und dieser Befund änderte sich auch nicht, wenn den Lösungen eine Spur Na_2CO_3 zugesetzt wurde. Um die Sauerstoffübertragung noch mehr zu erleichtern, haben wir Gewebebrei zugefügt; je 2 mg Digitoxin in 10 ccm 9‰ NaCl -Lösung + 1 ccm Alkohol wurden mit 10 g zerkleinerter Herz- und Lebersubstanz zusammengebracht und zu dieser Mischung je 0,3 ccm H_2O_2 zugesetzt. Es fand in den verschlossenen Gefäßen eine kräftige Sauerstoffentwicklung statt, und es wurde diese Probe verschieden lange Zeit, von 5—24 Stunden, im Brutschrank stehen gelassen und dann aus dem Organbrei das Digitoxin in üblicher Weise wieder analysiert. Bei allen vier auf diese Art ausgeführten Versuchen war das Resultat in punkto Zerstörung ganz negativ. —

Da der oxydative Einfluß des H_2O_2 ganz enorm gesteigert werden kann durch Zusatz kleiner Mengen Eisensulphat, so wurde auch ein derartiger Versuch ausgeführt, indem 10 mg Digitoxin in 20 ccm Wasser + 1 ccm Alkohol gelöst, mit 1 ccm H_2O_2 versetzt, und eine Spur Eisensulphat hinzugefügt wurde. Aus der wohlverschlossenen Lösung wurde am zweiten Tage eine Probe entnommen, es zeigte sich keine Zerstörung. Am fünften Tage wieder eine Probe genommen, abermals keine Zerstörung; erst am zehnten Tage konnte eine Abnahme von etwa 30 Proz. des Digitoxingehaltes konstatiert werden.

Wir müssen also annehmen, daß das Digitoxin oxydativen Vorgängen im Tierkörper gegenüber recht resistent sein kann. Bei der glykosidischen Natur des Digitoxins mußte aber auch die fermentative Spaltung in Betracht gezogen werden. — Nun ist ja leider die Auswahl der Fermente für Versuche in vitro nicht groß und mußten wir uns mit der Anwendung des Emulsins begnügen. Es wurde nun jeweils 2 mg Digitoxin in 20 ccm Wasser + 0,5 ccm Alkohol gelöst, mit verschiedenen Mengen Emulsin in schwach alkalischer Lösung zu-

sammengebracht und diese Gemische 24 Stunden im Brutschrank gelassen. Dann waren die Lösungen ausgekocht und durch Ausschütteln mit Chloroform das Digitoxin gewonnen und analysiert. — In vier derartigen Versuchen ließ sich keine Zerstörung des Digitoxins erkennen. Um aber auch noch die Einwirkung des Fermentes in Gegenwart von lebendem Protoplasma zu prüfen, wurden die vorigen Versuchsreihen kombiniert, indem zu Organbrei von Herz und Leber je 0,3 ccm H_2O_2 und etwas Emulsin hinzugegeben, und dieses Gemenge dann ebenfalls 24 Stunden im Brutschrank gehalten wurde. Bei der Analysierung der Proben ergab sich wiederum nicht die geringste Zerstörung an Digitoxin.

Da einzelne Glykoside durch Invertin leichter gespalten werden, als durch Emulsin, so wurden je 8 mg Digitoxin sol. in 1 ccm Alkohol + 15 ccm 7% NaCl-Lösung gelöst und die eine Lösung mit einem Tropfen Essigsäure angesäuert. Zu jeder Portion wurde dann zeriebene frische Hefe zugefügt und gut verschlossen 48 Stunden im Brutschrank unter jeweiligem Umschütteln digeriert. Beide Flüssigkeiten ließen auch nicht den geringsten Verlust an Digitoxin erkennen.

Zur endgültigen Entscheidung mangelte aber noch der Versuch am lebenden Tier. Allerdings hatten wir schon in den Versuchen Nr. 2—8 nachgewiesen, daß in den Körpern von Tauben, Ratten und Fröschen bei der akuten Vergiftung das Digitoxin wieder aufzufinden sei. Da aber diese Befunde sich ja nur auf einen willkürlich gewählten Zeitpunkt beziehen, so war damit noch nicht gesagt, daß dieselben Verhältnisse existieren, wenn die Vergiftung mit nicht allzu großen Dosen erfolgt und der Verlauf in natürlicher Weise sich selbst überlassen bleibt. Um auch unter diesen Umständen die allfällige Zerstörung des Digitoxins zu prüfen, war man auf den Nachweis der Ausscheidung desselben angewiesen. Über den Ort dieser Ausscheidung weiß man gar nichts; nur war uns von vornherein klar, daß eine Analysierung des Kotes auf Spuren von Digitoxin ein Ding der Unmöglichkeit sei, und daß daher nur die Prüfung des Urins in Betracht kommen könne.

Es war also zunächst festzustellen, auf welche Weise Digitoxin aus dem Urin wieder zu gewinnen sei. — Nach einer Reihe von Vorversuchen schien uns die nachfolgende Methode die zuverlässigsten Resultate zu geben:

Der Urin wird bei ganz schwach alkalischer Reaktion bis zu Syrup eingedampft und der warme Rückstand mit der fünffachen Menge absoluten Alkohols kräftig durchgemischt und zu dieser alko-

holischen Lösung noch Chloroform und Benzol zugegeben in ungefähr derselben Menge wie der Alkohol, dann wird die dunkelbraune Lösung mit Bleiessig versetzt bis die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit nur noch hellgelb gefärbt erscheint. Es wird abfiltriert, mit Alkohol-Chloroform-Benzol-Mischung 5:1:1 nachgewaschen, im Filtrat durch H_2S das Blei entfernt, und dieses selbst dann bis zu Syrup eingedampft. Der Rückstand wird mit warmem 10 proz. Alkohol aufgenommen, mit Ammoniak alkalisch gemacht, mit Chloroform-Benzol 3:1 gut ausgeschüttelt. Falls diese Auszüge noch stark gefärbt sind, so werden sie mit ganz reiner, weißer, frisch geglühter Argilla behandelt. Mit dem eingedunsteten Rückstand der Lösung wird dann die Reaktion ausgeführt.

Nach der erwähnten Methode wurden von 2 mg Digitoxin, welche 500 ccm Urin zugesetzt worden waren, 1,5 mg wieder gewonnen, also ca. 75 Proz.; ein besseres Resultat war in Anbetracht der schwierigen Analyse nicht zu erhalten. — Zuerst war nun festzustellen, ob und wie schnell das Digitoxin im Urin ausgeschieden werde.

Versuch 20. Kaninchen, 2000 g, bekommt 4 mg Digitoxin intravenös; $\frac{1}{2}$ Stunde später durch Verbluten getötet. Herz und Harn untersucht, beide negativ.

Versuch 21. Kaninchen, 2300 g, bekommt 3 mg intravenös. Nach 4 Stunden durch Verbluten getötet. Urin: schwache Reaktion, ca. 0,3 mg.

Nach diesen Versuchen zu schließen, wird jedenfalls das Digitoxin nicht schnell ausgeschieden, und haben wir einen Versuch mit längerer Dauer und subutaner Injektion angeschlossen.

Versuch 22. Kaninchen, 2200 g, erhält am 20. VI. 1 mg subkutan, am 21. VI. 1 mg subkutan, am 22. VI. 1,3 mg subkutan. Der über Chloroform bis zum 23. VI. aufgefangene Urin wird analysiert; wiedergefunden:

0,8 mg Digitoxin.

Es scheint demnach ein Teil des Digitoxins jedenfalls durch den Urin zur Ausscheidung gebracht zu werden, aber diese Ausscheidung geht offenbar langsam vor sich. Bei der großen Schwierigkeit der Urinanalyse war es aussichtslos, den Termin des Eintretens der Ausscheidung genau festzustellen, da es sich ja in diesem Falle nur um ganz geringe Mengen handeln konnte.

Dagegen war noch eine weitere Frage in Erwägung zu ziehen; nach den Untersuchungen von Faust¹⁾ und Cloetta²⁾ bei chronischer Morphin-Vergiftung wird das Morphin im Organismus zerstört, was bei der akuten Vergiftung nicht der Fall ist. Es lag nahe, das Digitoxin auch in dieser Hinsicht zu kontrollieren. Es stand uns ein Kaninchen zur Verfügung, das seit 3 Monaten mit Digitoxin behandelt wurde, indem es jeden Tag, anfänglich 0,2 mg und zuletzt 0,6 subkutan erhalten hatte. Mit diesem Tier wurde ein dem obigen analoger Versuch ausgeführt.

Versuch 23. Das vorbehandelte Tier erhält am 27. VI. 1 mg subkutan, am 28. VI. 1,2 mg, am 29. VI. 1,5 mg Digitoxin. Der Urin, wie oben, bis zum 30. VI. aufgefangen, ergibt 1 mg Digitoxin. Es scheint also bei der chronischen Vergiftung keine wesentliche Vermehrung der Zerstörung aufzutreten.

Wir haben auch versucht, eine neue Form der Digitoxintherapie in den Kreis unserer Untersuchungen einzubeziehen: die intravenöse Injektion.

Bis vor kurzem hat man sich vor dieser Anwendungsform gescheut, und es war diese Zurückhaltung auch gerechtfertigt durch die Art der Präparate, da ihre intravenöse Injektion zu gewagt erscheinen mußte. Es ist deshalb ein bleibendes Verdienst von Kottmann³⁾ gewesen, als erster diesen Schritt gewagt zu haben unter Anwendung des Digalens. Daß gerade bei Digitalis, mit ihrem langen Latenzstadium, die direkte Einverleibung einen besonderen Wert hat, liegt auf der Hand und haben die zahlreichen Nachprüfungen der Kottmannschen Versuche die Momentanwirkung auch allseitig bestätigt; uns interessieren hier hauptsächlich die Dosierungsverhältnisse bei dieser Einverleibung. Im allgemeinen ist die intravenöse Dosis kleiner als die per os oder subkutan gereichte und so hat auch Kottmann anfänglich nur mit ganz kleinen Dosen von 0,3 mg operiert, aber nichts dabei erzielt, bis er die Dosen über 1 mg steigerte und sogar bis auf 4,5 mg pro dosi ging. Daß bei so hohen Dosen keine Vergiftungserscheinungen auftraten, ist gewiß in hohem Grade befremdlich, wenn man bedenkt, daß bei der subkutanen Injektion eine Dosis von 0,3 mg bereits genügt, um den therapeutischen Effekt zu erzielen. Zur Klärung dieser aus dem allgemeinen Rahmen fallenden Tatsache haben wir in einer

1) Faust, dieses Archiv, Bd. 44.

2) Cloetta, " " " " " 50.

3) Kottmann, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 56.

Reihe von Experimenten das Verhalten des Digitoxins bei intravenöser Injektion verfolgt und sind dabei, unter Herbeiziehung der früher erhaltenen Resultate zu einer befriedigenden Erklärung gelangt.

Versuch 24. Kaninchen 2650 g, erhält 5 mg Digitoxin intravenös. Nach 20 Minuten wird die Atmung aussetzend, ab und zu Krämpfe, Puls unregelmäßig; das Tier wird verblutet und die verschiedenen Organe, sowie das Blut sofort analysiert. Wiedergefunden:

Herz = nichts
 Blut = ca. 1 mg
 Leber = 0,5 mg
 Harn = nichts
 Hirn = nichts.

Versuch 25. Kaninchen 2500 g, bekommt langsam 5 mg Digitoxin intravenös; 30 Minuten nach der Injektion ist der Puls von 280 auf 150 gesunken, nach weiteren 30 Minuten auf 110, sehr unregelmäßig, schwach, Atmung aussetzend; Tier verblutet und die verschiedenen Gewebe analysiert.

Wiedergefunden:

Herz = nichts
 Blut = Spuren
 Leber = 0,8 mg
 Harn = 0,4 mg.

Versuch 26. Hund von 10 k bekommt langsam 7 mg Digitoxin intravenös; 15 Minuten später verblutet.

Im Herzen kein Digitoxin
 im Blut = 1,5 mg.

Versuch 27. Hund von 8 Kilo bekommt 6 mg Digitox. intravenös; 20 Minuten später Selbstausspülung mit Kochsalzlösung. Die ganze Blutmenge wird analysiert.

Wiedergefunden = 3 mg
 Herz = nichts.

Versuch 28. Hund von 7 k erhält 5 mg intravenös; 1 Stunde 20 Minuten nachher verblutet, mit gleichzeitiger Ausspülung, Blut in oxalsaurem Ammon aufgefangen, ergibt 3 mg

Herz = nichts
 Leber = 0,8 mg.

In diesen Versuchen fällt vor allem auf, daß im Herzen kein Digitoxin gefunden wird, trotzdem die Vergiftung sich stellenweise zu einer fast letalen ausgebildet hatte; es stimmt dies vollkommen mit unseren früheren Ergebnissen.

Wenn wir uns nun die Frage vorlegen, weshalb bei der intravenösen Injektion viel größere Dosen genommen werden können und auch müssen, so kann man ungefähr folgenden Erwägungen Raum geben:

Nach unseren Befunden besitzt das Herz eine deutliche, aber nur langsam in Aktion tretende Fixierungsfähigkeit für das Digitoxin und scheint diese Fähigkeit offenbar mit der Leber zu teilen. Es verschwindet dementsprechend auch das Gift nicht so schnell aus dem Blute wie das z. B. bei Morphin der Fall ist. Daß meist kleine Mengen Digitoxin in der Leber gefunden werden, will nicht etwa sagen, daß die Leber eine größere Anziehungskraft für Digitoxin besitzt, sondern es erklärt sich das einfach aus der größeren Masse dieses Organes, die ja die des Herzens um das vielfache übertrifft. Wenn nun aber die charakteristischen Erscheinungen sich doch in der Hauptsache nur am Herzen abspielen, so muß zur Erklärung hierfür der Begriff der höheren Giftempfindlichkeit eingeschaltet werden. Wenn wir einem Menschen Digitalis intern geben, so findet zunächst sicher eine langsame Resorption statt; es treten kleinere Mengen Digitoxin während längerer Zeit sukzessive ins Blut über und werden von dort aus auch wieder langsam an die Organe, speziell Herz und Leber, abgegeben. Es findet wohl eine Einwirkung auf das giftempfindliche Herz statt, aber diese ist zunächst zu gering, um eine meßbare Funktionsänderung zu bedingen. Erst wenn auf diese Weise Reiz um Reiz langsam einwirkt, kann es nach und nach zu einer stärkeren Funktionsänderung kommen, wobei offenbar nicht die Ansammlung möglichst großer Mengen des Giftes im Herzen in erster Linie das maßgebende ist, sondern die Summation dieser Reize, was wir daraus schließen dürfen, daß die schwersten Vergiftungen bestehen können, ohne daß es gelingt Digitoxin, im Herzen nachzuweisen. Das Gift wird nach einiger Zeit, vielleicht primär aus dem Blut zum Teil, oder sekundär erst wieder aus den Organen — insofern es nicht zerstört worden — durch die Nieren zur Ausscheidung gebracht. Geben wir nun eine gewöhnliche kleine Dosis intravenös, so ist die Reizwirkung zu schwach um sofort einen Erfolg auszulösen, die Reizfolgen aber zu kurz, da das Gift auch in anderen Organen fixiert wird und dann bald wieder seine Ausscheidung beginnt. Wir müssen daher, um nennenswerte Erfolge zu erzielen, zu Dosen greifen, durch welche das Herz einen Reiz erleidet, der in Parallele gesetzt werden kann mit der Summe der sich stetig wiederholenden Einwirkungen. In dieser Hinsicht dürfte die Erklärung keine besonderen Schwierig-

keiten machen, mehr dagegen der Umstand, daß nachträglich in den Kottmannschen Versuchen nicht eine starke Vertiefung der Wirkung am Herzen eingetreten ist. Aber auch hier muß eben die erwähnte Auffassung herangezogen werden, daß die Summation der Reize, wie sie die langsame Resorption ermöglicht, quantitativ eine ganz andere Wirkung ausübt, als auch ein viel intensiverer, aber nur kurze Zeit andauernder Reiz; man könnte hierbei auf die Verhältnisse bei der Bleikolik hinweisen. Das auf seiner Passage durch das Herz nicht fixierte Digitoxin (was wohl entsprechend der langsamen Fixierung der größte Teil sein dürfte), wird dann voraussichtlich von der Leber und vielleicht noch anderen Organen gefesselt und entgeht damit der vertiefenden Wirkung auf das Herz. Nebenbei müssen wir auch noch daran erinnern, daß die Ausscheidung bei der Injektion viel rascher vor sich gehen wird und wohl schon nach längstens 24 Stunden beendet ist. Konform dem oben Stehenden ergibt sich, daß aller Wahrscheinlichkeit nach eine gewisse indifferente Zone besteht, innerhalb welcher eine Änderung der Dosis bei der intravenösen Injektion keine wesentlichen Änderungen der Wirkung bedingen würde, diese Zone dürfte sich von 1—3,5 mg erstrecken; unterhalb dieser Grenze ist die kurz dauernde Reizwirkung zu schwach, als daß sie mit langen wiederholten Minimalen sich punkto Wirkung messen könnte; oberhalb 3,5 mg muß man doch riskieren, den Reizgrad zu erreichen, wo es zu einer direkten Schädigung des Organes kommen könnte. Es hätte dies zur praktischen Konsequenz, daß es meist keinen Zweck hat, mehr wie 2 mg zu injizieren.

Bei den Versuchen zur Klärung der kumulativen Wirkung wurde anfangs auch die Möglichkeit genannt, daß durch Abbauprodukte eine verlängerte Wirkung hervorgerufen werden könnte. Es würde sich dabei unseres Erachtens hauptsächlich um die zentralen Erregungssymptome handeln, die sich durch Erbrechen, starke Vagusreizung, Reizerscheinungen am Optikus äußern. Von den Zersetzungsprodukten hat Schmiedeberg ¹⁾ das Toxiresin erhalten beim Kochen mit Mineralsäuren, Kiliani ²⁾ einen kristallinischen Körper, das Digitoxigenin, über dessen Wirkungen nichts bekannt ist, während Schmiedeberg das Toxiresin als ein Konvulsivgift bezeichnet.

Wir haben durch langandauernde Einwirkung von HCl auf konzentrierte alkoholische Lösung in der Kälte ebenfalls die Zer-

1) Schmiedeberg, dieses Archiv, Bd. 3.

2) Kiliani, Arch. d. Pharmacie. Bd. 233. 1895.

setzung versucht; bei Wasserzusatz entsteht dann sofort eine stärkere Trübung und scheiden sich harzige Flocken aus, die mit Äther ausgeschüttelt werden können. Die mit Wasser gewaschenen Ätherauszüge zur Trockne eingedampft, ergeben einen gelben Rückstand, der in Wasser unlöslich, sehr leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Äther ist. Wird die alkoholische Lösung mit Wasser versetzt und zur Trockne eingedampft, so hinterbleibt die Substanz in perlmutterartig glänzenden Schuppen. Bei Anwendung der Kellerschen Reaktion entsteht ein dem Digitalinum verum sehr ähnlicher roter Ring. Wir haben mit dieser Substanz Versuche ausgeführt und nach Einsicht der Arbeit von Perrier¹⁾ könnten wir keine bessere Beschreibung unserer Resultate geben, als wie sie in der Perrierschen Mitteilung niedergelegt ist. Speziell der Opisthotonus war auch uns bei der Wirkung ganz besonders aufgefallen und es zeigte sich auch dieselbe Wirkungsintensität des Präparates, indem die Dosen von $\frac{1}{2}$ mg an sich als wirksam sich erwiesen.

Wenn wir uns nun fragen, ob ein solches Zersetzungsprodukt die kumulative Wirkung begünstigen könnte, so ist dies bei der deutlichen Zentralwirkung nicht so ganz ausgeschlossen, aber doch für die gewöhnlichen Fälle nicht sehr wahrscheinlich, weil ja im ganzen wenig Digitoxin gespalten wird, dagegen wäre die Möglichkeit offen zu lassen, daß in den Digitalisblättern unter Umständen sich durch besondere Prozesse Spaltungen vollziehen könnten, die zur Bildung solcher Substanzen Veranlassung geben können, womit dann abnorme resp. sog. Kumulativwirkungen ausgelöst werden könnten.

Wird die Substanz länger mit HCl erhitzt, so entsteht ein schöner grüner Farbstoff, der sich sehr leicht in Äther löst und aus seiner Lösung mit Petroläther gefällt werden kann; in Dosen von 5 mg ist er für Frösche ungiftig.

Aus den umfangreichen Versuchen ersehen wir, daß die Verhältnisse des Digitoxins im Körper nicht so einfach liegen, wie es vielleicht zu erwarten gewesen. Immerhin hoffen wir doch, einen etwas klareren Einblick in den chemischen Mechanismus der Wirkungen gewonnen zu haben; auch die scheinbaren Widersprüche bei der intravenösen Injektion haben eine annehmbare Erklärung gefunden; nicht völlig klar gelegt sind die Ursachen der Kumulation. Wir haben allerdings in den Versuchen No. 13 und 14 einen deutlichen Beweis, daß nach und nach eine Anhäufung des Digitoxins

1) Perrier, dieses Archiv, Bd. 4.

im Herzen zustande kommen kann, aber es geht merkwürdigerweise die Schwere der Vergiftung nicht genau parallel mit der Anhäufung, indem mehrfach Tiere an größeren Dosen starben und doch nichts im Herzen zu finden war, während gerade im zitierten Falle die Tiere noch lebten. — Es ist ferner auch in Betracht zu ziehen, daß zu der Zeit, wo das Digitoxin sich im Herzen in deutlicher Menge anzusammeln beginnt, auch die Ausscheidung desselben ihren Anfang nimmt und man eine weitere Anhäufung daher nicht zu erwarten braucht. Ein die Kumulierung begünstigender Umstand ist wohl in der schweren Zerstörbarkeit des Giftes im Tierkörper zu erblicken, die eben doch die Möglichkeit der Einwirkung bis zur definitiven Elimination gestattet.

Wir hoffen indessen auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen und durch weitere Untersuchungen doch noch zu einer besseren Klärung in der Frage der Kumulation zu gelangen.