V.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der deutschen
Universität in Prag.

Ueber das Verhalten der Anspruchsfähigkeit des unter Digitaliseinfluss stehenden Säugethierherzens.

Von

Dr. D. Pletnew

Assistent der medicinischen Poliklinik in Moskau.

(Hierzu Tafel X—XII.)

Einleitung.

Das Ansehen, welches unter den Arzneimitteln die Digitalis besitzt, gründet sich auf ihre herztärende und diuretische Wirkung. Zahlreiche experimentelle Arbeiten haben sich mit der genauen Analyse der Digitaliswirkung beschäftigt, und es besteht eine grosse Digitalisliteratur, über welche man sich in den Arbeiten von Böhm (1), Schmiedeberg (2), Cushny (3), Braun und Mager (4), sowie Gottlieb und Magnus (5) orientiren kann.

Auf Grund der bis jetzt vorliegenden Untersuchungen kann man es für bewiesen ansehen, dass die Wirkung der Digitalis in nicht toxischen, sondern therapeutischen Dosen auf den Organismus des Warmblüters und so auch auf den des Menschen aus folgenden Elementen besteht:

1. Verminderung der Herzschlagzahl in Folge centraler Erregung der herzhemmenden Vagusfasern (Traube [6], Ackermann [7], Cushny [3]).

2. Blutdrucksteigerung im arteriellen Gefässsystem, welche zu Stande kommt

- a) durch directe Verstärkung der Herzthätigkeit (Williams [8], François-Frank [9], Cushny [3], Bock [10], Gottlieb und Magnus [5]),

- b) durch die Gefässcontraction (Lauder-Brunton s. Tunnicliffe [11], Fr. Pick [12], Gottlieb und Magnus [5]).

In diesem Jahre hat K. Brandenburg in mehreren Publicationen über eine von ihm augenscheinlich für besonders wichtig gehaltene Digitaliswirkung berichtet. Am ausführlichsten ist seine Darstellung in

der Zeitschrift für klinische Medicin (13), in welcher er „Ueber die Eigenschaft des Digitalin, in nicht tödtlicher Gabe die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels für künstliche Reize vorübergehend zu vermindern“ Mittheilung machte.

An curarisirten Fröschen bestimmte er unter Verwendung der Suspensionsmethode das Minimum der Anspruchsfähigkeit des Ventrikels und Sinus für Oeffnungsinductionsschläge. Hierauf vergiftete er den Frosch mit einer „therapeutischen“ Dosis ($2\frac{1}{2}$ —3 mg) Digitalini puri pulver. Merck durch subcutane Einspritzung und stellte nach der Vergiftung wiederum das Minimum der Anspruchsfähigkeit fest. Hierbei fand er, dass bei dieser Dosirung das Digitalin die Anspruchsfähigkeit des Herzens für künstliche Reize während ein bis zwei Tage abstumpft, diese Abstumpfung langsam wieder verschwindet, und dass nach zwei bis drei Tagen das Herz seine ursprüngliche Reizschwelle nahezu wieder erreicht.

Ohne die zur Kritik herausfordernde Arbeit Brandenburg's hier ausführlich zu besprechen, sei nur hervorgehoben, dass er seine sehr bestimmt ausgesprochenen Ergebnisse ohne Weiteres auf das menschliche Herz bzw. Säugethierherz übertrug.

Ich habe nun auf Vorschlag von Prof. H. E. Hering unter seiner Leitung eine grössere Untersuchungsreihe vorgenommen, um festzustellen, ob das Digitalin in „therapeutischer“ Dosis die Anspruchsfähigkeit des Säugethierherzens herabsetzt.

Untersuchungsmethode.

Es wurden an Kaninchen drei Serien von Experimenten gemacht.

In der ersten wurde an curarisirten und künstlich ventilirten Thieren das Herz nach der Methode von H. E. Hering (14) isolirt und zwei Herzabtheilungen (der rechte Vorhof und der rechte Ventrikel) nach der von Knoll (15) angegebenen Suspensionsmethode verzeichnet. Da das Digitalin beim Säugethier ausser dem Herzmuskel auch das Nervensystem beeinflusst, so war es wichtig, zu prüfen, wie die Erscheinungen am ganzen Thiere ablaufen.

Deshalb wurde eine zweite Versuchsreihe gemacht. Dem noch unvergifteten Thiere wurde der Thorax vorsichtig, damit die Pleurae nicht geschädigt werden, geöffnet, dann das Pericard gespalten und in das Herz resp. in den Ventrikel kleine Häkchen-Elektroden vorsichtig eingehakt. Die Pulse wurden mit dem Gummimannometer von Hürthle, das mit der Art. carotis sinistra verbunden war, verzeichnet. Digitalinum pur. pulver. Merck wurde in wässriger Lösung verschiedener Stärke (von 0,1 pCt. bis 0,5 pCt.) in der ersten Reihe der Versuche in die Art. subclavia dextra, in der zweiten Reihe in die Ven. jugular. externa injicirt.

Es ist selbstverständlich, dass bei beiden angewendeten Methoden die Digitaliswirkung verhältnissmässig rasch zu Stande kommt. Um sie auch allmäliger in Erscheinung treten zu lassen, wurde in einer dritten Versuchsreihe einigen Kaninchen mehrere Tage hindurch Digitalin subcutan zugeführt und, nachdem eine deutliche, wenn auch nur leichte Intoxication (bemerkbar an dem Seltenwerden des Herzschlages und der Accentuirung der Töne) eingetreten war, die Anspruchsfähigkeit des Herzens wie in der zweiten Versuchsreihe untersucht. Die Anspruchsfähigkeit des Herzens wurde in allen Versuchsreihen mittelst Einzelinductionsschlägen des du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates geprüft, welcher mit zwei Daniell'schen Elementen verbunden war. In der ersten und zweiten Versuchsreihe wurde vor und

nach der Vergiftung, in der dritten Versuchsreihe nach der leichten Intoxication festgestellt, bei welchem Rollenabstand sich eben noch Extrasystolen auslösen liessen.

I. Versuchsreihe.

Versuch XIV. (2. Juli 1904 [siehe Fig. 1—5].) Kaninchen curarisirt (1 cem einer 2proc. Curarelösung). Künstliche Ventilation. Isolirter Herz-Lungen-Coronarkreislauf nach H. E. Hering. Suspendirt rechter Ventrikel und rechter Vorhof. Linke Carotis mit Tonometer von Hürthle verbunden. Injectionen einer 0,5proc. Digitalislösung in die rechte Art. subclavia.

9 Uhr 40 Min.		5 Theilstriche
9 " 42 "		5 "
9 " 44 "		5 "
9 " 46 "		5 "
9 " 48 "		5 "
9 " 52 "		5 "

im ganzen 30 Theilstriche

= 2 cem 0,5proc. Lösung oder 0,01 g Digitalini puri.

Das Maximum der Anspruchsfähigkeit für einzelne Inductionsschläge vor der Vergiftung war bei RA $14\frac{1}{2}$ (Fig. 1); RA 15 blieb ohne Wirkung. Gleich nach der ersten Injection (dasselbe wiederholt sich auch bei den nächsten Injectionen) trat eine rasch vorübergehende Verkleinerung der Ausschläge auf, welche schon nach einigen Secunden wieder grösser wurden. Mit Vergrößerung der Contractionen wuchs auch die Anspruchsfähigkeit für Reize auf 15 RA um 9 Uhr 43,

" $15\frac{1}{2}$ RA " 9 " 45,

" 16 RA " 9 " 47. (Fig. 2.)

Die Vergrößerung dieser beiden Eigenschaften ist am ausgesprochensten in der Zeit von 9 Uhr 47 Min. bis 9 Uhr 52 Min. Um 9 Uhr 52 Min. erfolgte die letzte Injection; nach derselben (Fig. 3 u. 4) nahm die Höhe der Contractionen rasch ab, ebenso die Anspruchsfähigkeit. Um 9 Uhr 58 Min. war das Herz noch bei Rollenabstand 13 anspruchsfähig (Fig. 5). Sehr bald — einige Secunden nach 9 Uhr 58 Min. — begann am Ventrikel ein Wogen. Nach Aufhören des Wogens kam es zu einem Alternans, später zum Ausfall von Ventrikelsystolen: es trat ein „toxisches“ Stadium ein.

Versuch XV. (2. Juli 1904. 2. Thier [siehe Fig. 6—10].) Versuchs-anordnung genau wie vorher.

Digitalininjectionen 0,5proc. Lösung.

11 Uhr 35 Min.		5 Theilstriche
11 " 37 "		5 "
11 " 38 "		5 "
11 " 39 "		5 "

20 Theilstriche

= $1\frac{1}{3}$ cem 0,5proc. Digitalislösung, d. i. 0,0067 g.

Die grösste Anspruchsfähigkeit des nicht vergifteten Herzens war bei RA 17 (Fig. 6). Nach der ersten Digitalininjection wurden die Ausschläge etwas grösser, nach der zweiten wuchsen sie noch ein wenig; auch die

Anspruchsfähigkeit stieg und zwar auf RA $17\frac{1}{2}$ (Fig. 7); die dritte Injection bewirkte keine wesentlichen Veränderungen, weder in der Contractilität, noch in der Anspruchsfähigkeit.

Weniger als 1 Minute nach der vierten Injection wurden jedoch die Contractionen kleiner und die Anspruchsfähigkeit für Reize verkleinerte sich. RA $17\frac{1}{2}$ (Fig. 8) und 16 wirkte nicht, erst bei RA 15 war um 11 Uhr 41 Min. eine Wirkung zu sehen (Fig. 9). Nach $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Minuten wirkte schon RA 15 nicht mehr und zwischen 11 Uhr 42 Min. und 11 Uhr 44 Min. nur RA 9 (Fig. 10); die Contractionen verkleinerten sich weiter, die Herzperioden wurden länger. RA 9 wirkte bis 11 Uhr 47 Min., zu welcher Zeit spontane Irregularitäten eintraten, die Contractionen immer flacher wurden — mit anderen Worten, das Herz sich im toxischen Stadium der Digitalinvergiftung befand.

Versuch XVI. (2. Juli 1904, Nachmittag) (s. Fig. 11—17). Versuchsanordnung genau wie vorher. Digitalininjectionen (0,5 proc. Lösung).

3 Uhr 40 Min. 5 Theilstriche

3 " 45 " 5 "

3 " 50 " 5 "

15 Theilstriche

= 1 cem = 0,005 Digitalini puri.

Der grösste RA, bei welchem vor der Vergiftung noch eine Wirkung zu bekommen war, betrug $12\frac{1}{2}$ (Fig. 11). 1 Minute nach der ersten Injection wurden die Contractionen etwas grösser, ebenso stieg die Anspruchsfähigkeit für Reize auf $13\frac{1}{4}$ (Fig. 13) und erreichte ihr Maximum um 3 Uhr 49 Min. mit 14 RA (Fig. 14). 5 Minuten nach der letzten Injection sank allmählich die Contractilität bei bleibender Anspruchsfähigkeit RA 14; aber die Herzperioden verlängerten sich und um 4 Uhr traten spontane Unregelmässigkeiten auf (Fig. 15, 16, 17).

Auf Grund dieser Experimente kann man den Einfluss des Digitalins auf das nach H. E. Hering isolirte Säugethierherz in folgender Weise zusammenfassend darstellen.

Gewöhnlich schon nach der ersten Injection trat nach rasch verlaufender Verkleinerung der Contractionen eine Periode verstärkter Herzcontractionen auf. Mit deren Verstärkung wuchs auch die Anspruchsfähigkeit für Reize. Neue Injectionen wirkten noch verstärkend auf die Contractilität und Anspruchsfähigkeit für Reize bis zu einem gewissen Grad. Weitere Injectionen (so lange sie für das betreffende Herz nur noch nicht toxisch wirkten) brachten keine wesentliche Veränderung der Herzeigenschaften mit sich — das Maximum der Steigerung der Contractilität und Anspruchsfähigkeit war erreicht.

Wenn aber die weiter eingeführte Dosis Digitalin für das betreffende Herz „toxisch“ war, erniedrigte sich — in manchen Fällen rasch, in manchen allmählich — die Contractilität und die Anspruchsfähigkeit für Reize; nicht immer streng parallel. Manchmal erniedrigte sich früher die Contractilität, manchmal die Anspruchsfähigkeit für Reize, und mit immer wachsenden Herzperioden stellte sich das „toxische“ Stadium der Digitalinwirkung (Irregularität, Wogen etc.) ein.

Es sind nur drei Versuche angeführt. In den übrigen elf waren die Erscheinungen analog. Es bestanden nur Unterschiede im zeitlichen Verlaufe der Erscheinung, bis das Stadium ausgesprochener Vergiftung kam. Die Länge der Periode, in der eine Veränderung der Contractilität und Anspruchsfähigkeit klar hervortritt, bevor das „toxische“ Stadium kam, scheint von der Stärke der gebrauchten Digitalinlösung, von der Zeit, innerhalb welcher das Digitalin injiziert wird, abzuhängen und wahrscheinlich spielt auch die Individualität verschiedener Thiere eine gewisse Rolle dabei.

Es ist auch vorgekommen (Vers. IX, 28. Juni 1904, XII, 1. Juli 1904), dass die Anspruchsfähigkeit für Reize bei Wirkung „therapeutischer“ Dosen sich nicht merkbar änderte, aber in **keinem** Falle ist es uns gelungen, eine Veränderung der Anspruchsfähigkeit für Reize vor der Periode der vollständigen Vergiftung im Brandenburg'schen Sinne zu bekommen.

Es war noch die Frage zu beantworten, ob in den Fällen, in denen der Versuch lange Zeit in Anspruch nahm, die Abkühlung des Herzens eine gewisse Rolle spiele.

Zur Entscheidung dieser Frage wurden zweierlei Controllversuche gemacht.

1. Der Versuch wurde so eingerichtet, dass die U-Canüle vom Herz-Lungen-Coronar-Kreislauf in ein Wasserbad tauchte und das Wasser im Bade während der Dauer des Experiments zwischen $39\frac{1}{2}$ — 41° gehalten wurde, sodass die Blutwärme nicht abnahm. Das Erwärmen des Blutes in der U-Canüle hatte keinen wesentlichen Einfluss auf den Ablauf des Versuches.

2. wurde die Anspruchsfähigkeit für Reize an Kaninchen mit H. E. Hering's Herz-Lungen-Coronar-Kreislauf ohne jede Zufuhr von Digitalin geprüft. Der Versuch dauerte von 5 Uhr bis 8 Uhr 15 Min. Abends. Beim Beginn des Versuches wurde das Maximum der Anspruchsfähigkeit bei RA 13 erhalten, um 5 Uhr 52 Min. erniedrigte sie sich auf $12\frac{1}{4}$ und auf dieser Höhe blieb sie bis 7 Uhr 2 Min. Gegen 7 Uhr 58 Min. wirkte RA $11\frac{3}{4}$, um 8 Uhr 15 Min. — RA $10\frac{1}{2}$. Mit der Verminderung der Anspruchsfähigkeit wurden auch die Ausschläge des Herzens kleiner, die Contractilität also geringer und die Herzperioden verlängerten sich.

Weiter wurde der Versuch nicht fortgesetzt, weil es für uns keinen Zweck mehr hatte. Dieser Versuch zeigt uns, dass in einem etwa $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden lang dauernden Experimente (dies war etwa die Durchschnittsdauer unserer Experimente) die Abkühlung des Herzens zwar eine gewisse, aber nur geringe Rolle spielt, indem die Contractilität und die Anspruchsfähigkeit sich dadurch etwas vermindert und die Dauer der Herzperiode sich etwas vergrößert.

II. Versuchsreihe.

Da die in allen Versuchen dieser Reihe erhaltenen Resultate ganz übereinstimmend waren, werde ich als Beispiel nur einen Versuch anführen.

Versuch XIX (5. Juli 1904 [siehe Fig. 18—20]). Kaninchen, Gewicht 2400. Vor den in die Vena jugularis erfolgten Digitalininjectionen reagierte der Ventrikel bei Rollenabstand $16\frac{1}{2}$ (Fig. 18) und 17. Die Zahl der

Herzschläge betrug 24 in 5 Sec. Dem Kaninchen wurden in dem Zeitraum von 9 Uhr 26 Min. bis 10 Uhr 40 Min. 115 Theilstriche einer Spritze von 2 ccm Gehalt, die in 30 Theilstriche getheilt ist, also jeder Theilstrich $\equiv \frac{2}{30}$ ccm eingeführt. Die angewendete Digitalinlösung war 0,5 pCt.

Die Zeitfolge der Injectionen war folgende:

9 Uhr 26 Min.	. . .	15 Theilstriche
9 " 29 "	. . .	10 "
9 " 32 "	. . .	15 "
9 " 34 "	. . .	10 "
10 " 27 "	. . .	15 "
10 " 29 "	. . .	10 "
10 " 34 "	. . .	20 "
10 " 40 "	. . .	20 "

im ganzen 115 Theilstriche

0,5 proc. wässriger Lösung Digitalin, oder $7\frac{2}{3}$ ccm, welche 0,038 g Digitalini puri enthalten.

Schon nach der ersten Injection wurde die Herzschlagzahl etwas vermindert, und die Anspruchsfähigkeit für Reize stieg auf RA 18: Am ausgesprochensten waren die Erscheinungen zwischen 9 Uhr 37 Min. und 9 Uhr 56 Min., nachdem dem Kaninchen 50 Theilstriche oder ca. 0,02 g Digitalini puri injicirt worden waren. Die Zahl der Herzschläge verminderte sich auf 18 in 5 Sec., jeder Pulsschlag wurde kräftiger und die Anspruchsfähigkeit für Reize erhöhte sich auf $18\frac{1}{2}$ bis 19 (Fig. 19).

Von 10 Uhr 18 Min. werden die Pulsschläge etwas kleiner und zahlreicher, 21 in 5 Sec., die Anspruchsfähigkeit für Reize erniedrigte sich auf 18 bis $17\frac{1}{2}$ (Fig. 20).

Nach den weiteren Injectionen erfolgten keine wesentlichen Veränderungen; erst nach der letzten Injection traten in kurzer Zeit spontane Unregelmässigkeiten ein, die Pulsschläge wurden immer schwächer und es kam zu dem bekannten Bilde der Digitalisintoxication. Die in diesem Stadium vorkommenden Veränderungen der Contractilität und Anspruchsfähigkeit für Reize kommen hier nicht in Betracht, weil es sich schon nicht mehr um „therapeutische“ Dosen handelte, denn uns interessiren hier nur jene Veränderungen, welche mit „therapeutischen“ Dosen in Zusammenhang stehen.

Es muss noch hinzugefügt werden, dass in allen Versuchen, die nach der oben beschriebenen Methode gemacht waren, sowie in den übrigen Versuchen, es gewöhnlich gleich nach der Injection des Digitalin zu einer rasch vorübergehenden Drucksenkung, Verkleinerung und Vermehrung der Herzschläge kam. Sehr bald (nach einigen Secunden) gingen diese Erscheinungen vorbei, und an ihre Stelle trat die gewöhnliche Digitalinwirkung.

Die Resultate der Versuche dieser Reihe sind also folgende:

Das in die Vena jugularis injicirte Digitalin bewirkt nach rasch auftretender und rasch vorübergehender Schwächung der Herzaction (Verkleinerung und Vermehrung der Ausschläge mit Drucksenkung) Verlangsamung und Vergrösserung der Ausschläge, Erscheinungen, welche ihr Maximum nicht plötzlich, sondern allmählig erreichen.

Parallel mit den genannten Erscheinungen verändert sich auch die Anspruchsfähigkeit. Sie wächst mit Vergrößerung der Contractilität bis zu einem gewissen Grad. Wenn die „therapeutische“ Wirkung vorüber ist und eine leichte Intoxication beginnt (Beschleunigung, Verkleinerung der Ausschläge) erniedrigt sich die Contractilität und die Anspruchsfähigkeit.

Diese Erniedrigung der Anspruchsfähigkeit nimmt in dem weiteren Stadium intoxicationis rasch zu und man kann in diesem Stadium eine Extrasystole oft nur bei RA 6—8 gegen 16—18 in der Norm auslösen.

Anmerkung. Die vorübergehende Drucksenkung und Verkleinerung der Herzausschläge gleich der Digitalinjection hängt vielleicht mit der Contraction der Coronargefäße zusammen¹⁾, welche schon Hedbom (16), Braun und Mager (4), sowie Loeb (17) am isolirten Herzen beobachtet haben. Auch hier im Institute wurden diese Beobachtungen gemacht.

III. Versuchsreihe.

Die Kaninchen wurden einige Wochen vor der Prüfung der Anspruchsfähigkeit des Herzens mit mässigen Dosen Digitalin behandelt

Sobald eine Verlangsamung sich einstellte und die Herzausschläge sich verstärkten, wurden die Thiere zum Experiment verwendet und zwar war die Versuchsanordnung so, wie bei den Experimenten der zweiten Reihe.

Da die Ergebnisse der Versuche dieser III. Reihe mit einander übereinstimmen, führe ich als Beispiel nur das Protocoll des Versuches XXV 8. Juli 1904 an.

Kaninchen, Gewicht 2290 g. Digitalinjectionen vor dem Tage der Untersuchung.

Am 5. Juli 1 cem von 1 proc. Digitalinlösung Vormittags
und 1 cem Nachmittags = 2 cem

6. Juli $1\frac{1}{2}$ cem Vormittags und 1 „ „ = $2\frac{1}{2}$ „

7. „ $1\frac{1}{2}$ „ „ „ 1 „ „ = $2\frac{1}{2}$ „

8. „ 2 „ „ 9 Uhr = 2 „

9 cem Digitalinlösung (1 proc.) oder 0,09 Digitalini puri.

8. Juli Nachmittags um 4 Uhr. Zahl der Schläge vor Anfang der Operation: 14 in 5 Sec.

Nach Eröffnung des Thorax um 4 Uhr 14 Min. 27 Herzschläge in 5 Sek. Die Anspruchsfähigkeit für Reize lag in der Zeit von 4 Uhr 14 bis 4 Uhr 24 bei RA 11.

Digitalin 0,5 proc. Injectionen während des Versuches.

4 Uhr 24 Min. . . . 8 Theilstriche

4 „ 31 „ . . . 12 „

4 „ 33 „ . . . 8 „

4 „ 36 „ . . . 12 „

4 „ 40 „ . . . 12 „

4 „ 42 „ . . . 13 „

65 Theilstriche

1) Da bei Auftreten dieser Erscheinung die Kaninchen, welche sich sonst ganz ruhig verhielten, immer unruhig waren, und diese Unruhe vielleicht mit Schmerzen in Zusammenhang stand, lag die weitere Vermuthung nahe, dass wir es mit einem der Angina pectoris ähnlichen Symptomenbild zu thun hatten.

Digitalinlösung 0,5 = $4\frac{1}{3}$ cem oder ein klein wenig mehr als 0,02 Digitalini puri.

Gleich nach der ersten Injection 4 Uhr 24 Min. blieb die Anspruchsfähigkeit für Reize bei RA 11, 30 Sec. später wuchs sie auf RA 12, 28 Sec. später auf RA $12\frac{1}{2}$, um 4 Uhr 25 Min. Wirkung bei RA 13, 14, 15, Verlangsamung der Herzschläge 24 in 5 Sec., die Ausschläge vergrösserten sich. Alles das blieb bis 4 Uhr 40, wo die fünfte Injection gemacht wurde, nach welcher die Ausschläge sich noch vergrösserten, die Zahl der Herzschläge betrug 19 in 5 Sec., die Anspruchsfähigkeit lag bei RA 15 bis $15\frac{1}{2}$. Eine Minute nach der sechsten Injection verkleinerten sich die Ausschläge, die Anspruchsfähigkeit gegen Reize erniedrigte sich auf 14, es stellten sich Irregularitäten ein und es folgte das Bild vollständiger Digitalin-Vergiftung.

Die Ueberzeugung davon, dass das Kaninchen zur Zeit, als es aufgespannt wurde, nur mässig mit Digitalin vergiftet war, also „therapeutische“ Dosen bekommen hat, gewinnt man aus Folgendem:

1) Bei wiederholter Untersuchung wurde die Herzthätigkeit verlangsamt und verstärkt gefunden.

2) Neue wiederholte Digitalininjectionen im Laufe des Versuches selbst haben eine weitere Verstärkung und Verlangsamung der Herzthätigkeit hervorgerufen, was nicht der Fall wäre, wenn das Herz schon im „toxischen“ Stadium gewesen wäre.

Aus den Versuchen dieser Reihe ist zu ersehen, dass die Verlangsamung, Erhöhung der Contractilität und der Anspruchsfähigkeit gegen Reize im Einklange mit einander gestiegen und beim Eintreten der Intoxication auch alle drei gefallen sind.

Gesamtergebniss der drei Versuchsreihen.

Vergleicht man die Ergebnisse der Versuche aller drei Reihen mit einander, so sieht man, dass sie mit Bezug auf das Verhalten der Anspruchsfähigkeit des unter Digitalineinfluss stehenden Säugethierherzens mit einander in Uebereinstimmung sind. Im Allgemeinen ändert sich auch überall die Anspruchsfähigkeit und die Contractilität gleichsinnig. Am isolirten Herzen war bei nicht „toxischen“ Dosen keine Verlangsamung zu beobachten, weil die Vaguswirkung fehlte und die Anspruchsfähigkeit ist in diesen Versuchen vielleicht in geringerem Grad gestiegen, als in den Versuchen an Thieren mit intactem Nervensystem, eine Erscheinung, welche sich auch durch die fehlende Vaguswirkung erklären lässt.

Bei „therapeutischen“ (nicht toxischen) Dosen scheint die Hauptwirkung des Digitalin in der Wirkung auf das Nervensystem (Vagi, Vasomotorencentrum) zu liegen.

„Im Allgemeinen pflegt ein Gift, welches wie z. B. die Digitalis auf Nerven- und Muskelsubstanz wirkt, immer die Nervensubstanz früher d. h. schon bei kleineren Dosen zu erregen, als direct den Muskel. (H. E. Hering [18]).

Durch diese Versuche wird auch die Meinung, dass die dem Herzmuskel zugeschriebenen Eigenschaften in gegenseitiger Abhängigkeit stehen,

**Tabelle über die Wirksamkeit der von Brandenburg für
Esculenten angegebenen „therapeutischen“ Dosen von Digitalin.**

No.	Gewicht in g	I. Injection					II. Injection					III. Injection					Ausgang
		Datum	Stunde	Stärke der Lösung in pCt.	Inje. Menge i. Theilstr. einer Pravazspritze		Datum	Stunde	Stärke der Lösung in pCt.	Inje. Menge i. Theilstr. einer Pravazspritze		Datum	Stunde	Stärke der Lösung in pCt.	Inje. Menge i. Theilstr. einer Pravazspritze		
1	55	7. 7.	10 h 58'	0,5	7,5		8. 7.	9 h 40'	1	3		—	—	—	—	—	totd
2	84	7. 7.	4 h 3'	0,5	7,5		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
3	70	8. 7.	10 h 15'	1	3		12. 7.	10 h 15'	1	3		—	—	—	—	—	"
4	86	8. 7.	10 h 26'	1	3		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
5	73	8. 7.	10 h 31'	1	2,5		12. 7.	10 h 12'	1	3		15. 7.	11 h 44'	1	3		"
6	65	8. 7.	12 h 0'	1	2,5		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
7	66	8. 7.	12 h 02'	1	3		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
8	106	9. 7.	11 h 07'	1	3		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
9	134	9. 7.	11 h 12'	1	3		12. 7.	10 h 07'	1	3		15. 7.	11 h 46'	1	3		lebt
10	118	9. 7.	11 h 15'	1	3		12. 7.	10 h 10'	1	3		15. 7.	11 h 50'	1	3		"
11	98	12. 7.	11 h 15'	1	3		—	—	—	—		—	—	—	—	—	totd
12	50	12. 7.	11 h 17'	1	2,5		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
13	55	12. 7.	11 h 18'	1	2,5		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
14	59	12. 7.	11 h 19'	1	2,5		15. 7.	11 h 40'	1	3		—	—	—	—	—	lebt
15	49	13. 7.	9 h 40'	1	2,5		—	—	—	—		—	—	—	—	—	totd
16	50	13. 7.	9 h 42'	1	2,5		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
17	69	13. 7.	9 h 45'	1	3		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
18	50	13. 7.	9 h 47'	1	3		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
19	72	13. 7.	3 h 38'	1	3		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
20	52	13. 7.	3 h 40'	1	3		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
21	61	13. 7.	3 h 42'	1	3		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
22	52	13. 7.	3 h 45'	1	3		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
23	48	13. 7.	3 h 46'	1	2,5		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
24	57	13. 7.	3 h 48'	1	2,5		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
25	57	14. 7.	9 h 22'	1	2,5		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"
26	55	14. 7.	9 h 23'	1	2,5		—	—	—	—		—	—	—	—	—	"

bestätigt. Bei Application des Digitalins ändern sich die Eigenschaften im gleichen Sinne; es ändert sich die Reactionsfähigkeit des Herzmuskels, welchen Ausdruck H. E. Hering (19) als eine Bezeichnung für das Tertium comparationis der Reizbarkeit, Contractilität und des Leitungsvermögens des Herzmuskels gebraucht, und zwar steigern therapeutische Dosen die Reactionsfähigkeit.

Was die Abstumpfung der Reizbarkeit anbetrifft, so haben wir sie nur im „toxischen“ Stadium gesehen zu einer Zeit, zu welcher die Contractionen kleiner wurden und das Herz spontan in verschiedene Unregelmässigkeiten verfiel, was mit den von Straub (20) an Froschherzen gemachten Beobachtungen übereinstimmt.

Da unsere Arbeit in vollem Widerspruche mit Brandenburg's an Fröschen gewonnenen Ergebnissen steht, hat es uns interessirt, wie sich die Frösche gegen die von Brandenburg angegebenen „therapeutischen“ Dosen verhalten. Wir haben die Frösche nicht curarisirt, damit die unmittelbare Wirkung des Digitalins sich durch Curare nicht maskire, denn

in Brandenburg's Versuchen konnte die Bewegungslosigkeit der Thiere immer auf die Curarewirkung bezogen werden. Da Brandenburg an „mittelgrossen“ Esculenten arbeitete, so wurden „mittelgrosse“ und grosse Esculenten genommen und ihnen Digitalinum purum pulv. Merck zu $2\frac{1}{2}$ —3 mg in 1 proc. wässriger Lösung in den Rückenlymphsack eingespritzt, ganz so wie es Brandenburg gemacht hat.

Da von den 26 Esculenten, welche wir mit der Brandenburg'schen „therapeutischen“ Dosis behandelten, 23 starben, können wir uns leider nicht der Meinung Brandenburg's anschliessen, dass seine Dosen „therapeutische“ waren, es müssten denn die Winterfrösche sich so wesentlich anders in dieser Hinsicht verhalten, als Sommerfrösche, welche wir verwendeten.

Da von den 26 Esculenten 6 die erste Injection überlebten, obwohl sie alle mehr oder minder schwere Vergiftungserscheinungen boten, bekamen diese 6 Frösche noch eine zweite Injection, zumal auch beobachtet worden war, dass nach der Injection aus der Stiehzwunde bei einigen Fröschen etwas Digitalin wieder abgeflossen war.

Die zwei Frösche, welche auch die dritte Injection überstanden, waren die schwersten. Bei Frosch No. 14 wurde die dritte Injection versehentlich unterlassen.

Einen Commentar der beigegebenen Tabelle hinzuzufügen, ist wohl überflüssig.

Literatur.

- 1) Boehm, Pflüger's Arch. Bd. V. 1872.
- 2) Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. XVI. 1883.
- 3) Cushny, A. B., The Journ. of exper. Med. 1897. II.
- 4) Braun, J. und Mager, W., Sitzungsberichte der Kaiserlichen Academie der Wissenschaften in Wien. Math.-naturw. Cl. Bd. CVIII. 1899.
- 5) Gottlieb, R. u. Magnus, R., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. XLVII. 1902 und Bd. LI. 1903.
- 6) Traube, Gesammelte Werke f. Phys. u. Pathol. Bd. I.
- 7) Ackermann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XI. 1873.
- 8) Williams, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. XIII. 1880.
- 9) François-Frank in Potain's Clinique médicale de la Charité. 1893.
- 10) Bock, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. XLI. 1898.
- 11) Lauder-Brunton u. Tunnicliffe, Journ. of Phys. Bd. XX. 1896.
- 12) Pick, Fr., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. XLII. 1899.
- 13) Brandenburg, K., Zeitschrift f. klin. Med. Bd. LIII. 1904.
- 14) Hering, H. E., Pflüger's Arch. LXXII. 1898.
- 15) Knoll, Ph., Sitzungsber. d. Wiener Academie d. Wissensch. Bd. CIII. 1894.
- 16) Hedbom, Skand. Arch. f. Phys. 1898—1899.
- 17) Loeb, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. LI. 1904.
- 18) Hering, H. E., Sonderabdruck aus der Prag. med. Wochenschr. XXVII. 1902.
- 19) Hering, H. E., Pflüger's Arch. LXXXVI. 1901. S. 537.
- 20) Straub, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. XLV. 1901.

**Graphische Darstellung über die Aenderung der Anspruchsfähigkeit,
Contractilität und Periodendauer des Säugethierherzens unter
Digitalineinfluss.**

Versuch X. 30. Juni 1904. Isolirter Kreislauf nach H. E. Hering:

Die verticale Linie bedeutet die Höhe der Systole, die horizontale die Dauer einer Herzperiode. Die Zahlen bedeuten das eben vorhandene Maximum der Anspruchsfähigkeit ausgedrückt in Rollenabständen.

Injectionen von 0,1 proc. Lösung Digitalin.

10 Uhr 33 Min.		4 Theilstriche
10 „ 35 „		3 „
10 „ 40 „		3 „
10 „ 49 „		4 „
10 „ 59 „		5 „
11 „ 06 „		4 „
11 „ 13 „		5 „
11 „ 23 „		6 „
11 „ 27 „		5 „
11 „ 28 „		5 „
11 „ 32 „		9 „
11 „ 36 „		10 „
11 „ 39 „		10 „

72 Theilstriche

oder 4 3/4 cem Digitalin 0,1 pCt. = 4 3/4 mg Digitalini puri. 11 Uhr 45 Min. noch 3 Theilstriche Digitalin 0,5 pCt. = 1 mg Digitalini puri. Im Ganzen 5 3/4 mg Digitalini puri.

a— stellt die Verhältnisse vor den Injectionen dar.

b— um 10 Uhr 34 Min., also bald nach der ersten Injection.

c— um 11 Uhr 01 Min.

d— „ 11 „ 43 „ nach Injection von 4 3/4 mg Digitalini puri.

Nach der letzten Injection um 11 Uhr 45 Min., also nachdem das Kaninchen im Ganzen 5 3/4 mg bekommen hat, nimmt die Anspruchsfähigkeit und die Contractilität ab, die Herzperiode aber wächst.

e— um 11 Uhr 49 Min.

f— „ 11 „ 51 „

g— „ 11 „ 56 „

Bald nachher treten spontane Unregelmässigkeiten ein.

Versuch XIII. 1. Juli 1904, Nachm.

Isolirter Kreislauf nach H. E. Hering:

Injectionen von 0,5 proc. Lösung Digitalin.

4 Uhr 12 Min.		4 Theilstriche
4 " 14 "		4 "
4 " 18 "		4 "
4 " 21 "		4 "
		<hr/>
		16 Theilstriche

= 1 cem Digitalin-Lösung = 5 mg Digitalini puri.

Um 4 Uhr 38 Min. wurde die U-Canüle vorübergehend abgeklemmt und eine weitere Digitalindosis injicirt, von da ab wollen wir den Versuch nicht mehr besprechen, weil er unter anderen Bedingungen gemacht ist, als die vorigen Versuche.

a—Verhältnisse um 4 Uhr 10 Min. vor den Injectionen.

b—	"	"	4	"	23	"
c—	"	"	4	"	28	"
d—	"	"	4	"	30	"
e—	"	"	4	"	33	"

Versuch XXIV. 8. Juli 1904.

15	14 $\frac{1}{2}$	15	14 $\frac{1}{2}$	14	13 $\frac{1}{2}$	8
a	b	c	d	e	f	g

Isolirter Kreislauf nach H. E. Hering. Erwärmung der U-Canüle. Temperatur des Wasserbades zwischen 39° bis 41 $\frac{1}{2}$ °.

Injection von 0,5proc. Lösung Digitalin.

10 Uhr 42 Min.		4 Theilstriche
10 " 52 "		4 "
11 " 02 "		4 "
		<hr/>
		12 Theilstriche

= $\frac{4}{5}$ cem 0,5proc. Digitalinlösung = 4 mg Digitalini puri.

a—Verhältnisse um 10 Uhr 40 Min. vor den Injectionen,

b—	"	"	10	"	42	"	sofort nach der Injection,
c—	"	"	10	"	46	"	
d—	"	"	10	"	52	"	
e—	"	"	11	"	02	"	vor der letzten Injection,
f—	"	"	11	"	03	"	
g—	"	"	11	"	06	"	

Nach 11 Uhr 6 Min. spontane Unregelmässigkeiten, Wogen des Ventrikels.

Erklärung der Figuren 1—20 auf Tafel X—XII.

Sämmtliche Curven sind von links nach rechts zu lesen. Wo mehrere Curven übereinander gezeichnet sind, wie in Fig. 1—17, coincidiren die senkrecht übereinander liegenden Punkte der entsprechenden Curven. Auf Fig. 1—17 giebt die oberste Curve die Thätigkeit des rechten Vorhofes, die zweite Curve von oben die des rechten Ventrikels wieder; die dritte Curve von oben giebt die Blutdruckschwankungen in der linken Carotis wieder (in Fig. 5 und 10 fehlt diese dritte Curve). Fig. 18—20 geben nur die Blutdruckschwankungen wieder. Die unter der Blutdruckcurve gelegene Gerade ist die Abscisse des Blutdruckes (nur in Fig. 6 ist es die dritte Gerade von oben und in Fig. 7 ist es die zweite Gerade von oben). Auf den beiden anderen

Geraden sind die Reize und die Zeit (in Secunden) markirt. Bei der Reizmarkirung entspricht von den beiden durch eine horizontale verbundenen Senkrechten die erste einem Schliessungs-, die zweite einem Oeffnungsinductionsschlag.

Versuch XIV. 2. Juli 1904. Vormittag. (Fig. 1—5.)

- Fig. 1. Anspruchsfähigkeit für Reize bei RA $14\frac{1}{2}$ (15 wirkt nicht) um 9 Uhr $39\frac{1}{2}$ Min. vor den Injectionen.
 Fig. 2. Anspruchsfähigkeit bei RA 16 um 9 Uhr 47 Min.
 Fig. 3 u. 4. Allmälige Abnahme der Contractilität und Anspruchsfähigkeit zwischen 9 Uhr 52 Min. und 9 Uhr 53 Min. Die Fig. 4 schliesst sich nach nur kurzem Stillstand der Trommel unmittelbar an Fig. 3 an.
 Fig. 5. Anspruchsfähigkeit bei RA 13 um 9 Uhr 58 Min.

Versuch XV. 2. Juli. Vormittag. 2. Thier. (Fig. 6—10.)

- Fig. 6. Anspruchsfähigkeit bei RA 17 um 11 Uhr 31 Min. vor den Injectionen.
 Fig. 7. Anspruchsfähigkeit bei RA $17\frac{1}{2}$ um 11 Uhr 37 Min. gleich nach der zweiten Injection.
 Fig. 8. RA $17\frac{1}{2}$ bleibt ohne Wirkung um 11 Uhr 40 Min.
 Fig. 9. Bei RA 17, 16 keine Wirkung, bei RA 15 Wirkung um 11 Uhr 41 Min. bis 11 Uhr 42 Min.
 Fig. 10. Bei RA 10 keine Wirkung; RA 9 wirkt zwischen 11 Uhr 42 Min. bis 11 Uhr 44 Min.

Versuch XVI. 2. Juli. Nachmittag. (Fig. 11—17.)

- Fig. 11. Wirkung bei RA $12\frac{1}{2}$ um 3 Uhr 38 Min. vor den Injectionen.
 Fig. 12. Anspruchsfähigkeit bei RA $12\frac{1}{2}$ um 3 Uhr 40 Min. sogleich nach der ersten Injection.
 Fig. 13. Anspruchsfähigkeit bei RA $13\frac{1}{4}$ um 3 Uhr 46 Min.
 Fig. 14. Anspruchsfähigkeit bei RA $13\frac{1}{2}$ u. 14 um 3 Uhr $49\frac{1}{2}$ Min.
 Fig. 15. Anspruchsfähigkeit bei RA 14 um 3 Uhr 57 Min.
 Fig. 16. Anspruchsfähigkeit bei RA 14 um 3 Uhr 59 Min.
 Fig. 17. Anspruchsfähigkeit bei RA 14 um 4 Uhr 2 Min.

Versuch XIX. 5. Juli. Vormittag. (Fig. 18—20.)

- Fig. 18. Anspruchsfähigkeit bei RA $16\frac{1}{2}$ um 9 Uhr 23 Min. bis 9 Uhr 24 Min. vor den Injectionen.
 Fig. 19. Anspruchsfähigkeit bei RA 19 um 9 Uhr 38 Min.
 Fig. 20. Anspruchsfähigkeit bei RA $17\frac{1}{2}$ um 10 Uhr 34 Min.