

I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Aufnahme der Digitalissubstanzen in die Gewebe.

Von

R. Gottlieb.

(Mit 1 Figur und 7 Kurven.)

Aus den Untersuchungen am isolierten Herzen wissen wir, daß während der Einwirkung von Digitalissubstanzen eine bestimmbare Giftmenge aus der Nährlösung verschwindet. Straub¹⁾ hat dies zuerst für das Strophanthin nachgewiesen. Gerade beim Strophanthin ist aber die Abnahme des Giftwerts in der vergiftenden Lösung ungemein gering: die maximale Wirkung am Eskulentenherzen tritt bereits ein, wenn nur 0,0002 mg aus der Lösung verschwunden sind. Die Geringfügigkeit dieses Giftverbrauches bei der Reaktion der Herzbestandteile mit dem Glykosid schien Straub gegen die Annahme zu sprechen, daß für den Wirkungsmechanismus der Digitalissubstanzen eine »Speicherung« im Herzen der entscheidende Faktor sein könne. Da er den Wirkungsgrad von Strophanthinlösungen am isolierten Herzen proportional der Konzentration fand, in der das Gift die Herzelemente umgibt, stellte er es zur Diskussion »einen rein lokalen Charakter der Reaktion anzunehmen, ein Eindringen in das Innere der Ventrikelzellen aber abzuweisen« und die Spezifität der Digitaliswirkung durch eine Grenzschichtreaktion an der Oberfläche der Herzmuskelzellen zu erklären, die an anderen Organismuszellen nicht in gleichem Maße eintrete. Nach dieser Auffassung dringen die Digitalissubstanzen zwar zum Teil in das Froschherz ein, aber nicht das Eindringen dieses Anteils, sondern die dauernde Gegenwart der Digitalissubstanz in der Nährlösung ist die Ursache der Wirkung²⁾.

1) W. Straub, Biochemische Zeitschrift 1910, Bd. 28, S. 392.

2) Vgl. dazu auch O. Gros, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 364.

Sicherlich ist zuzugeben, daß die Aufnahme der Digitalissubstanzen auch durch andere als die eigentlich giftempfindlichen Elemente des Herzens erfolgen und dann nur die Bedeutung einer Nebenreaktion besitzen könnte. Doch haben die Untersuchungen von Grünwald¹⁾, v. Weizsäcker²⁾ und zuletzt speziell von dieser Fragestellung ausgehende Versuche von v. Issekutz³⁾ erwiesen, daß die Wirkung der Digitalissubstanzen auf das isolierte Herz nicht allein von der Konzentration des Gifts in der Nährlösung, sondern auch von der absoluten Menge des mit dem Herzen in Wechselwirkung tretenden Giftes abhängt, daß also nicht bloß der Kontakt mit der Giftlösung, sondern auch das absolute Angebot an aufnahmefähiger Substanz für den Vergiftungsvorgang entscheidend ist. Daß es sich bei dem Giftverbrauch der Herzen wirklich um eine Aufnahme in wirksamer Form handelt, konnte v. Issekutz durch den Befund wahrscheinlich machen, daß mit Hilfe einer ersten unvollkommenen Vergiftung mit Digitalissubstanzen »vorbehandelte« Herzen auch nach gründlicher Ausspülung des Gifts aus dem Herzhalt viel leichter einer zweiten Digitalisvergiftung unterliegen als normale. Ja, unter Umständen schien die Vergiftungszeit bei einer solchen zweizeitigen, durch ausgiebige Ringerspülung unterbrochenen Vergiftung im Vergleiche zu ununterbrochenen Versuchen kaum wesentlich verlängert, so daß die Annahme eines Fortwirkens des während der ersten Vergiftung aufgenommenen Giftanteils naheliegt.

Für die Vergiftung des ganzen Tierkörpers sind die Fragen nach der Bedeutung der im Blute herrschenden Giftkonzentration und nach der Abhängigkeit des Vergiftungsverlaufs von der Aufnahme in die Gewebe derzeit noch offen. Denn das Schicksal der Digitalissubstanzen im Blute und der Verlauf ihrer Aufnahme in die Gewebe sind noch fast völlig unbekannt. Es war zu hoffen, daß ein Vergleich der Vergiftungssymptome mit dem Verbleib des intravenös injizierten Giftes die Beziehungen zwischen der Giftkonzentration des Blutes und dem Vergiftungsvorgang aufklären könnte. Auch war durch solche Versuche einiger Aufschluß darüber zu erwarten, inwieweit auch andere Organe bei der Aufnahme der Digitalissubstanzen mit den eigentlich giftempfindlichen Geweben konkurrieren.

Die wenigen bisher vorliegenden Versuche über die Verweildauer von Strophanthin und Digitoxin im Blute lebender Tiere haben keine ab-

1) Grünwald, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 231.

2) v. Weizsäcker, Ebenda 1913, Bd. 72, S. 347.

3) v. Issekutz, Ebenda 1915, Bd. 78, S. 155.

schließenden Ergebnisse geliefert. v. Lhoták¹⁾ suchte den Verbleib intravenös injizierten Digitoxins und Strophanthins an durch Kreuzzirkulation miteinander verbundenen Kaninchen festzustellen. Erst nach zehnfach letalen Gaben von Digitoxin konnte er einen Giftrest im Blute des erstinjizierten Tieres und in den Organen nachweisen. Dagegen fand er schon nach einfach tödlicher Dosis von Strophanthin einen Übergang von Gift in das durch Kreuzzirkulation verbundene Tier. Mit der Aufnahme von Strophanthin in die Gewebe hat sich auch Clark²⁾ beschäftigt. Er kam zu dem Ergebnis, daß die Gewebe weder Strophanthin aufnehmen noch es zerstören, nahm also unveränderte Ausscheidung des Giftes nach dessen Wirkung vom Blute aus an.

Eine Gelegenheit, diesen Fragen näher zu treten, bot sich mir, als ich in der weißen Maus ein gegen Digitalissubstanzen ungemein resistentes Versuchstier kennen lernte, das z. B. bei intravenöser Zuführung von Digipuratum auf 1 g Körpergewicht etwa die 25fache Gabe verträgt als *Rana temporaria* und nach subkutaner Zuführung der 40fachen Froschdosis des gleichen Präparats pro 1 g noch viele Stunden weiterlebt. Vergleicht man diese Gaben mit der Empfindlichkeit des für den biologischen Nachweis günstigsten Testobjekts, des Temporariaherzens, so ergibt sich, daß eine Maus von 20 g Gewicht bis 160 tödliche Froschherzgaben von Digipuratumlösung und bis 100 tödliche Froschherzgaben von k-Strophanthin in intravenöser Injektion erhalten kann, ohne daß sofortiger Tod eintritt. Somit war an der Maus die Möglichkeit gegeben, den Verbleib der verschiedenen Digitalissubstanzen im Blute zu verfolgen, indem man in bestimmten Abständen von der Injektion die physiologische Wirksamkeit des Mäuseblutes am Froschherzen ermittelte.

Die Digitalissubstanzen wurden stets mit der gleichen Injektionsgeschwindigkeit von 1 Minute in die Schwanzvene der Mäuse injiziert. Das injizierte Volumen blieb immer unter 0,5 ccm, obgleich nach Ritz und Sachs³⁾ die Injektion auch größerer Lösungsmengen als solche unschädlich ist. Ich verwandte nur wasserlösliche Präparate, und zwar die beiden Strophanthine, das k-Strophanthin Böhringer und das g-Strophanthin (Orginalpräparat Prof. Thoms), und die Aktivglykoside der Digitalisblätter in Form ihrer in 2‰iger Sodalösung leicht löslichen »Digitannoide«⁴⁾. Diese aus den alkoholischen, im Vakuum konzentrierten Blätterauszügen durch die Ausfällung fremder

1) v. Lhoták, Biochemische Zeitschrift 1913, Bd. 48, S. 144.

2) A. J. Clark, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1913, Bd. 4, S. 399.

3) Ritz und Sachs, Zeitschrift für Immunitätsforschung 1911, Bd. 9, S. 333.

4) Vgl. Gottlieb und Tambach, Münchner medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 1.

Bestandteile (Salze, Gerbstoffe, Extraktivstoffe und namentlich auch Saponine) mit Äther und durch weitere Behandlung mit Petroläther gewonnenen Tannoidverbindungen der Aktivglykoside sind in Alkohol, aber auch in ganz verdünnten Alkalien, gut löslich. Die Digipuratumlösungen des Handels stellen solche Lösungen dar. Aus der Lösung in Alkali werden die Digitannuide durch Säurezusatz abgeschieden und können auf diese Weise weiter gereinigt werden. Da fast die gesamte physiologische Wirkungsstärke der Blätter in ihnen, ohne chemisch eingreifendes Verfahren dargestellten Digitannoiden wiedergefunden wird, so kann man diese als Träger der Blätterwirkung betrachten. Die aus den Digitannoiden isolierbaren Aktivglykoside, das »Analysendigitoxin« sowie auch der nicht chloroformlösliche Anteil der Digitalisglykoside, hätten in der erforderlichen Konzentration nur in stärkeren alkoholischen Lösungen injiziert werden können. Für den vorliegenden Fall kam es aber darauf an, hochwirksame wässrige Lösungen zur intravenösen Injektion zu erhalten. Die Anwendung der Digitannuide gestattete dies vermöge ihrer Löslichkeit bei minimalem Sodazusatz.

Die Mäuseversuche wurden mit letalen und mit unterletalen Gaben der Präparate angestellt. Die intravenöse Injektion der Strophanthine führt bei tödlichen Gaben (0,005 mg k-Strophanthin pro 1 g) nach wenigen Minuten zum Tode durch Respirationsstillstand, entsprechend den Beobachtungen von E. Groß¹⁾ am Kaninchen. Doch kann man das Leben durch künstliche Atmung der Mäuse lange genug erhalten, um das Verhalten des Gifts im Blute während 30—45 Minuten nach der Injektion verfolgen zu können. Die Vergiftung mit Digitannoiden verläuft bei Anwendung eben tödlicher Gaben (0,2—0,24 mg pro 1 g) etwas protrahierter, so daß Leben und ausreichende Zirkulation auch ohne künstliche Atmung während etwa einer Stunde erhalten bleiben. Nach rasch tödlichen Gaben treten Herz- und Atmungslähmung etwa gleichzeitig ein.

Die Tiere erholen sich verhältnismäßig rasch, falls die intravenös injizierten Gaben auch nur wenig unter den tödlichen stehen. Der Höhepunkt der Vergiftung wird schon nach 3—8 Minuten erreicht, die Symptome stärkster Dyspnoe und Prostration bleiben etwa 10 bis 15 Minuten in gleicher Schwere bestehen, um dann innerhalb einer Stunde ziemlich rasch abzuklingen. Mit diesem Vergiftungsverlaufe mußte der jeweilige Giftgehalt des Blutes verglichen werden.

Die Tiere wurden in verschiedenen Abständen nach der intravenösen Injektion verblutet und der Giftrest im Blute

1) E. Groß, Zeitschrift f. d. ges. experiment. Medizin 1914, Bd. 4, S. 210.

biologisch bestimmt. Dabei schien es zweckmäßig, ein einheitliches Maß der Wirkungsstärke für den Vergleich der Wirksamkeit der injizierten Lösung und des Giftrestes zu verwenden. Ich wählte, wie noch weiter unten näher auseinandergesetzt werden soll, jenen Grad der Giftwirkung am Temporariaherzen als Maßeinheit, durch den das mit 0,5 ccm Nährlösung arbeitende Herz innerhalb 2 Stunden zum Stillstand kommt. Von dieser »Froschherzdosis« kann man Mäusen von etwa 20 g Gewicht das Hundertfache an k-Strophanthin und das Zweihundertfache an g-Strophanthin und Digitannoid intravenös injizieren, ohne daß sofortiger Tod eintritt. Bei gleichmäßiger Verteilung dieser Giftmengen im Tierkörper wären dann in 0,2 ccm Blut etwa zwei Froschherzdosen von Digitannoid oder g-Strophanthin und etwa eine Froschherzdosis von k-Strophanthin zu erwarten. Die Feststellung eines höheren Giftgehalts im Blute bedeutet ein Verweilen der Digitalissubstanz im Blute, die Feststellung eines geringeren Giftgehalts ist der Ausdruck für die durch selektive Aufnahme in die Gewebe erfolgende Entgiftung des Blutes. Diese Schlußfolgerung, daß die im Blute nicht mehr vorhandene Giftmenge durch Aufnahme in die Gewebe verschwunden sei, hat allerdings zur Voraussetzung, daß die Aktivglykoside nicht im Blute selbst zerstört werden. Für eine rasche Veränderung durch Blut besitzen wir auch keinerlei Anhaltspunkte, und Versuche v. Lhotáks¹⁾ sprechen sogar direkt gegen ein Zerstörungsvermögen des Blutes. Dagegen haben neuerdings Santesson und Strindberg²⁾ eine Abnahme der Wirksamkeit von »Gitalin« bei länger dauerndem Kontakt mit Kaninchenblut beobachtet, aber dieser Befund war nicht regelmäßig und trat nur in einzelnen Fällen ein. Wir selbst konnten bei Anwendung von Katzenblut und Katzenserum keine Abnahme der Wirksamkeit von Strophanthin und Digitannoid während einer Einwirkungszeit von einigen Stunden nachweisen. Man darf also annehmen, daß das aus dem Blute verschwundene Gift in die Gewebe aufgenommen ist.

Versuchsanordnung.

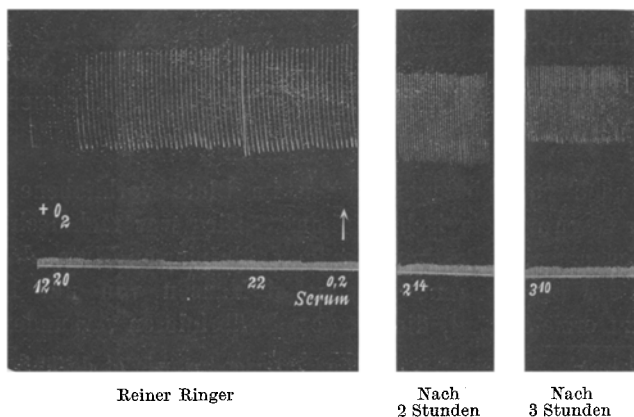
Der nach verschiedenen Zeiten im Blute verbliebene Giftrest wurde im Serum biologisch bestimmt. Dies war technisch leichter auszuführen als eine Bestimmung im defibrinierten Blute, da bei der Kleinheit der Blutmengen, welche bei Mäusen von nur 15–20 g Gewicht zu erzielen sind, die mit dem Defibrinieren verbundenen Ver-

1) v. Lhoták, Archives intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie 1912, Bd. 22, S. 61.

2) C. G. Santesson und Strindberg, Skandinavisches Archiv für Physiologie 1916, Bd. 35, S. 51.

luste zu sehr in Betracht kamen und da es überdies beim Schlagen des Blutes leicht durch Schädigung der Erythrocyten zur Hämolyse kommt. Die Verblutung der Tiere erfolgt am besten durch rasche Eröffnung des Thorax, Anschneiden des Herzens und Auffangen des ausfließenden Blutes in einem kleinen Röhrchen, das dann sogleich auf die Zentrifuge kam. Meistens gewannen wir 0,2 ccm Serum für die biologische Bestimmung. Auch wenn dies nicht gelang, und wenn man z. B. nur 0,15 ccm Serum erhielt, sich darin aber eine genügende Wirksamkeit fand, wurde der gefundene Wert in »Froschherzdosen« für die Tabellen auf 0,2 ccm Serum umgerechnet, um die Versuche untereinander gut vergleichbar zu machen. Erhielt man weniger als 0,15 ccm Serum, so wurden die Versuche als nicht genügend zuverlässig ausgeschaltet. Die gewonnenen 0,2 ccm Serum oder die etwas geringere Serummenge wurden stets mit Ringerscher Lösung auf 0,5 ccm gebracht und zunächst in dieser Mischung am Herzen geprüft. In einzelnen Fällen mußten, um eine genügende Blutmenge zu erhalten, gleichzeitig zwei Mäuse zu einem Versuch genommen werden.

In der Minderzahl der Versuche hatten wir mit der Schwierigkeit zu kämpfen, daß das Mäuseserum hämolytisch erhalten wurde. Kontrollversuche haben aber gezeigt, daß dieser Grad von Hämolyse für das isolierte Froschherz keinerlei Giftwirkungen bedingt. Denn bei Anwendung hämolytischen Normalserums wurden höchstens Tonuschwankungen und Verlangsamung der Herztätigkeit, aber niemals die fortschreitenden Erscheinungen der Vergiftung beobachtet, deren allmählicher Eintritt und deren typische Erscheinungen für die Digitaliswirkung charakteristisch sind. Die Kurve eines solchen Kontrollversuchs mag hier nachfolgen.



Kurve 1. Unwirksamkeit von 0,2 ccm hämolytischen Normalserums.

Als weitere Beweise für die Unwirksamkeit dieser Grade von Hämolyse können Versuche mit zufällig hämolytischen Seris gelten, bei denen nach dem Ausfall von Parallelversuchen kein Giftrest mehr zu erwarten war. Das Ausbleiben einer Giftwirkung trotz vorhandener Hämolyse bewies dann, daß diese nicht imstande ist, einen Digitalisgiftrest vorzutauschen.

Zur quantitativen biologischen Bestimmung des Giftrestes im Blutserum mußte ein bestimmter Wirkungsgrad als Maßstab genommen werden. Die Wahl desselben war eine willkürliche. Als Maßstab der Wirkungsstärke die Zeit zu wählen, die bis zum Stillstand des Herzens erforderlich ist, ist nicht angängig. Dazu kennen wir die Beziehungen von Giftkonzentration zur Wirkungszeit für das Froschherz noch zuwenig. Auch erwiesen sich die Wirkungszeiten für gleichkonzentrierte Lösungen der Digitalissubstanzen als recht inkonstant, was mit Erfahrungen von W. Straub¹⁾ aus jüngster Zeit übereinstimmt. Wir wählten also nicht die Wirkungszeit bis zum Stillstand als Maßstab der Giftkonzentration, sondern die zur Erzielung einer bestimmten Wirkungsstärke notwendige Verdünnung des gewonnenen Serums. Als der praktisch brauchbarste Grad der Wirkungsstärke, die als »Einheit« gewählt wurde, erwies sich eine Giftkonzentration, die eben noch im Laufe von 2 Stunden zum Stillstand führte. Bei einer hohen Giftkonzentration tritt der Stillstand des Froschherzens allerdings sehr viel rascher ein; solche Sera wurden dann auf das Doppelte, Vierfache usw. verdünnt, bis sie bei der Einwirkung auf Temporariaherzen erst in etwa 2 Stunden zum typischen Stillstand führten. Noch größere Verdünnungen von Digitalissubstanzen rufen, wie dies O. Gros²⁾ für Strophanthin beschrieben hat, erst nach viel längerer Zeit charakteristische Vergiftungssymptome hervor, z. B. die Pausenbildung erst nach etwa 4 Stunden. Die Wahl einer so geringen Wirkungsstärke als Maßstab hätte die Versuche in unnützer Weise verlängert. Selbst bei Zugrundelegung der nur zweistündigen Beobachtungsdauer für das einzelne Froschherz war es nicht immer möglich, die Auswertung eines im Mäuseversuch gewonnenen Serums innerhalb eines Tages zu Ende zu führen. Doch wurde eine Abschwächung der Wirksamkeit bei Aufbewahrung der Serumverdünnung mit Ringer im Eis-schranke niemals beobachtet.

Wir sind uns wohl bewußt, daß das eingeschlagene Verfahren, nach der ersten Bestimmung der Wirksamkeit des Serums die gleiche Probe in

1) W. Straub, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80, S. 52, Anmerkung S. 59.

2) O. Gros, a. a. O.

weiteren Verdünnungen auf andere Froschherzen einwirken zu lassen, einen Versuchsfehler in sich schließt, da jedes zur Prüfung verwendete Temporariaherz eine meßbare Giftmenge aus der Serumprobe entfernt. Deshalb wurde bei den weiteren Verdünnungsversuchen möglichst für jedes Froschherz eine noch ungebrauchte Serumportion genommen; doch war dies naturgemäß nicht in allen Fällen durchführbar. Da es sich jedoch nur um approximative Bestimmungen der Giftkonzentration handeln kann, glauben wir diese Fehlerquelle mit in Kauf nehmen zu können.

Die Bestimmung des Giftrestes im Blutserum erfolgte sonach durch die Ermittlung derjenigen Verdünnung mit Ringerscher Lösung, die gerade noch innerhalb 2 Stunden unter den charakteristischen Erscheinungen zum Stillstand des Temporariaherzens führte. Ich bezeichne eine Giftmenge von dieser Wirksamkeit in 0,5 ccm im folgenden als eine »Froschherzdosis« (1 FHD).

Dem Wirkungsgrade einer solchen Froschherzdosis entspricht die Einwirkung von $\frac{1}{1300}$ mg k-Strophanthin bzw. von $\frac{1}{1400}$ mg g-Strophanthin und von $\frac{5}{100}$ mg Digitannoid, d. h. diese Gaben der angewandten Präparate bringen, unter den gleichen Bedingungen in 0,5 ccm Ringerlösung gelöst, das Temporariaherz eben noch innerhalb 2 Stunden zum Stillstand.

0,5 ccm einer Lösung von 1 : 650 000 k-Strophanthin oder von 1 : 700 000 g-Strophanthin wirken in der von Herz zu Herz in recht weiten Grenzen schwankenden Vergiftungszeit von $\frac{3}{4}$ bis 2 Stunden, 1 : 800 000 führt in der Mehrzahl der Fälle nicht mehr zum Stillstand innerhalb 2 Stunden, 1 : 1 000 000 genügt niemals. Die Tabelle einiger Versuche (Tabelle 1, S. 9) mag auch als Beleg für die schon oben erwähnte Feststellung dienen, daß die Wirkungszeiten der gleichen Konzentration und Menge des angewandten Giftes auch unter möglichst gleichen Bedingungen am überlebenden Froschherzen — wenigstens beim spontan schlagenden — so weit differieren, daß eine biologische Bestimmung nach der Wirkungszeit nicht möglich wäre. Dagegen ist die Grenze der innerhalb von 2 Stunden unter den gleichen Bedingungen in der Mehrzahl der Fälle noch wirksamen und der unwirksamen Giftmenge brauchbar. Ein Vergleich des für Strophanthin unter den gegebenen Bedingungen gewonnenen Wertes mit den von Werschinin¹⁾ und Holste²⁾ gleichfalls am Temporariaherzen ermittelten Werten zeigt wieder in Bestätigung früherer Feststellungen, daß gleichkonzentrierte Giftlösungen, wenn sie anstatt in 0,5 ccm Lösungsmenge in 30—50 ccm angewandt werden, den Herzstillstand deutlich rascher hervorrufen, bzw. daß bei größeren Mengen auch schon geringere Konzentrationen (1 : 2,5 Millionen) für den gleichen Wirkungsgrad genügen.

1) Werschinin, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 328.

2) Holste, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 435.

Tabelle 1.

Wirkung verschiedener Verdünnungen der angewandten Substanzen
in 0,5 ccm Ringerlösung.

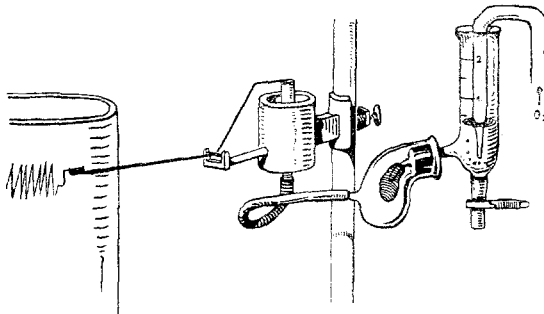
Präparat	Verdünnung	Stillstand in der Beobachtungszeit	Bemerkungen
k-Strophanthin	1:400 000	diastolischer Stillstand nach 70 Minuten	—
»	1:400 000	halbsystolischer Stillstand nach 60 Minuten	Serumzusatz
»	1:600 000	Stillstand in Mittelstellung nach 103 Minuten	—
»	1:600 000	diastolischer Stillstand nach 45 Minuten	Serumzusatz
»	1:650 000	» » » 120 »	—
»	1:650 000	» » » 106 »	—
»	1:650 000	» » » 105 »	—
»	1:650 000	» » (» 165 »)	—
»	1:700 000	» » » 89 »	—
»	1:700 000	» » (» 151 »)	—
»	1:700 000	kein Stillstand	—
»	1:700 000	» »	—
»	1:800 000	» »	—
»	1:800 000	» »	—
»	1:800 000	diastolischer Stillstand (nach 150 Minuten)	Serumzusatz
g-Strophanthin	1:400 000	Stillstand in Mittelstellung nach 50 Minuten	—
»	1:400 000	diastolischer Stillstand nach 52 Minuten	—
»	1:400 000	systolischer » » 75 »	Serumzusatz
»	1:400 000	» » » 25 »	—
»	1:600 000	diastolischer » » 86 »	—
»	1:600 000	» » » 104 »	Serumzusatz
»	1:650 000	» » » 120 »	—
»	1:700 000	» » » 110 »	—
»	1:700 000	Stillstand in Mittelstellung nach 51 Minuten	—
»	1:700 000	» » » » 120 »	—
»	1:800 000	kein Stillstand	—
»	1:800 000	» »	—
Digitannoid	1:20 000	diastolischer Stillstand nach 49 Minuten	—
»	1:20 000	» » » 15 »	—
»	1:20 000	» » » 35 »	Serumzusatz
»	1:20 000	» » » 17 »	Serumzusatz
»	1:25 000	kein Stillstand	—
»	1:25 000	» »	—
»	1:25 000	diastolischer Stillstand (nach 135 Minuten)	—
»	1:25 000	kein Stillstand	—

0,5 ccm einer Lösung von 1:20 000 Digitannoidnatrium bewirkt in der Zeit von 15—45 Minuten, 0,5 ccm 1:25 000 aber in der Mehrzahl der Fälle auch innerhalb 2 Stunden nicht mehr den Stillstand des Temporariaherzens. 1 mg Digitannoid in 0,5 ccm Ringer angewandt, vermag demnach 40 Temporariaherzen innerhalb 2 Stunden zum Stillstand zu bringen, enthält also 40 FHD.

Die Digipuratumlösungen des Handels enthalten 6 mg Digitannoid in 1 cem, also 240 FHD. Da die letale Dosis für eine 20 g schwere Maus bei intravenöser Injektion erst bei 160—200 FHD liegt, so genügte die Stärke dieser Digipuratumampullen des Handels nicht, da das Flüssigkeitsvolumen für die Injektion zu groß geworden wäre. Ich bereitete mir deshalb aus den in trockener Form abgeschiedenen Digitannoiden eine etwa 4mal stärkere 2 $\frac{1}{2}$ %ige Lösung in etwa 2 $\frac{1}{100}$ igem Soda. Sie enthielt 80 FHD in 0,1 cem. Im übrigen entsprach die angewandte Lösung völlig dem Inhalt des Digipuratampullen; sie blieb auch ohne Sterilisierung einige Wochen unverändert wirksam, späterhin stellte sich leicht Schimmelbildung ein, und die Wirkungsstärke nahm etwas ab. Die Lösungen wurden deshalb nach einigen Wochen immer erneuert.

Alle Froschherzversuche zur »Austitrierung« der gewonnenen Mäusesera, wie auch die zur Bestimmung der ursprünglichen Wirkungsstärke der injizierten Lösungen, wurden graphisch registriert. Auf das graphische Verfahren wurde Wert gelegt, weil es bei den giftärmeren Seris und bei den Verdünnungen der giftreicheren darauf ankam, die typischen Digitaliswirkungen am Herzen bis zum späten Stillstand nach 1—2 Stunden zu verfolgen oder gar bei solchen Seris, die innerhalb dieser Zeit nicht zu Stillstand führten, an Halbierung, Pausenbildung und anderen charakteristischen Störungen die Gegenwart des Giftes wenigstens qualitativ zu erkennen.

Zur Verzeichnung der Kontraktionen wurde das an der Straub-schen Kanüle schlagende Temporariaherz mit Hilfe eines an der Kanüle angebrachten Schildes mit Glasschliff luftdicht in einen kleinen Plethysmographen aus Glas eingeschlossen (vgl. die Figur),



Figur.

der mit einem kleinen Volumschreiber verbunden war. Als solchen benützte ich den von Asher¹⁾ angegebenen Rekorder, der sich

1) Vgl. Jost, Zeitschrift f. Biologie 1914, Bd. 64, S. 444.

sehr gut bewährte. Durch ein dünnes Glasröhrchen, an das der Herzplethysmograph angeschlossen wird, steht sein Luftraum mit dem Zelluloidzylinderchen des Volumschreibers in Verbindung, das oben geschlossen und nach unten durch Petroleum luftdicht abgeschlossen ist und sich in einem metallenen Außenzylinder hin- und herbewegt. Das Auf- und Absteigen dieses Gasometerchens wird durch einen an seinem oberen Ende angebrachten und in etwa 5 cm Abstand von dem Metallmantel um eine Querachse drehbaren Stahlhebel verzeichnet (Figur, S. 10). Wenn sich das Gasometerchen bei der Diastole hebt, so senkt sich der schreibende Arm des Hebels; bei der Systole sinkt der Zelluloidzylinder infolge seiner Belastung zurück, und der Hebel verzeichnet die Verkleinerung des Herzens durch sein Aufsteigen. In den reproduzierten Kurven bedeutet also eine Senkung die diastolische Stellung des Herzens und das Ansteigen der Kurve die systolische Stellung. Die Kontraktionen der Vorhöfe lassen sich bei der Anordnung zwar mit dem Auge kontrollieren, werden aber selbstverständlich nicht mitverzeichnet, da sie ihren Inhalt in den Ventrikel entleeren, also an dem Gesamtvolum des im Plethysmographen eingeschlossenen Herzens nichts ändern. Die Hebelvergrößerung war so gewählt, daß eine Volumvergrößerung oder Verkleinerung des Herzens von 0,1 ccm einen Hebelausschlag von etwa 1 cm Höhe auf der Kurve ergab.

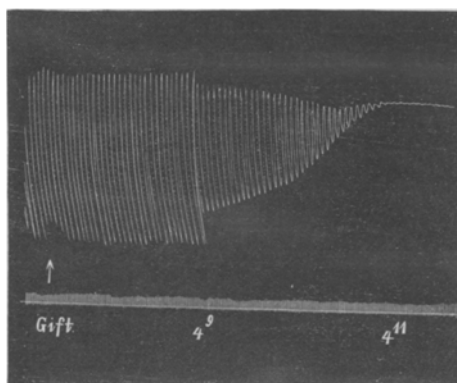
Der Sauerstoff wurde der Nährlösung des Herzens durch ein feines Röhrchen von oben her in die Straubsche Kanüle zugeführt.

Wie andere artfremde Sera stört auch normales Mäuseserum die Tätigkeit des Froschherzens nicht. Die Herzen schlugen mit 0,2 ccm normalen Mäuseserums oder unwirksamen Serums und 0,3 ccm Ringer viele Stunden hindurch fast unverändert fort.

Mit Rücksicht auf die Angaben von Oppenheimer¹⁾, daß Zusatz von Rinderserum zu Digitalissubstanzen die Wirkungszeit im Vergleich zur Anwendung der gleichen Menge und Konzentration in Ringerscher Lösung deutlich verlängert, waren besondere Kontrollversuche notwendig, ob eine derartige Abschwächung der Giftwirkung auch bei meiner Versuchsanordnung in Betracht kam. Einige dieser Kontrollversuche sind schon in der Tabelle 1 mit angeführt und zeigen, daß für die Konzentration der von mir gewählten Froschherzeinheit ein solcher Einfluß des Serums sich nicht geltend macht. Die Gegenwart der Serumbestandteile, die als einzige neue Bedingung bei dem Vergleiche der injizierten Lösung mit ihrem Giftrest eingeführt ist, war also für die biologische Bestimmung der enthaltenen Giftmenge belanglos.

1) Oppenheimer, Biochem. Zeitschrift 1913, Bd. 55, S. 135.

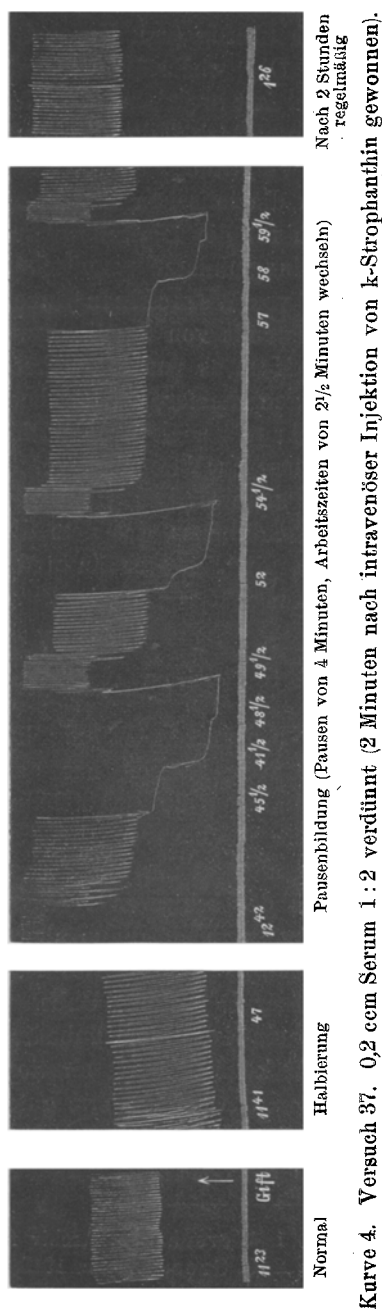
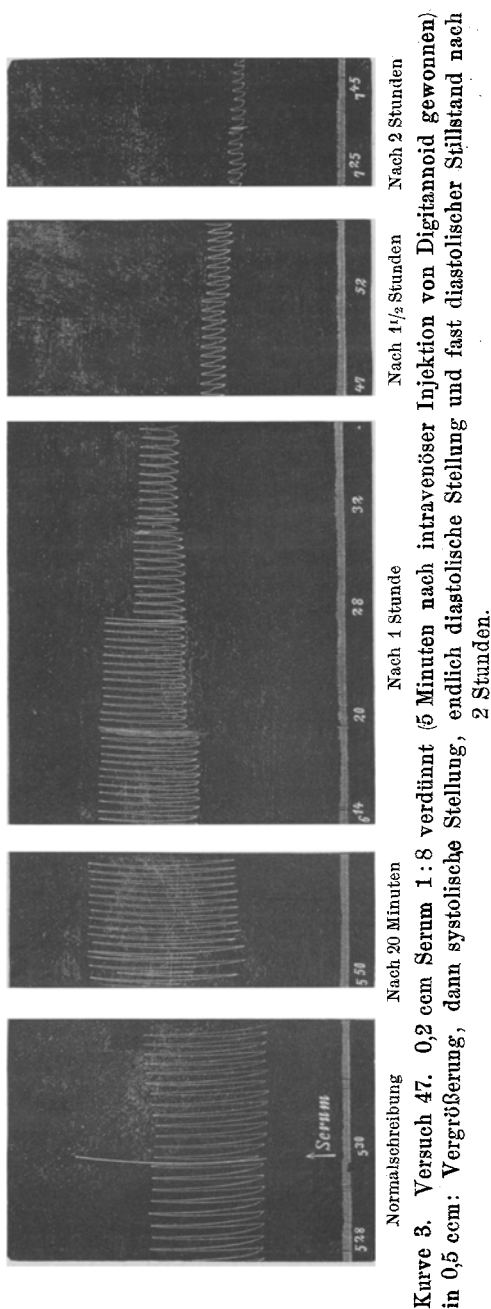
Der Verlauf der Vergiftung, der mittels der geschilderten Methode verfolgt wurde, war nach den im Laufe von 1—2 Stunden zum Stillstand führenden Gaben ein ungemein mannigfaltiger. Während nach etwas stärkeren Konzentrationen, die rasch zum Stillstand führen, dieser meist in systolischer Stellung eintritt, nachdem der Umfang der Diastolen schon vorher schrittweise abgenommen und das Herz immer kleinere Exkursionen in nahezu systolischer Stellung ausgeführt hat (vgl. Kurve 2), ist diese Neigung zur systolischen Stellung bei der von mir als »Froschherzdosis« gewählten Konzentration nur selten ausgesprochen. Dagegen findet sich oft, aber keineswegs immer, im Anfang des Versuches eine vorübergehende Vergrößerung der Diastole und verstärkte Kontraktion des Herzens in der Systole.



Kurve 2. Versuch 25. 0,2 ccm unverdünntes Serum (15 Minuten nach intravenöser Injektion von Digitannoid gewonnen) in 0,5 ccm. Systolischer Stillstand nach 7 Minuten.

Späterhin treten aber die negativ inotropen Wirkungen immer mehr in den Vordergrund, das Herz bleibt in der Systole immer stärker ausgedehnt, die Diastolen werden aber dabei gleichfalls immer weniger ausgiebig, so daß die Pulshöhe sukzessive abnimmt, bis das Herz nur noch kleinste Kontraktionen in diastolischer Stellung ausführt (vgl. Kurve 3, S. 13). Es kommt zum diastolischen Stillstand, manchmal auch zum Stillstand in Mittelstellung, nur sehr selten zu systolischem Stillstand oder systolischer Nachschrumpfung des anfänglich diastolisch stillstehenden Herzens. In anderen Fällen wieder überwiegt der negativ chronotrope Einfluß der Digitalissubstanz mit oder ohne deutliche Störung der Reizleitung vom rechten Vorhof aus; sehr oft entsteht so »Halbierung«, die sich öfters wiederholt, oder es kommt zu schrittweiser gleichmäßiger Verlangsamung der Vorhof-

und Ventrikelschläge. Dazwischen beobachtet man oft Bigeminie und Extrasystolenbildung, häufig auch die von Gros für Strophanthin



beschriebene eigenartige Pausenbildung. Nach Gaben, die kleiner sind als die »Froschherzdosis«, erholen sich die Herzen von diesen Störungen und schlagen nach der Beobachtungszeit von 2 Stunden noch kräftig (vgl. Kurve 4, S. 13).

Die wechselnde Kombination dieser verschiedenen Störungen führt fast in jedem Versuche zu einem etwas verschiedenen Wirkungsbilde. Doch halte ich den Vergiftungsverlauf, der bei einem Grade der Vergiftung, wie er hier als Maßeinheit gewählt wurde, fast immer zum diastolischen Endzustand des Herzens führt, für ebenso spezifisch für die Digitaliswirkung wie das Überwiegen der systolischen Stellung und den systolischen Endzustand bei höheren Konzentrationen. Die von Werschinin¹⁾ zuerst beschriebene Abhängigkeit der Art des Stillstands von der Konzentration, und zwar auch bei der Vergiftung des Herzens von innen her, hat sich mir unter den gleichen Bedingungen immer wieder bestätigt. Am Eskulentenherzen sah auch O. Gros²⁾ nach Strophanthin sehr ähnliche Vergiftungsbilder, wie sie in unseren Versuchen verzeichnet wurden; nur dauerte bei der von ihm angewandten größeren Verdünnung des Giftes das Stadium der Pausenbildung, das dem diastolischen Stillstand in seinen Versuchen voranging, länger an und kam offenbar noch häufiger zur Beobachtung.

Versuchsergebnisse.

Versuche mit k-Strophanthin und g-Strophanthin.

Gaben von 0,06 mg k-Strophanthin (0,003 mg pro 1 g) werden von 20 g-Mäusen nur ausnahmsweise noch ertragen. Gaben von 0,05 mg bei 20 g (0,0025 mg pro 1 g) während einer Minute langsam in die Schwanzvene injiziert, rufen bereits schwere Dyspnoe hervor, sind aber in der Regel noch nicht tödlich. Nach 0,003 mg pro 1 g folgt der schweren Dyspnoe bereits innerhalb 2–5 Minuten Atemstillstand nach, kann aber mitunter wieder durch spontane Atmung abgelöst werden. Dies ist also die Dosis letalis minima bei intravenöser Injektion. Gaben von 0,075 mg bei 20 g (0,00375 mg pro 1 g) sind dagegen unbedingt innerhalb 3–5 Minuten tödlich, wenn nicht künstliche Respiration eingeleitet wird, bei künstlicher Respiration werden sie mit gutem Herzschlag etwa 30 Minuten lang ertragen. Nach dieser Zeit wird der Herzschlag sehr langsam, und man findet das Herz in diastolischer Stellung; spontane Atmung kehrt

1) Werschinin, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 328.

2) O. Gros, Ebenda 1913, Bd. 71, S. 364.

bei versuchsweiser Unterbrechung der künstlichen Respiration nicht wieder. Nur in einzelnen Fällen blieb der Herzschlag bis 60 Minuten lang erhalten, so daß das Schicksal der intravenös injizierten Digitalissubstanz so lange verfolgt werden konnte. Beim nicht aufgespannten Tier beobachtet man meist Krämpfe vor dem Respirationsstillstand, während der künstlichen Respiration lassen sie sich nicht sicher genug beobachten.

g-Strophanthin ist bei der Maus weniger giftig als k-Strophanthin, während es am Froschherzen stärker wirksam ist (1 mg = 1400 FHD im Vergleich zu 1 mg = 1300 FHD bei k-Strophanthin). 0,06 mg bei 20 g-Mäusen (0,003 mg pro 1 g) wird noch ertragen und ruft nur leichte Dyspnoe hervor. 0,1 mg bei 20 g (0,005 mg pro 1 g) tötet unter Dyspnoe und Krämpfen nach ungefähr 4 Minuten durch Respirationsstillstand. Das Herz schlägt, wie sich bei sofortiger Öffnung des Thorax zeigt, zu dieser Zeit noch gut. Der Tod erfolgt also nach g-Strophanthin vom Zentralnervensystem aus. Durch künstliche Respiration läßt sich das Leben nach diesen Dosen noch einige Zeit bei gutem Herzschlag erhalten, und mitunter treten auch wieder spontane Atembewegungen ein. Doch wird der Herzschlag schon nach etwa 15 Minuten langsam und schlecht, und man findet die Kammern diastolisch ausgedehnt.

Es mag zunächst ein Versuchsprotokoll den Vergiftungsverlauf nach einer eben tödlichen Dosis von k-Strophanthin illustrieren.

Versuch 36 (Tabelle 3).

Maus von 19 g erhält 0,07 mg k-Strophanthin = 91 FHD, d. i. 0,00368 mg = 4,8 FHD pro 1 g innerhalb einer Minute in die Schwanzvene. Bereits zu Ende der Injektionsminute deutliche Dyspnoe vorhanden, die sich in der ersten Minute nach Beendigung der Injektion immer weiter steigert, bis nach etwa $1\frac{1}{2}$ Minuten in schwerster Dyspnoe kurzdauernder Krampf eintritt. 2 Minuten nach Beendigung der Injektion liegt das Tier auf der Seite und ist moribund: langsame, sehr tiefe und schnappende »terminale« Atmung, danach Respirationsstillstand. Das Herz findet sich in sofort geöffnetem Thorax in diastolischer Stellung, schlägt aber noch ab und zu. Das aus dem Herzen entnommene Blut gibt 0,18 ccm nicht hämolytischen Serums.

0,18 ccm Serum mit Ringerscher Lösung auf 0,5 ccm gebracht, bewirkt bereits nach 10 Minuten Stillstand des Froschherzens in Mittelstellung mit systolischer Nachschrumpfung.

Verdünnung 1 : 4 führt zu Halbierung, Verlangsamung und zu diastolischem Stillstand nach 49 Minuten.

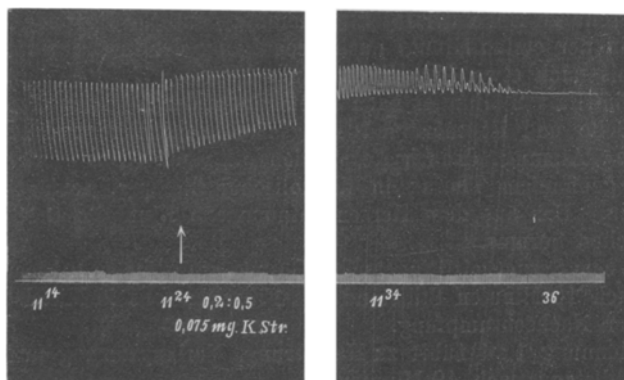
Verdünnung 1 : 6 läßt das Froschherz noch über 2 Stunden lang schlagen, doch zeigen sich dabei typische Digitalisstörungen.

Resultat: in 0,2 ccm Serum 5—6 FHD nachweisbar.

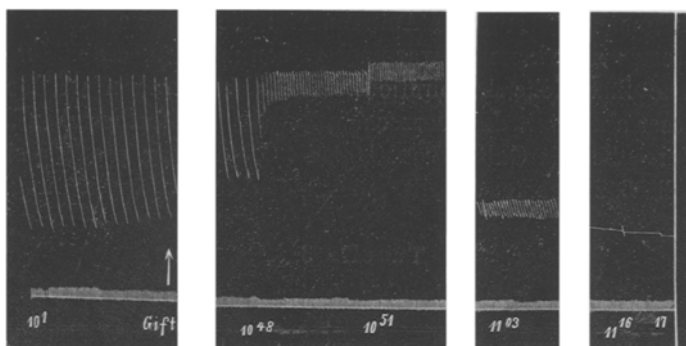
Die Versuchsergebnisse sollen im folgenden nur in tabellarischer Übersicht gegeben werden. Um in den Tabellen den Grad der Vergiftung auf seinem Höhepunkte zu kennzeichnen, wähle ich die Bezeichnung nach drei Vergiftungsgraden; I bedeutet das Stadium der Dyspnoe, in welchem sich die Tiere noch bewegen können, II das Stadium schwerster Dyspnoe, in dem sie nicht mehr laufen, sondern passiv in ihrer Lage verharren; Vergiftungsgrad III bezeichnet den moribunden Zustand mit Krämpfen, Seitenlage und terminaler Atmung. Allerdings war es, wenn die Tiere mittels künstlicher Respiration erhalten werden sollten und aufgespannt waren, nicht immer leicht den Vergiftungsgrad zu beurteilen, doch war dies nach Analogie mit der Beobachtung nicht aufgespannter Tiere immerhin möglich.

Wenn die Tiere den Höhepunkt der Vergiftung 3—5 Minuten nach der Injektion überstanden haben, so beginnt die Erholung meist schon nach 10—15 Minuten. Würde zu dieser Zeit oder später die Verblutung vorgenommen, so bezieht sich die Kennzeichnung des Vergiftungsgrades in den Tabellen dennoch auf den Zustand auf dem Höhepunkte.

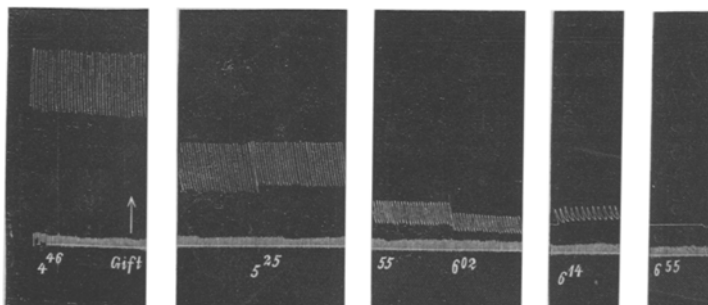
Nach überletalen Gaben von etwa 0,004 mg k-Strophanthin = etwa 5 FHD pro 1 g findet sich, wie Tabelle 1 zeigt, ein sehr erheblicher Giftrest im Blute, wenn die Verblutung zur Zeit des Todes nach 2 Minuten (Versuch 22) oder auch nach künstlicher Respiration bei noch schlagendem Herzen nach 5 Minuten (Versuch 33) vorgenommen wird. Die Austitrung des Serums mag für Versuch 22 durch die folgenden Kurvenstücke (Kurve 5a und S. 17 Kurve 5b und c) illustriert werden.



Kurve 5a. Versuch 22. 0,2 ccm unverdünntes Serum (2 Minuten nach intravenöser Injektion von k-Strophanthin gewonnen) in 0,5 ccm. Systolischer Stillstand nach 12 Minuten.



Kurve 5b. Derselbe Versuch. 0,2 ccm des Serums von Kurve 5a 1:6 verdünnt in 0,5 ccm. Systolische Verkleinerung, dann diastolische Stellung, kleinste Kontraktionen und diastolischer Stillstand nach 1 Stunde.



Kurve 5c. Derselbe Versuch. 0,2 ccm des Serums von Kurve 5a 1:8 verdünnt in 0,5 ccm. Diastolische Verkleinerung der Anschläge, Stillstand nach 2 Stunden.

Der Aufnahme solcher überletaler Gaben kommt nur ein beschränktes Interesse zu. Da aber auch eine Lebensdauer von 2 bis 5 Minuten nach Beendigung der Injektion für die Verteilung des Gifts zwischen Blut und Geweben genügt, so ist ein Vergleich der Verteilung nach großen Gaben mit jener nach kleinen immerhin möglich.

Tabelle 2.
k-Strophanthin, überletale Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamt- dosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht		Ver- giftungs- grad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD		Prozent des Anfangsgehalts	
			in mg	in FHD			Anfangs- gehalt	Gift- rest	im Blute %	es fehlen %
22	17	97,5	0,0044	5,7	III	2	16,5	8	48	52
33	21	103,0	0,0038	4,9	III	5	13,7	6	44	56

Den ganzen Verlauf der Aufnahme in die Gewebe aus der Kurve des Giftrestes zu erkennen, war nach Gaben möglich, die in der Regel auch ohne künstliche Respiration eben noch ertragen werden, mit Hilfe dieser aber stets den Herzschlag längere Zeit fortbestehen lassen. Diese Versuche mit Gaben von 0,0024–0,00275 mg pro 1 g sind in der Tabelle 3 zusammengestellt. Sie zeigen den anfänglich ungemein

Tabelle 3.
k-Strophanthin, kleine Gaben.

Versuch Nr.	Ge- wicht der Maus g	Gesamt- dosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht		Ver- giftungs- grad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD		Prozent des Anfangsgehalts	
			in mg	in FHD			Anfangs- gehalt	Gift- rest	im Blute %	es fehlen %
37	21	58,5	0,0021	2,88	I	2	8,3	2	24	76
	20	57,3	0,0022	2,86	I	2				
15	21	65	0,0024	3,1	I	4	8,6	1,3	15	85
4	22	65	0,0023	3,0	III	4	8,4	1,0	12	88
16	20	71,5	0,00275	3,6	I	5	10,2	1,0	10	90
14	22	65	0,0023	3,0	I	12	8,4	1,0	12	88
18	21	71,5	0,0026	3,4	I	15	9,5	1,0	11	89
6	20	65	0,0025	3,5	I	60	9,3	0	0	100

raschen Abfall des Giftgehaltes im Blute. Er beträgt schon 2 Minuten nach Beendigung der Injektion nur noch 24 %, nach 4 Minuten 12,5 % der für 0,2 ccm Serum berechneten Injektionsmenge. Dann bleibt der Giftgehalt im Blute aber längere Zeit zwischen 5 und 15 Minuten ziemlich konstant auf 10–12 %, um erst nach 60 Minuten ganz zu verschwinden. Das gleiche Verhalten zeigen die Versuche mit größeren Gaben von 0,0034–0,00375 mg pro 1 g, die ohne künstliche Respiration rasch zum Tode geführt hätten, während es mit künstlicher Respiration gelang, den im Blut verbleibenden Giftrest bis 45 Minuten nach der Injektion zu verfolgen (Tabelle 4, S. 19). Auch hier fällt die Kurve des Giftrestes steil ab; schon 5 Minuten nach der Injektion sind 88 % der injizierten Menge nicht mehr im Blute zu finden, ein geringer Giftrest von 10–14 % bleibt aber 45 Minuten lang nachweisbar. Untereinander zeigen sämtliche technisch einwandfrei ausgeführten Versuche mit wenigen Ausnahmen (z. B. Versuch 27 mit einem etwas höheren Giftrest nach 15 Minuten) eine recht gute Übereinstimmung.

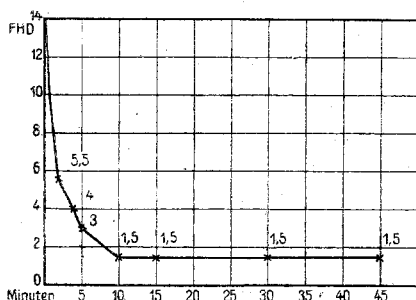
Entwirft man danach die Kurve der zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion ungefähr gleicher, etwa letaler Gaben noch im Blute

Tabelle 4.

k-Strophanthin, große Gaben, mit künstlicher Respiration.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamt- dosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht		Ver- giftungs- grad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD		Prozent des Anfangsgehalts	
			in mg	in FHD			Anfangs- gehalt	Gift- rest	im Blute %	es fehlen %
36	19	91	0,0037	4,8	III	2	13,6	5—6	40	60
35	19	91	0,0037	4,8	II	5	13,7	3	12	88
34	20	97,5	0,0037	4,8	III	10	13,9	2	14	86
28	22	97,5	0,0034	4,5	—	15	12,7	1	8	92
27	20	97,5	0,0037	4,9	III	15	13,9	3	21	79
30	20	97,5	0,0037	4,9	III	30	13,9	1,5	11	89
29	20	97,5	0,0037	4,9	III	30	13,9	2	14	86
32	21	97,5	0,0036	4,6	III	45	13,0	1,5	12	88

verbleibenden Giftmengen (Kurve 6), so ergibt sich daraus der Verlauf der Aufnahme in die Gewebe.



Kurve 6. Kurve der zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion eben tödlicher Gaben von Strophanthin nachweisbaren Giftreste im Blute.

Wo mir für den gleichen Zeitpunkt mehrere Versuche zur Verfügung standen, ist ein Durchschnittswert angenommen. Als Ausgangspunkt der Kurve ist die zu Ende der Injektionsminute in das Blut gelangte Giftmenge angenommen und daraus die Konzentration im Blute, dessen Menge zu 7% des Körpergewichts angenommen wurde, auf 0,2 ccm Blut berechnet. Dieser ungefähr berechnete Anfangsgehalt an Gift in 0,2 ccm Blut ist in dem achten Stab der Tabelle verzeichnet und in Froschherzdosen ausgedrückt. Der zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion in 0,2 ccm Serum nachweisbare Giftrest ist — wiederum in Froschherzdosen ausgedrückt — im nächsten Stabe verzeichnet. Daraus berechnet sich die Menge des im Blute verbliebenen und des in die Gewebe aufgenommenen Giftes in Prozenten des Anfangsgehaltes im Blute.

Vergleicht man den Giftgehalt des Blutes zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion mit dem Verlauf der Vergiftung, so ergibt sich, daß die Schwere der Symptome durchaus nicht dem Giftgehalte des Blutes parallel geht. Der Höhepunkt der Vergiftung fällt in die dritte bis fünfte Minute nach der Injektion; zu dieser Zeit sind aber bereits 60—90% der injizierten Menge aus dem Blute verschwunden. Dieses Verhalten in der »Latenzzeit« spricht für die Anschauung, daß das Gift zuvor in die giftempfindlichen Elemente eindringen muß, und daß erst das aufgenommene Gift im Gewebe seine Wirkung entfaltet. Dem raschen Abfall der Giftkonzentration während der ersten Minuten entspricht also eine stürmische Zunahme der Vergiftung in dieser Zeit. Mit der relativ langen Nachweisbarkeit eines geringen Giftrestes kontrastiert dagegen die rasche Erholung der Tiere. Die einmal aufgenommene Giftmenge wirkt noch 10—15 Minuten lang nach; dann erholt sich das Tier, obgleich in seinem Blute auch 30 bis 45 Minuten nach der Injektion kaum wesentlich geringere Giftmengen nachweisbar sind als 15 Minuten danach.

Das Verhalten des g-Strophanthins bei der Aufnahme gleicht völlig dem des k-Strophanthin. Die Tabellen 5 und 6 ergeben gleichfalls die rasche Aufnahme in den ersten Minuten, nach deren Ablauf die Vergiftung auf den Höhepunkt gelangt. Danach verbleibt ein geringer Giftrest bis 30 Minuten nach der Injektion im Blute. Selbst nach einer kleinen Gabe ist das Gift noch 30 Minuten nach der Injektion qualitativ im Blute nachweisbar.

Für den Mechanismus der Aufnahme von Digitalissubstanzen ist es weiterhin von Interesse, das Verschwinden großer und kleiner Gaben nach der gleichen Zeit miteinander zu vergleichen. Dabei zeigt sich, daß schon eine geringe Vergrößerung der injizierten Giftdosis eine bedeutende Vergrößerung des Giftrestes verursacht, daß größere Gaben also unverhältnismäßig langsamer aufgenommen werden als kleinere.

Tabelle 5.
g-Strophanthin, überletale Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamt- dosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht		Ver- giftungs- grad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD		Prozent des Anfangsgehalts	
			in mg	in FHD			Anfangs- gehalt	Gift- rest	im Blute %	es fehlen %
11	15	140	0,007	9,3	III	4	20,6	6—8	44	66
37	21	206	0,007	9,8	III	13	28	6	21	79
33	28	210	0,0053	8,0	III	15	19,6	1,0	5	95

Tabelle 6.
g-Strophanthin, eben tödliche Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamt- dosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht		Ver- giftungs- grad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD		Prozent des Anfangsgehalts	
			in mg	in FHD			Anfangs- gehalt	Gift- rest	im Blute %	es fehlen %
13	20	140	0,005	7,0	III	4	20,0	4	20	80
36	27	189	0,005	7,0	II	5	20,0	3	15	85
35	29	203	0,005	7,0	II	10	20,0	1	5	95
34	20	140	0,005	7,0	III	20	20,0	<1	<5	>95
12	15	70	0,0033	4,7	I	30	13	<1	<7	>93

Dies lehrt z. B. der Vergleich des 2 Minuten-Versuches 22 (Tabelle 2) nach 5,7 FHD pro 1 g mit dem 2 Minuten-Versuch 36 (Tabelle 4) nach 4,8 FHD und mit dem Versuch 37 (Tabelle 3) nach 2,88 FHD pro 1 g; bei der kleinsten Dosis sind nach 2 Minuten 76%, bei der größeren aber erst 60% und bei der größten erst 52% aufgenommen. In ähnlichem Sinne spricht der Vergleich der 5 Minuten-Versuche: 33 (Tabelle 2) nach der großen Gabe k-Strophanthin mit den entsprechenden Versuchen 35, 4, 15 und 16. Auch g-Strophanthin verhält sich ebenso, wie der Vergleich von Versuch 11 (Tabelle 5) mit Versuch 13 (Tabelle 6) 4 Minuten nach der Injektion und der Versuche 37 und 33 (Tabelle 5) 13 und 15 Minuten nach der Injektion verschieden großer Gaben zeigt. Doch ist das Zurückbleiben der Aufnahme bei Vergrößerung der Dosis in den Versuchen mit Digitannoid noch deutlicher ausgesprochen, weshalb ich dort darauf zurückkomme.

Versuche mit Digitannoiden.

Da die Maus gegen die gleiche Menge von Froshherzdosen in Form von Digitannoid noch unempfindlicher ist als gegen die gleiche Anzahl von Froshherzdosen, die in Form der Strophanthine injiziert werden, so läßt sich das Schicksal des Digitannoids im Blute durch den biologischen Nachweis des Giftrestes am Froshherzen noch genauer verfolgen. Dazu kommt, daß auch schwere Vergiftungen mit Digitannoid ohne Einleitung künstlicher Respiration lange genug ertragen werden, und protrahierter verlaufen als die intravenöse Vergiftung durch Strophanthine.

Mäuse von etwa 20 g gehen nach Gaben von 4—5 mg Digitannoid = 160—200 FHD, d. h. nach 0,2—0,24 mg = 8—10 FHD pro 1 g unter Erscheinungen zunehmender Dyspnoe und Prostration, mitunter unter Krämpfen innerhalb weniger Minuten zugrunde. Das Herz schlägt kurz vor dem Tode sehr langsam und ungenügend,

zur Zeit des Respirationsstillstands schon so schlecht, daß die Todesursache nicht mit Sicherheit angegeben werden kann. Künstliche Respiration vermag die Herztätigkeit nicht zu verbessern, so daß auch die Unterhaltung einer *Vita minima* durch Einleitung künstlicher Atmung nicht erlaubt hätte, die Zeit eines verlängerten Lebens als Verteilungszeit zu betrachten.

Die tödliche Dosis liegt bei $0,2 \text{ mg} = 8 \text{ FHD pro } 1 \text{ g}$. Gaben von $0,18 \text{ mg} = 7 \text{ FHD pro } 1 \text{ g}$ sind nicht mehr rasch tödlich, rufen aber noch schwere Dyspnoe und Prostration hervor; auch sind die Tiere auf dem Höhepunkte der Vergiftung zu spontanen Bewegungen unfähig (Vergiftungsgrad II). Gaben von $0,15 \text{ mg} = 6 \text{ FHD pro } 1 \text{ g}$ oder darunter bewirken nur noch mehr oder weniger starke Dyspnoe (Vergiftungsgrad I).

Die Digitannoide sind demnach bei intravenöser Injektion an der Maus etwa 80 mal weniger toxisch als das k-Strophanthin und 50 mal weniger toxisch als das g-Strophanthin (minimal-letale Dosen: $0,2 \text{ mg}$ Digitanoid gegen $0,0025 \text{ mg}$ k-Strophanthin und $0,004 \text{ mg}$ g-Strophanthin).

Am isolierten Froschherzen ist 1 mg Digitanoid imstande 40 Temporariaherzen bei der von mir gewählten Anordnung innerhalb 2 Stunden zum Stillstand zu bringen, 1 mg k-Strophanthin dagegen 1300 und 1 mg g-Strophanthin 1400 Herzen, das Verhältnis der Toxizität am Froschherzen ist also $1 : 32,5 : 35$ (gegen $1 : 80 : 50$ an der Maus). Die Schärfe des Nachweises der für die Maus gleich giftigen Gaben von Digitanoid und von Strophanthinen mit Hilfe des Froschherzens ist also verschieden. Für Gaben von gleicher Giftigkeit an der Maus ist der Nachweis am Froschherzen für Digitanoid mehr als zweimal so empfindlich als für Strophanthine.

Auch die Art der Vergiftung durch Strophanthine und durch Digitanoid ist nicht völlig gleich. Die Strophanthine wirken an der Maus neben ihrer Herzigiftigkeit mehr als Nervengifte, während die Digitannoide elektiver auf das Herz wirken.

Als Beispiel für den Vergiftungsverlauf durch Digitanoid gebe ich das Protokoll eines mit $0,16 \text{ mg pro } 1 \text{ g}$ angestellten Versuches.

Versuch 51.

Maus, 20 g Körpergewicht, erhält um $5,17\text{—}5,18 \text{ Uhr}$ $0,16 \text{ ccm } 2\%$ iger schwach alkalischer Digitanoidlösung $= 3,2 \text{ mg}$, d. i. $0,16 \text{ mg} = 6,5 \text{ FHD pro } 1 \text{ g}$ innerhalb 1 Minute in die Schwanzvene. $\frac{1}{2}$ Minute nach der Injektion Dyspnoe, sonst ist das Tier munter. 4 Minuten nach der Injektion bereits sehr starke Dyspnoe, das Tier kann nur ungeschickt laufen (Parese der Vorderbeine). 6 Minuten nach der Injektion schwerste Dyspnoe, die nach Bewegungen deutlich zunimmt, das Tier kann aber auf Reiz noch laufen (Vergiftungsgrad I). Dazwischen liegt

es in mehr passiver Lage mit dem Bauche der Unterlage auf und hält den Kopf nicht mehr normal aufrecht. Von 5,30—5,37 Uhr bleibt der Zustand ziemlich unverändert. 16 Minuten nach der Injektion wird beginnende Besserung der Dyspnoe notiert; 20 Minuten nach der Injektion hat die Dyspnoe deutlich abgenommen, die Prostration ist geringer und das Tier bewegt sich spontan und läuft weniger ungeschickt. 25 Minuten nach der Injektion besteht zwar noch Dyspnoe, die bei Bewegungen zunimmt, aber sonst keine Erscheinungen mehr.

Die Versuchsergebnisse sollen im übrigen wieder nur in tabellarischer Übersicht gegeben werden.

Nach letalen Digitannoidgaben findet sich innerhalb der ersten 10 Minuten nach der Injektion ein erheblicher Giftrest im Blute vor. Nach eben nicht mehr tödlichen Gaben dagegen sind bereits nach 10 Minuten 80—93 % der injizierten Giftmenge aus dem Blute verschwunden, während z. B. 8 Minuten nach letaler Gabe noch ein großer Giftrest (54 %) gefunden wurde.

Kleinere Gaben Digitannoid verschwinden schon in den ersten Minuten nach der Injektion sehr vollständig aus dem Blute. Sie sind schon nach 3—4 Minuten bis auf einen Giftrest von etwa 10 % aufgenommen; große Gaben erreichen, wenn sie ausnahmsweise so lange vertragen werden, die gleiche Aufnahme erst nach etwa 15 Minuten.

Sowohl von großen als von kleinen Gaben bleibt ein geringer Giftrest — wenigstens qualitativ — lange Zeit nachweisbar. Nur in einigen Ausnahmefällen fand ich schon innerhalb der ersten halben Stunde nach der Injektion trotz Fortbestehens der Vergiftungssymptome nahezu vollständige Entgiftung des Blutes. So bestand z. B. in Versuch 52 25 Minuten nach der Injektion einer großen Dosis noch sehr schwere Dyspnoe, und es war im Vergleich zum

Tabelle 7.
Digitannoid, letale Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamt- dosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht		Ver- giftungs- grad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD		Prozent des Anfangsgehalts	
			in mg	in FHD			Anfangs- gehalt	Gift- rest	im Blute %	es fehlen %
7	21	200	0,24	9,7	III	3	27	24—25	90	10
5	20	200	0,25	10,0	III	8	28	12—14	54	46
8	20	160	0,2	8,0	III	4	23	10	44	56
24	14	120	0,21	8,5	II	15	24	3	12,5	87,5

Tabelle 8.

Digitannoid, eben nicht mehr tödliche Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamt- dosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht		Ver- giftungs- grad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD		Prozent des Anfangsgehalts	
			in mg	in FHD			Anfangs- gehalt	Gift- rest	im Blute %	es fehlen %
42	17	104	0,15	6,1	0—I	3	17	8	52	48
	21	128	0,15	6,1	0—I	3				
41	20	120	0,15	6,0	I	5	17	8	52	48
47	22	130	0,15	6,0	II	5	17	6	44	56
22	17	120	0,18	7,0	—	10	20	2	10	90
23	17	120	0,18	7,0	I	10	20	4	20	80
49	20	140	0,18	7,0	I—II	10	20	1	5	95
50	21	160	0,19	7,5	II	10	22	1,5	7	93
21	16	120	0,19	7,5	II	15	21	3	14	86
46	21	126	0,15	6,0	I—II	15	17	< 1	6	94
20	18	120	0,17	6,0	I	15	19	0	0	100
52	17	120	0,18	7,0	II	25	20	0	0	100
	17									
51	20	130	0,17	6,5	II	25	18,5	0	0	100
10	20	120	0,15	6,0	II	35	17	< 1	6	94

Tabelle 9.

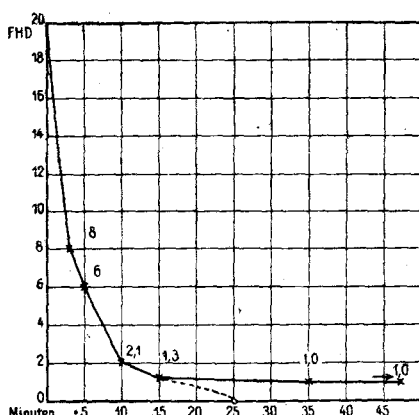
Digitannoid, kleine Gaben.

Versuch Nr.	Gewicht der Maus g	Gesamt- dosis in FHD	Dosis pro 1 g Körpergewicht		Ver- giftungs- grad	Zeit nach der Injektion Minuten	Giftgehalt des Blutes in FHD		Prozent des Anfangsgehalts	
			in mg	in FHD			Anfangs- gehalt	Gift- rest	im Blute %	es fehlen %
39	22	88	0,10	4,0	0	3	11,4	1	8	92
40	22	104	0,12	4,7	0	4	13,5	1	7	93
44	29	88	0,072	3,0	I	5	8,2	1	12	88
45	28	125	0,09	4,5	I	5	12,8	2	16	84
38	23	88	0,095	3,8	I	5	10,9	1	9	91
43	29	112	0,096	3,8	I	5	11,0	1	4	96
9	20	80	0,1	4,0	0	60	11,4	1	4	96

Höhepunkte der Vergiftung noch keine deutliche Besserung eingetreten, in Versuch 51 war die Besserung nur eine geringe; dennoch fand sich schon nach 25 Minuten kein nachweisbarer Giftrest mehr im Blute. In anderen Fällen war dagegen, wie bei den Strophanthinen,

selbst 35 und 60 Minuten nach der Injektion noch die einer Froschherzdosis entsprechende Giftquantität in 0,2 ccm Mäuseserum nachweisbar.

Konstruiert man aus den Versuchen, die das Schicksal ungefähr gleichgroßer Digitannoidgaben (6—7,5 FHD pro 1 g) in Tabelle 8 belegen, eine Kurve ihres Verschwindens aus dem Blute, so zeigt dieselbe das gleiche Bild (Kurve 7) wie bei den Strophanthinen: sehr raschen Abfall und ein nachfolgendes längeres Festhalten eines geringen Giftrestes im Blute. Das Schicksal der in gut wasserlöslicher Form intravenös injizierten Digitalisglykoside im Warmblüterkörper zeigt also keinen wesentlichen Unterschied im Vergleiche mit dem Verhalten der Strophanthine.



Kurve 7. Kurve der zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion eben noch ertragener Gaben von Digitannoid im Blute nachweisbaren Giftreste.

Ein Vergleich des Schicksals der großen Digitannoidgaben in Tabelle 7 mit dem der kleinen in Tabelle 8 zeigt noch deutlicher als bei den Strophanthinen, daß große Dosen in den ersten Minuten wesentlich langsamer aufgenommen werden als kleine. Es sind nach etwa 3—5 Minuten von den großen Gaben noch etwa 50% im Blute verblieben, von den kleinen aber nur etwa 10% (im Durchschnitt von sechs Versuchen). Doch handelt es sich nur um eine Verzögerung in der Aufnahme großer Gaben, denn der Unterschied gleicht sich in der Folge aus, so daß etwa 10 Minuten nach der Injektion großer Gaben ungefähr die gleiche Aufnahme erreicht ist wie 5 Minuten nach der Injektion kleiner.

Hält man endlich den Verlauf der Aufnahme in die Gewebe mit den zeitlichen Verhältnissen des Vergiftungsverlaufs zusammen.

der sich nach der intravenösen Injektion von Digitannoid entwickelt, so ergibt sich wiederum wie bei den Strophanthinen, daß das Verschwinden des Giftes aus dem Blute dem Höhepunkte der Vergiftung vorangeht. Wie in dem angeführten Versuchsprotokoll war auch sonst die maximale Vergiftung nach den nicht mehr tödlichen Gaben etwa 4—5 Minuten nach der Injektion erreicht und blieb weitere 5—10 Minuten in unveränderter Schwere bestehen. Die Vergiftung erreicht also erst den Höhepunkt zu einer Zeit, in der schon mindestens 50% des Gifts aus dem Blute verschwunden sind, und sie besteht noch in gleichem Grade fort, während nur mehr geringe Giftreste zirkulieren. Die Erholung erfolgt immer langsam, deutlich langsamer als nach Strophanthingaben. Es besteht oft noch 30—45 Minuten nach der Injektion von Digitannoid schwere Dyspnoe, obgleich das Gift zu dieser Zeit nur noch qualitativ im Blute nachweisbar ist, ja schon nahezu vollständig daraus verschwunden sein kann. Die Vergiftungssymptome gehen also dem Giftgehalte des Blutes keineswegs parallel, sondern folgen ihm mit einer deutlichen Verspätung nach. Dies Verhalten erklärt sich zwanglos, wenn man nicht die Gegenwart des Giftes in der Gewebsflüssigkeit sondern erst seine Einwirkung auf die giftempfindlichen Elemente nach der Aufnahme in die Gewebe als Ursache der Vergiftung ansieht.

Schlußfolgerungen.

Es hat sich ergeben, daß der größte Teil der intravenös injizierten Digitalissubstanzen sehr rasch aus dem Blute verschwindet, daß sich die Aufnahme aber weiterhin verzögert, so daß ein Giftrest selbst nach kleinen Gaben mitunter 30—60 Minuten lang im Blute nachweisbar bleibt. Zu welchem Zeitpunkte das Blut gänzlich giftfrei wird, ist allerdings nach unseren Versuchen nicht zu entscheiden, da die Nachweisbarkeit des Giftrestes an der Empfindlichkeit des Froschherzens ihre Grenze findet und wir überdies die Empfindlichkeit dieses Testobjekts im Interesse der Sicherheit der Beobachtungen nur bis zur Einwirkungszeit von 2 Stunden ausnützten. Immerhin fand ich in mehreren Versuchen auch schon zur Zeit noch bestehender Vergiftung 15 und 25 Minuten nach der Injektion keinerlei Andeutung einer Giftwirkung mehr im Serum der Tiere.

Auf den ersten Blick erscheinen meine Ergebnisse mit denen von Lhoták am Kaninchen unvereinbar. Doch steht sein Befund, daß die tödliche Strophanthingabe nach intravenöser Injektion bei durch Kreuzzirkulation verbundenen Tieren beide Tiere vergiftet, kaum im Widerspruch zu dem von mir beobachteten allmählichen Verschwinden des

Giftes aus dem Blute. Es ist nach dem Ausfall meiner Versuche an der Maus sehr wohl begreiflich, daß die Aufnahme großer Gaben durch die Gewebe den Giftgehalt des Blutes in dem Blutspenderkaninchen nicht sogleich so vollständig abschwächen konnte, daß das blutempfangende Tier verschont blieb. Anders steht es mit dem Digitoxinversuch Lhotáks, in welchem die einfach letale Gabe am Kaninchen sofort zu verschwinden schien, so daß das zweite, mit dem ersten Tier durch Kreuzzirkulation verbundene Kaninchen nicht oder nicht tödlich vergiftet wurde. Dieser Versuch ist aber mit den meinigen an der Maus nicht vergleichbar, da Lhoták das kristallisierte, in Wasser völlig unlösliche Digitoxin in starken (bis 90%) alkoholischen Lösungen injizieren mußte, während in meinen Versuchen die Aktivglykoside der Digitalis als Digitannoid-Alkaliverbindungen in gut wasserlöslicher Form zur Anwendung kamen.

Die anfänglich rasche Entgiftung des Blutes kann nur auf eine Aufnahme der Digitalissubstanzen durch die Gewebe bezogen werden. Was aus ihnen in den Geweben selbst wird, darüber sagen meine Versuche nichts aus. Da wir keine Methoden kennen, das einmal gebundene Gift aus den Geweben wieder frei zu machen, so ist eine chemische Veränderung nach der Bindung das Wahrscheinlichste.

Die Aufnahme des Giftes in die giftempfindlichen Gewebe bedingt die Vergiftung. Deshalb ist stets eine Latenzzeit vorhanden, ehe die Vergiftung auf den Höhepunkt gelangt. Während der Latenzzeit wird das Gift aus dem Blute aufgenommen, d. h. bis zur wirklichen Konzentration in den giftempfindlichen Organen gespeichert. Im weiteren Verlaufe kann die Giftwirkung bei praktisch schon giftfreiem Blute oder bei einem sehr geringen Giftgehalte desselben fortbestehen, d. h. die einmal aufgenommenen Digitalissubstanzen werden im Gewebe längere Zeit festgehalten. Da aber ein Giftrest im Blute in der Regel noch nachgewiesen werden kann, während die Tiere sich schon sehr vollständig erholt haben, so liegt es nahe, den Giftverbrauch im weiteren Verlaufe der Vergiftung auf »Nebenaffinitäten« zu beziehen, durch welche nicht giftempfindliche Organe die Digitalissubstanz dem Blute entziehen. Auch die Niere wirkt — wenigstens für Strophanthine — bei der Entgiftung mit.

In bezug auf die Latenzzeit der Wirkung verhalten sich die giftempfindlichen Organe des ganzen Organismus nicht anders als das isolierte Froschherz, das gleichfalls, wie dies zuerst P. Trendelenburg¹⁾ gezeigt hat, selbst durch maximale Gaben niemals ohne Latenzzeit vergiftet wird. Der weitere Verlauf des Vergiftungsvorganges gestaltet sich aber nach meinen Versuchen beim ganzen Orga-

1) P. Trendelenburg, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 256.

nismus anders als beim isolierten Herzen, da sich das Blut nach intravenöser Injektion am ganzen Tiere weit rascher des größten Teils einer tödlichen Gabe zu entledigen vermag, während das Froschherz den Digitalislösungen, die in kurzer Zeit tödlich wirken, nur sehr wenig Gift entnimmt. Da wir keinen Anlaß haben, dem Warmblüterherzen einen im Vergleich zum Froschherzen unverhältnismäßig großen Digitalisverbrauch zuzuschreiben, so gelangt man zu der Annahme, daß bei dem Verschwinden des Giftes aus dem Blute auch Nebenaffinitäten anderer Gewebe mitwirken. Sie können sich in giftempfindlichen Organen finden; so gibt sich das Eindringen des Gifts ins Zentralnervensystem auch bei guter Herztätigkeit schon durch Dyspnoe, mitunter durch Krämpfe und endlich durch Respirationsstillstand kund. Außerdem ist aber zu vermuten, daß auch nichtgiftempfindliche Gewebe das Gift aufnehmen. Für diese Annahme sprechen auch Beobachtungen nach subkutaner Zufuhr, über die später berichtet werden soll.

Aus dem Verlaufe des Verschwindens der Digitalissubstanzen aus dem Blute ergeben sich vielleicht auch einige Anhaltspunkte für unsere Vorstellungen über den Mechanismus ihrer Aufnahme. Die Beobachtungen lassen sich dahin formulieren, daß mit der zunehmenden Sättigung der Gewebe die Aufnahme weiterer Giftmengen abnimmt. Für ein solches Verhalten sprechen auch die später mitzuteilenden Ergebnisse bei allmählicher Resorption von Digitalissubstanzen. Nach intravenöser Einverleibung erreicht die Sättigung der Gewebe schon nach wenigen Minuten einen je nach der angewandten Giftmenge verschieden hohen Grad; beim Herannahen bzw. bei Erreichung eines Sättigungspunktes nimmt dann die Bindung weiteren Giftes ab. Dann kann die Vergiftung abklingen, obgleich noch ungebundenes Gift im Blute zirkuliert. Mit der Annahme, daß die Digitalissubstanzen durch Adsorption aufgenommen werden, ist der Typus ihres Verschwindens aus dem Blute wohl vereinbar, denn für Adsorptionsvorgänge ist es gerade charakteristisch, daß die aufgenommene Menge bei steigender Konzentration verhältnismäßig nur wenig zunimmt. So würde sich der wesentlich größere Giftrest im ersten Stadium der Aufnahme größerer Gaben, d. h. deren langsamere Aufnahme, erklären. Im weiteren Verlaufe des Vorganges folgt aber, wie wir aus anderen Versuchen wissen, der Aufnahme der Digitalissubstanzen eine irreversible feste Bindung nach, in der sie zwar noch zerstört, aber nicht mehr ausgewaschen werden können.

Zusammenfassung.

Aus dem Zusammenhalte aller Befunde lassen sich folgende Schlüsse ziehen.

1. Die untersuchten Digitalissubstanzen: k-Strophanthin, g-Strophanthin und die Aktivglykoside der Digitalisblätter in Form ihrer leicht alkalilöslichen Tannoidverbindungen, sind nach intravenöser Injektion im Blute von Mäusen durch den biologischen Nachweis mit Hilfe der typischen Digitaliswirkung auf das isolierte Froschherz gut nachzuweisen. Die Ermittlung derjenigen Verdünnung des Blutserums, die noch einen bestimmten Wirkungsgrad der Vergiftung am Froschherzen herbeizuführen vermag, ließ sich zu einer quantitativen Methode von genügender Genauigkeit ausarbeiten, durch die der Giftrest im Blute der Versuchstiere nach »Froschherzdosen« bestimmt und zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion mit dem berechneten Anfangsgehalte an injiziertem Gift verglichen werden konnte.

2. Der weitaus größte Anteil der injizierten Digitalissubstanzen verschwindet schon innerhalb 10—15 Minuten aus dem Blute. Nach dieser Zeit ist nur noch ein Giftrest von etwa 5—10% der injizierten Menge im Blute enthalten und bleibt meist längere Zeit (bis 60 Minuten) noch nachweisbar. In bezug auf diesen anfänglich raschen Abfall der Giftkonzentration und den verhältnismäßig langen Verbleib eines geringen Giftrestes im Blute verhalten sich die untersuchten Substanzen prinzipiell gleich.

3. Vergleicht man die Kurve des Verschwindens aus dem Blute mit den Vergiftungssymptomen, so läßt sich feststellen, daß der Höhepunkt der Vergiftung erst nach 4—5 Minuten, d. h. zu einer Zeit erreicht wird, in der schon 50—80% der injizierten Menge aus dem Blute verschwunden sind. Dagegen dauert die Vergiftung in unveränderter Schwere oft bis 15 und 25 Minuten an, obgleich zu dieser Zeit nur noch ein sehr geringer Giftrest zirkuliert. Die Vergiftungssymptome folgen somit der Aufnahme der Digitalissubstanzen in die Gewebe erst nach, das aufgenommene Gift wirkt aber noch weiter, während die Entgiftung des Blutes allmählich vor sich geht.
