

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Untersuchungen über die Herz- und Gefäßwirkungen kleiner Digitalisgaben bei intravenöser Injektion.

Von

Dr. Don R. Joseph.

Associate of the Rockefeller Institute New York.

(Mit 4 Kurven.)

Daß die zuerst in Durchleitungsversuchen an überlebenden Organen¹⁾ festgestellten Gefäßwirkungen der Digitalissubstanzen auch bei der Digitaliswirkung im lebenden Tiere eine Rolle spielen, dafür haben schon zahlreiche plethysmographische Versuche den Beweis erbracht. Nach der intravenösen Injektion von noch keineswegs tödlichen Gaben hat man insbesondere die GefäßErweiterung in der Niere genauer studiert. (Löwi und Jonescu²⁾, Hedinger³⁾. An den Darmgefäßen hat man vorwiegend Verengerung konstatiert und zwar auch nach Gaben, die den Blutdruck noch wenig ändern²⁾. Daß bei jeder erheblichen Blutdrucksteigerung durch Digitalissubstanzen die Verengerung im ganzen Gefäßbaum über die gleichzeitige Erweiterung einzelner Gefäßgebiete überwiegt, geht schon aus der Tatsache hervor, daß das Minutenvolumen des Herzens während einer solchen Blutdrucksteigerung durch Digitalissubstanzen vermindert zu sein pflegt (Cushny⁴⁾, Tigerstedt⁵⁾, daß also eine Zunahme des gesamten peripheren Widerstands die wesentlichste Ursache der Blutdrucksteigerung nach größeren Gaben darstellt (vergl. auch de Heer⁶⁾. Die Verengerung der Gefäße durch Digitalis beruht sicher auf einer

1) Vgl. Kobert, Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. 1886, Bd. 22, S. 77.

2) Löwi und Jonescu, ebenda 1908, Bd. 59.

3) Hedinger, Deutsches Archiv für klinische Medizin 1910, Bd. 100.

4) Cushny, Americ. Journal of exper. Med. 1897, Bd. 2.

5) K. Tigerstedt, Skandin. Archiv f. Physiologie 1907, Bd. 20.

6) de Heer, Archiv f. d. ges. Physiologie, 1912, Bd. 148.

peripheren Wirkung in der Gefäßwand. Einen analogen Angriffspunkt in der Gefäßwand selbst müssen wir auch der gefäßerweiternden Wirkung in der Niere zuschreiben, da Löwi¹⁾ dieselbe auch nach Nierennervendurchreißung erhielt, und da sich auch bei der Durchleitung überlebender Organe durch geeignete Dosierung der Digitalis-substanzen wie Verengung so auch Erweiterung erzielen läßt. Neuerdings hat Meyer²⁾ auch an den Koronargefäßen des lebenden Tieres Erweiterung nach Strophantin und Digipuratum beobachtet³⁾.

Alle diese Feststellungen waren aber bisher nicht imstande, eine definitive Antwort auf die Frage zu geben, ob die Gefäßwirkungen auch bei den nicht toxischen Digitalisgaben, die für die Therapie in Betracht kommen, eine Rolle spielen. Versuche an überlebenden Organen sind in dieser Beziehung nicht unbedingt beweisend, sondern lassen nur gewisse Wahrscheinlichkeitsschlüsse für den Vergleich der Empfindlichkeit von Herz und Gefäßen zu⁴⁾. Ich habe es daher auf Veranlassung von Professor Gottlieb unternommen, das Verhalten von Herztätigkeit und Gefäßweite in verschiedenen Gefäßgebieten nach der Injektion von sicher nicht toxischen Digitalisgaben einem näheren Studium zu unterziehen. Diese Aufgabe, durch plethysmographische Untersuchungen gleichzeitig an zwei Organen das Verhalten zweier Gefäßgebiete zu prüfen und in den gleichen Versuchen auch Aufschluß über das Verhalten der Herztätigkeit zu erhalten, bietet einige technische Schwierigkeiten. Dieselben waren aber durchaus nicht unüberwindbar. Insbesondere hat es sich gezeigt, daß man nicht bloß die stürmische Wirkung größerer Digitalisgaben auf die Gefäßgebiete plethysmographisch verfolgen kann, sondern daß es auch gelingt, die Beobachtung des Organvolums von Niere und Darm bei gleichzeitiger Registrierung der Herztätigkeit in stundenlangen Versuchen nach kleinsten Gaben zu beobachten. Es soll in der vorliegenden Arbeit über die Ergebnisse von über 50 Versuchen berichtet werden, in denen das Verhalten der Nieren- und Darmgefäße nach kleinen Gaben von Strophantin und Digipuratum gleichzeitig mit der Registrierung von Kammerdruckkurven des Herzens plethysmographisch aufgeschrieben wurde.

1) Löwi und Jonescu, Archiv f. d. ges. Physiologie 1908, Bd. 59.

2) F. Meyer, Archiv f. Anat. u. Physiologie 1912, S. 223.

3) Dies steht allerdings im Widerspruche zu Versuchen am überlebenden Herzen von Rabe, (Zeitschrift für experim. Pathologie u. Therapie, 1912, Bd. 11). Doch dürfte die Dosierung in beiden Versuchsreihen schwer vergleichbar sein.

4) Vgl. R. Gottlieb, Therapeutische Monatshefte 1912, Juli.

Methodik.

Als Versuchstier diente in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Versuche das Kaninchen. Ich habe allerdings auch einige Versuche an Katzen angestellt. (Zwölf Versuche.) Ein wesentlicher Unterschied in den Herz- und Gefäßwirkungen an Katzen und Kaninchen war aber nicht vorhanden. Die Kaninchen wurden mit Urethan narkotisiert; sie erhielten 1,25 g pro Kilogramm in 10%iger Lösung subcutan injiziert. Künstliche Atmung war in allen Fällen notwendig, in denen die Kammerdruckkurven aufgenommen wurden. Durch Wärmekissen wurden die Tiere vor Abkühlung während der langdauernden Experimente geschützt.

Zur Einführung in das Cohnheim-Roysche Onkometer wurde die linke Niere durch einen seitlichen Schnitt zugänglich gemacht, sorgfältig von ihren Peritonealverbindungen befreit und rasch in das vorgewärmte Onkometer eingelegt, dessen Kammern mit Paraffinum liquidum gefüllt waren. Das Onkometer mit der Niere ließ ich sodann durch den kleinen Bauchschnitt in die Peritonealhöhle zurückschlüpfen und konnte es ohne Schwierigkeit in richtiger Lage erhalten.

Durch einen Medianschnitt wurde das Jejunum und obere Ileum aufsucht, die Enden einer Darmschlinge fest ligiert, nach oben und unten vom übrigen Darm abgetrennt und in einen Schäferschen Plethysmographen eingebracht, der aus Zinkblech geformt war. Durch eine Vaseline Mischung geeigneter Konsistenz wurde die obere Glaswand des Plethysmographen sorgfältig abgedichtet. Der Zustand der eingeschlossenen Darmschlinge konnte während des ganzen Versuchs leicht kontrolliert werden. Nach einiger Übung war es möglich, die Präparation des Darms rasch und meistens ohne jede Stauung auszuführen. Die Größe der benützten Darmschlinge variierte nur wenig von Fall zu Fall.

In der Mehrzahl der Fälle wurde die Plethysmographie von Niere und Darm mit der Aufschreibung des Kammerdrucks im linken Ventrikel kombiniert. Nach Einleitung der künstlichen Atmung wurde der Thorax in der Medianlinie geöffnet, die Arteriae mammae internae ligiert, das Pericard in der Medianlinie gespalten und durch Ligaturen ringsherum an die geöffnete Brustwand eingenäht. Dadurch wurde erstens die Lunge vor Austrocknung bewahrt, dann aber das Herz auch wie auf einem Teller in die Höhe gehoben. Sodann wurde mit einer feinen gekrümmten Dünndarmnadel ein Ligatur rund um die Spitze des linken Ventrikels angelegt. In der Mitte der so entstandenen Ligaturschlinge wurde ein feiner Schnitt in die

Herzwand gemacht und eine Herzkanüle durch die Ventrikelwand in die Höhle des linken Ventrikels eingestoßen und durch Zuziehen der Ligaturschlinge daselbst verankert. Ich benutzte einen Troikart, wie ihn Straub¹⁾ vor einiger Zeit beschrieben hat. Nach dem Zurückziehen des Mandrins wurde die Kanüle in geeigneter Lage gehalten und dabei jede Zerrung des Herzens vermieden. Die ganze Operation der Einführung konnte rasch und meist ohne Blutverlust ausgeführt werden. Das Herz schlug regelmäßig und kräftig, in einzelnen unserer Fälle über 3 Stunden lang. Blutgerinnung bereitete kaum Schwierigkeiten, da das die Kanüle mit dem Hürthleschen Manometer verbindende Röhrensystem mit einer Lösung gefüllt war, die 4,6% Natriumbikarbonat und 7% Natriumkarbonat enthielt.

Zur Registrierung des Blutdrucks wurde eine Carotis mit einem Quecksilbermanometer verbunden. Um die Volumveränderungen von Darm und Niere aufzuschreiben, bediente ich mich zweier Pistonrekorden nach Schlayer. Die Hebellänge dieser Schlayerschen Pistonrekorden war so eingerichtet, daß jede Volumänderung der Niere oder des Darms von je 1 cm einen Ausschlag von 100 mm ergab. Mit anderen Worten, jedem Zuwachs oder jeder Abnahme von 1 mm Hebelausschlag in unseren Tabellen entsprechen ebenso viele Hundertel eines Kubikzentimeter der tatsächlichen Volumänderung des Organs. Das mittlere Volumen der Niere variierte nur wenig und betrug ungefähr 6 cm. Das Volumen der von uns benutzten Darm-schlingen variierte zwischen 17 und 21 cm und betrug in den meisten Fällen etwa 19 cm.

Wie das Onkometer, so wurden auch die Schlayerschen Registrierapparate mit flüssigem Paraffin gefüllt. Die zwischen dem Plethysmographen und dem Schreibapparat eingeschalteten Röhren waren wie der Darmplethysmograph selbst mit Luft erfüllt. Durch die Kombination von Luft und Flüssigkeitsübertragung wurde ein nur minimaler Druck auf das Organ im Plethysmographen ausgeübt. Die Schreibung funktionierte vortrefflich.

Wie schon erwähnt, war die Herzkanüle mit einem Hürthleschen Membranmanometer verbunden. Für unsere Zwecke genügte diese Einrichtung, um relative Veränderungen in der Stärke des Herzschlags zu beobachten, wenn sie auch nicht den absoluten Wert einer Änderung richtig wiederzugeben vermochte.

In den Kurven ist die Zeitschreibung zugleich die Abszisse für

1) Straub, Verhandlungen der physikal-med. Gesellschaft zu Würzburg 1907, S. 85.

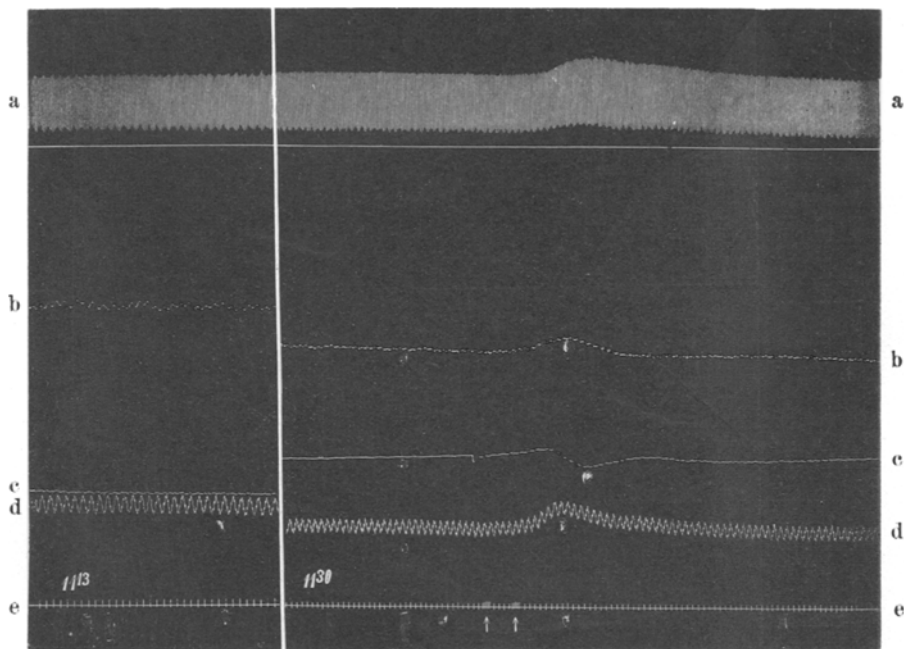
den Blutdruck. Während der Injektion wurden Fünftelsekunden geschrieben.

Als Repräsentanten der Digitalisgruppe benutzte ich das g-Strophantinum crystalisatum (Thoms) und das Extractum Digitalis depuratum (Digipuratum), welches die Gesamtheit der in den Digitalisblättern enthaltenen Glykoside in einer in zwei pro Mille Soda leicht löslichen Form enthält. Ich benutzte eine Lösung von 0,5 mg Strophantin in 1 ccm und von 0,1 g Digipuratum in 1 ccm. Die angewandten Dosen von Strophantin variierten zwischen 0,005 mg bis zu 0,1 mg, die angewandten Dosen von Digipuratum zwischen 5 mg und 150 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Allen Injektionen ließ ich 0,5 ccm 0,9% NaCl nachfolgen, um die ganze Giftdosis in den Kreislauf zu bringen.

Ich beobachtete in den meisten Versuchen das folgende Vorgehen. Zunächst injizierte ich eine kleine Gabe des Digitalispräparates.

Kurve I.

Beispiel der Adrenaleinwirkung auf Herz und Gefäße.



Versuch 56.

a = Innendruck des linken Ventrikels, b = Nierenvolumen, c = Darmvolumen, d = Blutdruck, e = Zeit in Sekunden; Beginn des Versuchs 11,12 Uhr.

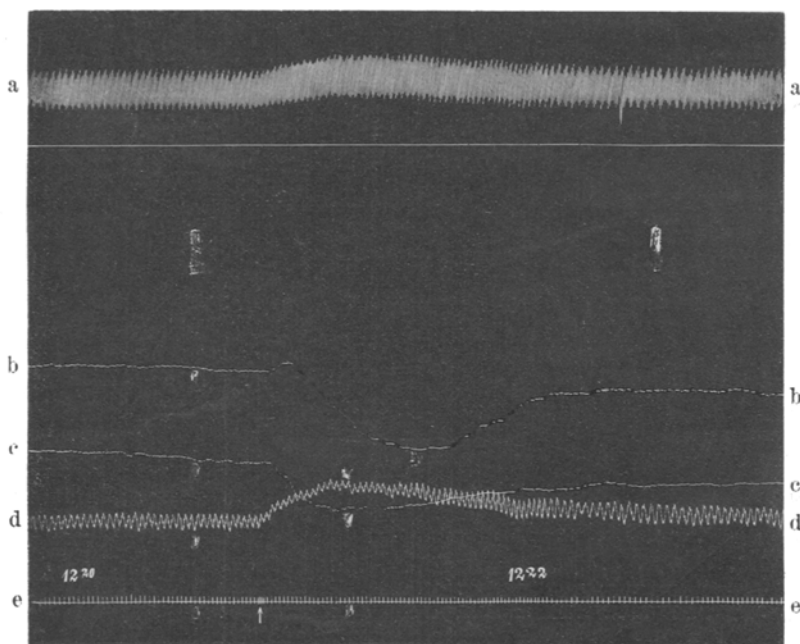
(Kurve auf $\frac{1}{2}$ verkleinert.) Zwischen $\uparrow \uparrow$ Injektion.

Dann machte ich meistens eine Pause von mindestens 15 Minuten, um die Wirkungen auf Herz und Gefäßgebiete zu verfolgen. Dann erst wurde eine zweite Injektion einer größeren Gabe desselben Präparats gemacht. Mittlere und größere Gaben hatten dann, insbesondere am Darm, so langdauernde Gefäßverengerungen zur Folge daß dieselben nicht immer bis zu Ende verfolgt werden konnten.

Großen Wert haben wir darauf gelegt, den Zustand der Darm- und Nierengefäße während langdauernder Versuche ständig zu kontrollieren. Dies konnte zum Teil schon durch die Inspektion geschehen. Um uns gegen Ende der Versuche ein Urteil über die Reaktionsfähigkeit der Gefäßwände zu verschaffen, injizierten wir vor Beendigung der Versuche fast immer eine kleine Adrenalindosis (vgl. Kurve I). Ebenso prüften wir gegen Ende der Versuche auch noch die reflektorische Erregbarkeit der Darm- und Nierengefäße in den Plethysmographen mit Hilfe eines starken sensiblen Reizes, als den wir Ammoniak-

Kurve II.

Beispiel der Wirkung sensiblen Reizes auf Herz und Gefäße.



Versuch 51.

a = Innendruck des linken Ventrikels, b = Nierenvolumen, c = Darmvolumen,
d = Blutdruck, e = Zeit in Sekunden; Beginn des Versuchs 12,02 Uhr.
(Kurve auf $\frac{1}{2}$ verkleinert) Bei \uparrow Reiz!

dämpfe auf die Nasenschleimhaut anwandten (vgl. Kurve II). Beide Proben zeigten, daß die Gefäße sich auch nach stundenlangen Versuchen immer noch in gutem Zustande befanden. Auch der allmähliche Rückgang einer durch Digitalissubstanzen hervorgerufenen Veränderung beweist den normalen Zustand des Gefäßapparats. In dieser Beziehung sei es erwähnt, das ich in einzelnen Versuchen auch nach einer Verengung der Darmgefäße von 80 Minuten Dauer die Gefäße wieder zur Norm zurückkehren sah.

Allgemeine Übersicht über die gebrauchten Gaben.

Da die Resultate, die wir mit Strophantin und mit Digipuratum erhielten, nicht prinzipiell verschieden sind, so werden wir beide Versuchsreihen gemeinsam besprechen können. Unser Beobachtungsmaterial an normalen Versuchstieren umfaßt 29 gelungene Versuche mit Strophantin an 15 Kaninchen und 26 Digipuratum-Injektionen an 12 Kaninchen. Die Gaben variierten dabei von den kleinsten, fast unwirksamen Dosen bis nahe an die tödlichen; die weitaus größte Mehrzahl der Experimente beschäftigte sich aber mit der Wirkung solcher Gaben, die noch weit unter dem Schwellenwerte jeder toxischen Wirkung auf das Herz liegen.

Gaben von 0,005 mg pro Kilogramm Strophantin und Gaben von 5—10 mg pro Kilogramm Digipuratum sind die Schwellenwerte irgendwelcher Wirkungen am Kreislauf des Kaninchens. Auch noch Gaben bis 0,03 mg pro Kilogramm Strophantin werden von den Versuchstieren vertragen, ohne daß sich die ersten Anzeichen einer toxischen Wirkung, d. i. Irregularität des Herzens einstellen. Nach 0,05 mg pro Kilogramm Strophantin sieht man schon öfters Irregularität des Herzschlags eintreten, besonders, wenn schon eine frühere Strophantin-Injektion vorangegangen ist. Wenn nach 0,05 mg überhaupt Unregelmäßigkeit des Herzschlags entsteht, so geht sie bald vorüber, und auch mehrfach wiederholte Injektionen dieser Gabe töten die Tiere nicht. Das Herz schlug in solchen Experimenten über 4 Stunden lang nach der letzten Injektion von 0,05 mg noch regelmäßig und stärker als normal. Nach 0,1 mg pro Kilogramm Strophantin tritt bereits eine deutliche Giftwirkung auf das Herz ein, und wenn vorher schon einmal 0,05 mg injiziert waren, so wirkte die Gesamtmenge von 0,15 mg pro Kilogramm Strophantin in drei Fällen letal. Auch nach Heffter¹⁾ beträgt die letale Dosis von

1) Heffter, Therap. Monatshefte 1909, Bd. 23, S. 45.

Strophantin für Kaninchen bei intravenöser Injektion 0,16 pro Kilogramm. Die Mehrzahl der von uns studierten Strophantin-Wirkungen bezieht sich, wie die Tabellen belegen, auf die Gabengrößen von 0,005 bis 0,05 mg pro Kilogramm, sie bewegen sich also zwischen $\frac{1}{30}$ und $\frac{1}{3}$ der letalen Dosis.

Die wirksamen Gaben von Digipuratum beginnen bei etwa 5—10 mg pro Kilogramm Kaninchen und die Dosis letalis minima liegt bei ungefähr 200 mg. Es ist bemerkenswert, daß das Digipuratum, wie uns einige Versuche zeigten, für Katzen erheblich toxischer ist als für Kaninchen. An dem von uns als Versuchstier verwendeten Kaninchen rief die Injektion von 25—30 mg pro Kilogramm Digipuratum noch niemals irgendwelche toxische Wirkungen am Herzen hervor. Erst Gaben von 100 mg Digipuratum pro Kilogramm erzeugten in den meisten Fällen vorübergehende Irregularität des Herzens, besonders wenn einige Zeit vorher schon eine frühere Injektion vorangegangen war. Meist dauert die Periode der Unregelmäßigkeit nur wenige Minuten; nur in zwei Versuchen war sie von längerer Dauer. Die Mehrzahl unserer Digipuratum-Versuche beschäftigten sich mit den Wirkungen von 25—30 mg pro Kilogramm, eine kleinere Anzahl mit geringeren Gaben (5—12 mg) und mit größeren Gaben bis etwa 100 mg pro Kilogramm; die Gabengrößen variierten also, wie die Tabellen belegen, von etwa $\frac{1}{30}$ bis zu $\frac{1}{2}$ der letalen Dosis und betrug meist $\frac{1}{10}$ derselben.

Die von uns verwandten Gaben von Strophantin und Digipuratum bewirkten immer nur eine ganz unbedeutende Blutdrucksteigerung. Selbst 0,05 mg Strophantin hatte niemals einen blutdrucksteigernden Effekt von über 10 mm Hg, geringere Gaben riefen kaum eine Steigerung von über 5 mm hervor. Auch die Blutdrucksteigerung nach 10—50 mg pro Kilogramm Digipuratum war ungemein gering; nur in 2 von 19 Injektionen mit diesen Gaben betrug sie über 8 mm Hg. 5 mg per Kilogramm Digipuratum veränderten weder Blutdruck noch Pulszahl und auch ihre Wirkung auf Nieren- und Darmgefäße waren nur eben noch zu beobachten, so daß diese Gabe wohl schon unter der Schwelle sicherer Wirksamkeit liegt.

Auch der Effekt der von uns meist benützten kleinen Gaben auf die Pulsfrequenz war ein sehr geringer. Nach Gaben bis 0,03 mg pro Kilogramm Strophantin wurde der Herzschlag bald um 3 bis 6 Schläge pro Minute beschleunigt, bald blieb er unverändert und nur in vier Fällen von zwölf Injektionen trat eine Verlangsamung um 6—12 Pulse pro Minute ein. Ebenso riefen Gaben von 10 bis

25 mg pro Kilogramm Digipuratum bald eine geringe Zunahme, bald eine Verlangsamung um 3—9 Pulse in der Minute hervor, bald blieb die Pulszahl unverändert. Nach Gaben von 50 mg pro Kilogramm und darüber zeigte das Herz immer Verlangsamung, die bis 18 Pulse pro Minute betrug.

Wir haben somit mit Gaben gearbeitet, die kaum blutdrucksteigernd wirkten und an normalen Versuchstieren auch nur inkonstante Wirkungen auf die Pulsfrequenz zeigten.

Dagegen ergab die Aufzeichnung der Kammerdruckkurven mit Hilfe der Straubischen Troikart-Kanüle und des Hürthleschen Gummimanometers auch schon bei Gaben von 0,005—0,02 mg Strophantin (8 untersuchte Fälle) und nach Gaben von 10—25 mg pro Kilogramm Digipuratum eine deutliche Zunahme der Stärke der Ventrikel-Kontraktion. Die Kammerdruckkurve nahm schon etwa 1 bis 2 Minuten nach der Injektion gegenüber der Vorperiode an Höhe zu; die Herztätigkeit blieb in den einzelnen Versuchen verschieden lange verstärkt. Nach größeren Gaben von Strophantin oder Digipuratum schlug das Herz fast immer bedeutend stärker als vorher; nach 100 mg Digipuratum pro Kilogramm blieb z. B. die Verstärkung des Kammerdrucks 1—2 Stunden lang bestehen.

Tabelle I.

Wirkung von Strophantin auf die Ventrikelkontraktion des Herzens.

Nummer des Versuchs	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Puls- frequenz pro Minute	Höhe der Ventrikelkontraktion	
				vor der Injektion	nach der Injektion
57	0,005	+ 2	— 6	9,40	10,00
61	0,005	+ 3	± 0	11,40	12,75
63	0,005	+ 3	+ 6	13,10	14,00
64	0 01	+ 1	— 6	10,30	10,60
64	0,02	+ 5	+ 3	14,40	14,70
62	0,05	+ 31	+ 27	11,25	14,10

Wir haben nun die Wirkung auf die Nierengefäße und auf die Darmgefäße für jene kleine Gaben von Strophantin und Digipuratum untersucht, welche nur wenig über dem Schwellenwerte einer nachweisbaren Wirkung auf den Kreislauf liegen. Es handelt

Tabelle II.

Wirkung von Digipuratum auf die Ventrikelkontraktion des Herzens.

Nummer des Versuchs	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mg	Puls- frequenz pro Minute	Höhe der Ventrikelkontraktion	
				vor der Injektion	nach der Injektion
56	4,8	+ 1	— 3 (?)	15,00	15,40
52	6,3	+ 3	— 6	7,50	8,40
51	11,7	+ 4	± 0	9,50	10,10
59	25,0	+ 2	— 3	11,50	11,75
60	28,0	+ 4	— 6	10,50	11,75
50	33,0	+ 11	+ 12	10,75	13,70
58	109,0	+ 23	— 18	11,00	13,75
60	112,0	+ 13	{ + 6 — 42	12,75	16,00

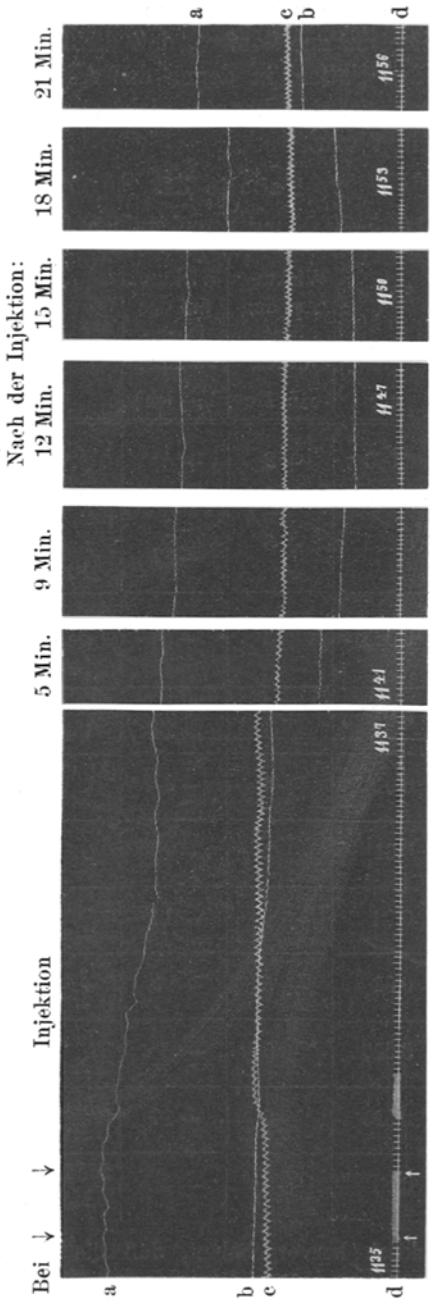
sich um Gaben, die einen sehr geringen Einfluß auf den Blutdruck und einen eben meßbaren Einfluß auf die Herztätigkeit haben, aber noch in keiner Weise toxisch auf das Herz wirken.

Über die Veränderungen der Darmgefäße nach intravenöser Injektion kleiner Strophantin- und Digipuratungaben.

Die Einwirkung des Strophantins auf die Darmgefäße ergab ein völlig eindeutiges Resultat. In diesem Gefäßgebiete trat nach Gaben von Strophantin zwischen 0,005—0,05 mg pro Kilogramm — mit einer einzigen Ausnahme unter 20 Versuchen — immer Verengung ein (vgl. Kurve III).

Im allgemeinen ist der Verlauf des plethysmographischen Versuchs der folgende: 1—2 Minuten nach der Injektion begann der Schreiber des Plethysmographen zu sinken; die Verengung war dabei immer eine allmähliche. Der Schreiber sank kontinuierlich oft 15—25 Minuten lang. Insbesondere nach den größeren Strophantindosen war die Gefäßverengung eine so anhaltende, daß es aus technischen Gründen unmöglich war, ihren Rückgang abzuwarten. In einigen Fällen konnte aber doch die Rückkehr zur Norm oder

Kurve III.
Wirkung von Strophanthin (etwa $\frac{1}{3}$ letale Dosis) auf Herz, Nieren- und Darmgefäße.



Versuch 32.

a = Nierenvolumen, b = Darmvolumen, c = Blutdruck, d = Zeit in Sekunden; Beginn des Versuchs 11,18 Uhr.
(Kurve auf $\frac{1}{2}$ verkleinert.)

wenigstens der Beginn der Wiedererweiterung der Gefäße beobachtet werden; diese Fälle, sowie vor allem die Konstanz der Resultate in allen Versuchen beweisen zur Genüge, daß die lange Dauer der Verengerung auch in den Fällen, in denen das Abklingen der Erscheinung nicht abgewartet werden konnte, nicht etwa durch methodische Versuchsfehler bedingt war.

Tabelle III.

Wirkung von 0,005—0,03 mg Strophantin auf die Darmgefäße.

Nummer des Versuchs	Erste oder zweite In- jektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blut- druck mm Hg	Wirkung auf das Darm- volumen $\frac{1}{100}$ cm ³	Anmerkung
57	1.	0,005	+ 2	+ (?)	Veränderung der Herztätigkeit zweifelhaft.
61	1.	0,005	+ 3	+ 2 — 17	Maximum der Konstriktion nach 21 Minuten; während 10 Min. blieb sie konstant.
63	1.	0,005	+ 3	— (?)	Allmähliche Konstriktion; die genaue Größe nicht meßbar.
61	2.	0,01	+ 3	+ 1 — 34	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum nach 24 Min.
63	2.	0,01	+ 5	— 64 (?)	Allmähliche Konstriktion; die Zahl nicht ganz sicher.
64	1.	0,01	+ 1	— 30	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum nach 29 Minuten.
34	1,	0,02	+ 5	— 14	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 4 Min. nicht.
64	2.	0,02	+ 5	— 29	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum nach 38 Minuten.
27	1.	0,025	+ 5	— 4	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 5 Min. nicht.
29	1.	0,025	+ 5	— 10	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 3½ Min. nicht.
25	1.	0,03	+ 8	— 4	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 11 Min. nicht.

Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die Inspektion der Darmgefäße im Plethysmographen jedesmal zeigte, daß die Gefäße gut pulsierten und der Tonus der Darmmuskulatur erhalten blieb. Meist änderte sich

auch die Farbe des Darms nicht merklich, nur in einzelnen Fällen verlor der Darm seine frühere hellrote Farbe, wurde blaß und nahezu blutleer, und die Arterien des Mesenteriums erschienen geradezu fadenförmig. Der Blutdruck entfernte sich auch in diesen Fällen nicht weit von der Norm. Wenn der geschilderte langdauernde Effekt der Strophantin-Injektion, dessen Rückgang gerade in diesen Fällen stärkster Wirkung nicht abgewartet werden konnte, an Stelle der kontinuierlichen Verengung der entgegengesetzte, eine Erweiterung, gewesen wäre, so hätte man an einen methodischen Fehler durch Stauung im Plethysmographen denken müssen. Gegen eine kontinuierliche Verengung indessen kann man bei gleichbleibendem oder etwas steigendem Blutdruck einen Einwand nicht erheben.

Die geschilderte Verengung der Darmgefäße nach Strophantin war bei allen Gaben über 0,005 mg pro Kilogramm nachweisbar. Diese Dosis liegt an der Grenze der Wirksamkeit; in zwei Fällen unter drei Versuchen mit 0,005 mg war die Veränderung in dem Volumen des Darms eine so geringe, daß sie zweifelhaft erschien, in dem dritten Fall trat eine deutliche Verengung von 17 mm Hebelausschlag ein, nachdem ihr eine vorübergehende geringe Erweiterung von 2 mm Hebelausschlag vorangegangen war. Das Ausmaß der Verengung nach den größeren Gaben war nicht konstant. Es ist uns nicht möglich, die Endeffekte von Gaben verschiedener Größe miteinander zu vergleichen, weil in den meisten Fällen infolge der langen Dauer der Wirkung die Beobachtung nicht verfolgt werden konnte, bis das Maximum der Verengung erreicht war. Nur in 8 von 20 Minuten wurde die Beobachtung fortgesetzt, bis die Gefäßverengung rückgängig wurde, bzw. bis sich wieder der Schreiber zu heben begann. In diesen acht Versuchen betrug die mittlere Dauer der Verengung bis zur Erreichung des Maximums im Mittel 23 Minuten. In einzelnen der Versuche, in denen der Rückgang nicht abgewartet wurde, war die Dauer der Verengung aber erheblich größer; in Versuch 62 und Versuch 24 z. B. waren die Blutgefäße noch nach 61 bzw. nach 39 Minuten dauernder Beobachtungszeit noch immer in Verengung begriffen.

Der Vergleich der Tabellen III und IV zeigt, daß im allgemeinen mehr noch als die Dauer auch die Größe des Ausschlags mit der Höhe der Gabe wächst, soweit die unvollständig durchgeführte Beobachtung einen Vergleich zuläßt. (Tabelle IV siehe nächste Seite.)

Es mag nochmals erinnert werden, daß eine einzige Ausnahme in der Reaktion der Darmgefäße gegen Strophantin in unseren Versuchen vorkam. In diesem Versuche, Nr. 25, rief die Gabe von 0,05 mg pro Kilogramm eine Erweiterung von 29 mm hervor, die nach 5 Minuten ihr Maximum erreichte und die während der nächsten 22 Minuten nicht ganz vollständig zurückging. Die Geschwindigkeit, mit der die Dilatation in

diesem Falle verlief, steht im Gegensatz zu der Langsamkeit, mit der sich sonst die Gefäßverengerung entwickelte. Hier läge der Einwand nahe, daß es sich um Stauung gehandelt hat; doch habe ich mich von dem guten Aussehen des Darm überzeugt.

Tabelle IV.
Wirkung von 0,05 mg Strophantin auf die Darmgefäße.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite oder dritte In- jektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blut- druck mm Hg	Wirkung auf das Darm- volumen $\frac{1}{100}$ cm ³	Anmerkung
18	1.	0,05	+ 5	— 9	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 4 Min. nicht.
24	1.	0,05	+ 9	— 117	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 29 Min. nicht.
62	1.	0,05	+ 31	— 177	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 61 Min. nicht.
24	2.	0,05	+ 10	— 129	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 39 Min. nicht.
25	2.	0,05	+ 10	+ 29	Maximale Dilatation nach 5 Minuten. Langsame Umkehr nach 22 Minuten.
27	2.	0,05	+ 5	— 112	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 23 Min. Langsame Umkehr.
29	2.	0,05	+ 9	— 53	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 18 Minuten.
23	3.	0,05	— 22	— 65	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 15 Minuten.
61	3.	0,05	+ 13	— 64	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 24 Min. und bleibt in den nächsten 16 Minuten konstant.
63	3.	0,05	+ 8	— 73	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 23 Minuten.
64	3.	0,05	+ 5	— 38	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 13 Min. und ging dann um 10 mm zurück.

Die Reaktion der Darmgefäße gegen Digipuratum ist nicht so einfach wie die gegen Strophantin. Zwar besteht der mächtigste und langdauerndste Effekt einer Digipuratum-Injektion auf die Darm-

gefäße gleichfalls in einer Verengerung derselben; nach Digipuratum ist aber auch ein Stadium der Gefäßerweiterung deutlich ausgesprochen und fast in jedem Falle nachweisbar.

In Gaben zwischen 10 und 100 mg pro Kilogramm erzeugte Digipuratum nahezu in allen unseren Versuchen zunächst eine vorübergehende Erweiterung der Darmgefäße, der dann eine lang-

Tabelle V.
Wirkung von Digipuratum auf die Darmgefäße. I. Kleine Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste oder zweite In- jektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blut- druck mm Hg	Wirkung auf das Darm- volumen $\frac{1}{100} \text{ cm}^3$	Anmerkung
56	1.	4,8	+ 1	+ 7	Die Dilatation erreicht das Maximum in 8 Minuten. Langsamer Rückgang nach 5 Minuten.
55	1.	5,3	± 0	+ 6	Die Dilatation erreicht das Maximum in 2 Minuten. Unvollständige Rückkehr zur Norm nach 5 Minuten.
53	1.	5,7	+ 3	+ 5	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Fast vollständige Rückkehr zur Norm in 14 Minuten.
52	1.	6,3	+ 3	— ?	Es fand eine Konstriktion statt, die aber nicht genau meßbar war.
55	2.	10,6	+ 4	+ 4 — 2	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 2 Minuten.
51	1.	11,7	+ 4	+ 3 — 27	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $1\frac{1}{2}$ Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 15 Minuten.

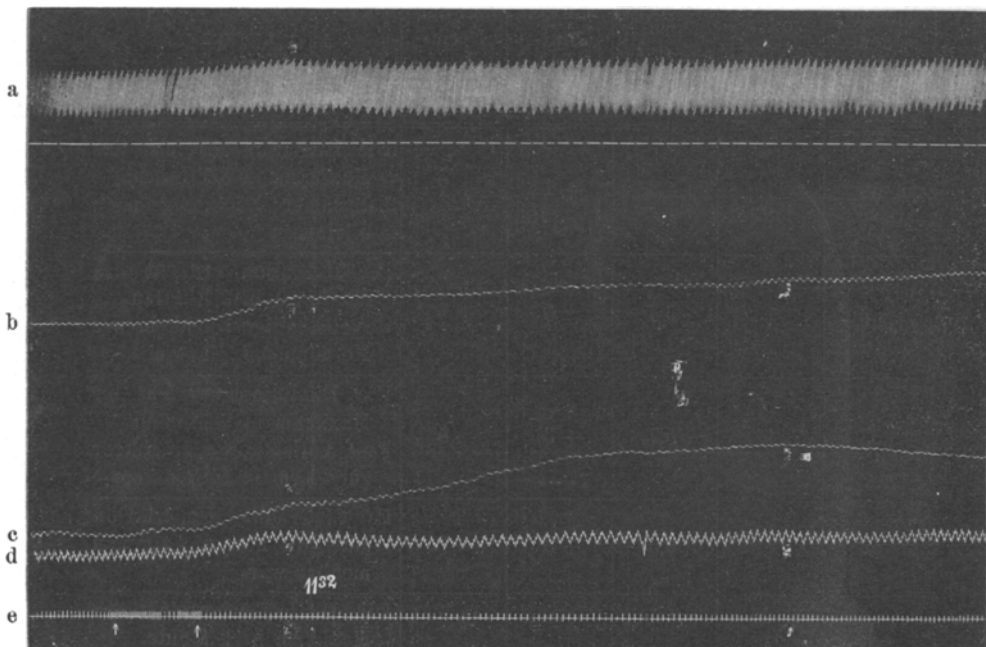
dauernde Verengerung als der wesentlichere Effekt nachfolgte. Bei der noch kleineren Gabe von 5 mg pro Kilogramm, mit der wir drei Versuche anstellten, trat eine eben nachweisbare Erweiterung der Darmgefäße ein, ohne daß derselben eine Verengerung nachfolgte. (Tab. V.) Aber diese Gabe ließ noch keine sichere Wirkung auf die gleichzeitig registrierten Kammerdruckpulse er-

kennen, so daß sie wahrscheinlich noch unter der Grenze der Herzwirksamkeit liegt. Nach allen anderen Gaben wurde die anfängliche Erweiterung nach der Digipuratum-Injektion fast immer bald überwunden und ging in eine kräftige Verengerung der Darmgefäße über.

Wir beschreiben zunächst den Verlauf des plethysmographischen Versuchs nach der Injektion von 25—30 mg pro Kilo-

Kurve IV.

Wirkung von Digipuratum (etwa $\frac{1}{10}$ letale



Versuch 50. a = Innendruck des linken Ventrikels, b = Nierenvolumen, c = Darm-
Bei ↑ ↑ Injektion! (Kurve auf

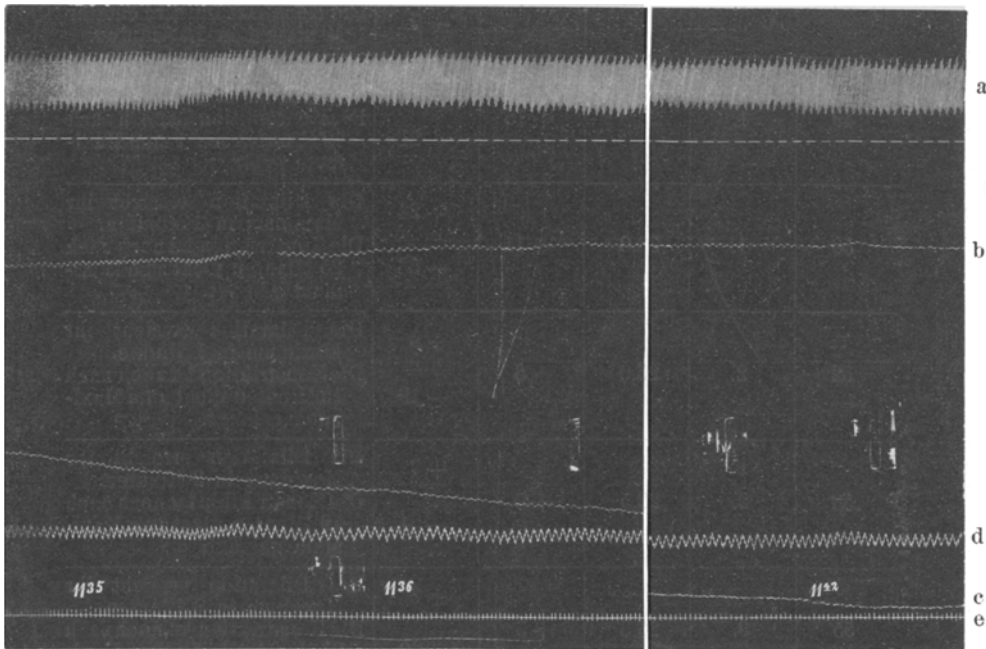
gramm Digipuratum. (Tabelle VI.) Die bald nach der Injektion einsetzende Erweiterung war nahezu immer vorhanden, sie war aber von kurzer Dauer und gewöhnlich von geringem Ausmaß und überstieg nur in einem Falle 7 mm Hebelausschlag. Die Erweiterung erreichte sehr rasch ihr Maximum (in 13 von 14 Injektionen schon nach 1 bis 3 Minuten), und sogleich nach der Erreichung des Maximums begann die Kurve ohne ein Plateau wieder zu sinken und kehrte sehr rasch — in 19 Versuchen nach weniger als $4\frac{1}{2}$ Minuten — wieder zur Norm zurück. Die Erweiterung ging dann kontinuier-

lich in eine Verengung der Darmgefäße über, die nach mittleren und größeren Dosen nahezu immer den bei weitem mächtigeren und bei weitem länger andauernden Effekt der Injektion darstellt. (Vgl. Kurve IV.)

So entstand nach 8 von 9 Injektionen von 25–30 mg pro Kilogramm Digipuratum als prädominierender Erfolg eine lang dauernde Verengung. Nur in drei dieser Versuche wurde die Verengung

Kurve IV.

Dosis) auf Herz, Nieren- und Darmgefäße.



volumen, d = Blutdruck, e = Zeit in Sekunden; Beginn des Versuchs 11,30 Uhr. $\frac{1}{2}$ verkleinert.)

so lange verfolgt, bis sie ihr Maximum erreichte. Dasselbe betrug in den drei Fällen einen Hebelausschlag von 25, von 19 und von 7 mm und war 22, 15 und 12 Minuten nach der Injektion erreicht. In den übrigen fünf Fällen, in denen die Beobachtung abgebrochen wurde, bevor der maximale Effekt erreicht war, betrug indessen das Ausmaß der Verengung meist noch einen höheren Wert und ihre Dauer war auch schon eine längere, als die Beobachtung abgebrochen wurde, als gerade in diesen drei Fällen. Die Verengung betrug im allgemeinen zwischen 21 und 97 mm Hebelausschlag und nahm

Tabelle VI.

Wirkung von Digipuratum auf die Darmgefäße. II. Mittlere Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite oder dritte In- jektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blut- druck mm Hg	Wirkung auf das Darm- volumen $\frac{1}{100}$ cm ³	Anmerkung
46	1.	28,0	+ 7	+ 5 — 7	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 12 Minuten.
49	1.	25,0	+ 15	+ 4 — 21	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Die Konstriktion ist noch nach 10 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
50	1.	33,0	+ 11	+ 24 — 53	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion ist noch nach 25 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
52	2.	25,0	+ 6	+ 5 — 19	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Die Konstriktion ist noch nach 15 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
53	2.	28,5	+ 5	+ 7 — 31	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion ist noch nach 19 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
55	3.	26,3	+ 3	+ 6 — 40	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion ist noch nach 25 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
56	2.	24,0	+ 4	+ 7	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 7 Minuten.
59	1.	25,0	+ 2	+ 3 — 97	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Die Konstriktion ist noch nach 29 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
60	1.	28,0	+ 4	+ 10 — 25	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion ist nach 22 Minuten fast maximal.

noch nach wenigstens 10—29 Minuten zu, als die Beobachtung abgebrochen wurde. Im Gegensatz zu der rasch sich entwickelnden und rasch wieder abklingenden primären Erweiterung war somit sowohl der Anstieg als der Verlauf der nachfolgenden Verengung immer ein allmählicher und erfolgte nie sprunghaft.

Die Wirkung von 5 mg pro Kilogramm Digipuratum auf die Kammerdruckschwankungen war recht zweifelhaft. Nach zwei von drei Injektionen dieser Gabe war sicher keine Zunahme in der Stärke der Herzkontraktion zu verzeichnen, und an einem dritten Versuchstier war der Ausschlag nach dieser kleinen Gabe jedenfalls noch sehr gering. 5 mg pro Kilogramm Digipuratum scheinen somit noch unter der Schwelle deutlicher Wirksamkeit auf das Herz zu stehen. (Vgl. Tab. II, S. 90).

In den drei Versuchen, in denen wir diese kaum noch herzwirksame Dosis von nur 5 mg pro Kilogramm Digipuratum injizierten, war, wie Tabelle V zeigt, der Erfolg ein anderer als nach den mittleren und größeren Gaben. Nach diesen kleinsten Gaben folgte der primären Erweiterung keine Verengung der Darmgefäße nach. Auch war die Erweiterung der Darmgefäße in diesen drei Fällen von längerer Dauer als nach den größeren Gaben, in denen sie von einer nachfolgenden Verengung abgelöst wurde. In diesen Versuchen mit 5 mg pro Kilogramm wurde das Maximum der Erweiterung in 2—8 Minuten erreicht, und in zwei Fällen war der Rückgang auch nach 5 Minuten, im dritten Fall selbst nach 14 Minuten noch unvollständig. Diese Unterschiede in dem Verlauf der Gefäßerweiterung, je nachdem diese Reaktion allein in Erscheinung trat oder von einer Verengung nachgefolgt war, sind von Wichtigkeit für die Deutung unserer Beobachtungen.

Man kann die Wirkung der mittleren etwa $\frac{1}{10}$ letalen Gaben von Digipuratum (25—30 mg. pro Kilogramm) auf die Darmgefäße normaler Kaninchen demnach wie folgt zusammenfassen: eine geringe primäre Erweiterung von etwa 8 mm Hebelausschlag war fast immer vorhanden. Sie erreichte ihr Maximum sehr rasch — innerhalb 3 Minuten nach der Injektion — und auch der Rückgang zur Norm erfolgte verhältnismäßig rasch, so daß sich der ganze Vorgang der Erweiterung innerhalb der ersten 5 Minuten nach der Injektion abspielte. Von da ab begannen die Darmgefäße sich ganz allmählich zusammen zu ziehen; im Mittel der Versuche dauerte es über 20 Minuten lang, bis das Maximum dieser Verengung erreicht war, die im Mittel aller Beobachtungen 37 mm Hebelausschlag betrug. Dabei war aber die Verengung in der Mehrzahl der Ver-

suche nicht bis zu ihrem Maximum verfolgt worden. Die Verengung der Darmgefäße übertrifft demnach den vorhergehenden er-

Tabelle VII.

Wirkung von Digipuratum auf die Darmgefäße. III. Große Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite, dritte oder vier- te In- jektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blut- druck mm Hg	Wirkung auf das Darm- volumen $\frac{1}{100}$ cm ³	Anmerkung
58	1.	109,0	+ 23	+ 8 — 181	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $1\frac{1}{2}$ Minuten. Allmähliche Verengung! Nach 50 Minuten noch in Zunahme begriffen.
60	2.	112,0	+ 13	+ 12 — 63	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 4 Minuten. Die Konstriktion ist nach 22 Minuten maximal.
57	2.	96,0	+ 7	+ 20 — 32	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Allmähliche Verengung! Nach 53 Minuten noch in Zunahme begriffen.
56	3.	96,0	+ 8	+ 20 — 32	Allmähliche Dilatation! Nach 5 Minuten maximal. Allmähliche Konstriktion! Nach 35 Minuten noch in Zunahme begriffen.
52	3.	100,0	+ 8	+ 15 — 12	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Allmähliche Verengung! Nach 20 Minuten noch in Zunahme begriffen.
53	3.	114,0	— 10 + 3	— 227	Allmähliche Konstriktion! Nach 73 Minuten noch in Zunahme begriffen.
55	4.	105,0	— 4	— 77	Allmähliche Konstriktion! Nach 20 Minuten noch in Zunahme begriffen.

weiternden Effekt der Digipuratum-Injektion mindestens um das fünffache nach ihrer Größe und mindestens um das siebenfache nach der Dauer ihrer Entwicklung.

Nach größeren etwa $\frac{1}{3}$ letalen Gaben ist, wie aus der Tabelle VII hervorgeht, gewöhnlich auch das Ausmaß der erreichten Verengerung deutlich größer und auch die Wirkungsdauer dürfte noch eine längere sein, da das Maximum wenigstens nach diesen 30 mg überübersteigenden Gaben nach 20 Minuten noch niemals erreicht war, sondern in den Fällen, in denen die Beobachtungsdauer so weit ausgedehnt wurde, die Verengerung noch weit länger fortschritt.

Nach sieben Injektionen von etwa 100 mg pro Kilogramm Digipuratum wurde immer eine erhebliche Verengerung erhalten. In einem Fall betrug sie nur 12 mm Hebelausschlag, abgesehen von dieser einzigen Ausnahme variierte die Verengerung zwischen 32 und 227 mm. Nach drei Injektionen wurde die Beobachtung 50, 53 und 73 Minuten lang fortgesetzt, ohne daß in dieser Zeit das Maximum der Verengerung erreicht worden wäre. Nur bei zwei von sieben Injektionen dieser Gaben fehlte eine vorübergehende Erweiterung; in den andern fünf Versuchen war die durchschnittliche Größe der erreichten Erweiterung sogar gleichfalls erheblicher als nach den kleineren Gaben von 25—30 mg.

Im allgemeinen läßt sich also sagen, daß das Digipuratum an den Darmgefäßen zweierlei Wirkungen entfaltet: eine erweiternde und eine verengernde. Die Verengerung fehlt nur nach den kleinsten Gaben, die noch nicht auf das Herz wirken. Die Erweiterung fehlt nur selten nach größeren Dosen. Nach den mittleren, etwa $\frac{1}{10}$ letalen sowie nach den größeren etwa $\frac{1}{3}$ letalen Dosen sind beide Wirkungen deutlich ausgesprochen und zwar überwiegt zunächst der erweiternde Einfluß und führt zu einer vorübergehenden Erweiterung, der dann eine viel mächtigere und länger dauernde Verengerung nachfolgt.

Doch kommen auch Ausnahmen von der Regel vor, daß derart gewählte Gaben Erweiterung und Verengerung der Darmgefäße hintereinander hervorrufen. So erhielten wir in drei Versuchen mit je 50 mg. pro Kilogramm Digipuratum nur Erweiterung der Darmgefäße, wie wir es sonst nur nach den fünfmal kleineren Gaben gesehen hatten, und die Erweiterung dauerte hier ähnlich wie sonst die Verengerung verhältnismäßig lange Zeit an. Allerdings handelte es sich dabei immer um zweite Injektionen, niemals um eine erste! Dagegen wurde in einem vierten Fall mit der gleichen Dosis nach einer vorübergehenden Erweiterung eine mächtige Verengerung der Darmgefäße erzielt.

Bevor wir die mitgeteilten Beobachtungen zu deuten versuchen, wollen wir zunächst über das in den gleichen Versuchen ermittelte Verhalten der Nierengefäße gegen Strophantin und Digipuratum berichten.

Über die Veränderungen der Nierengefäße nach intravenöser Injektion kleiner Strophantin- und Digipuratumgaben.

Das Verhalten der Nierengefäße nach der Injektion von Digipuratum ist dem Wesen nach ähnlich wie das Verhalten der Darm-

Tabelle VIII.

Wirkung von Digipuratum auf die Nierengefäße. I. Kleine Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste oder zweite In- jektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blut- druck mm Hg	Wirkung auf das Nieren- volumen $\frac{1}{100} \text{ cm}^3$	Anmerkung
56	1.	4,8	+ 1	— 4	Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 8 Minuten.
55	1.	5,3	± 0	+ 3	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $\frac{1}{2}$ Minute. Nach 5 Minuten ist das Volumen noch nicht zur Norm zurückgekehrt.
53	1.	5,7	+ 3	+ 7	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $\frac{1}{2}$ Minute. Vollständige Rückkehr zur Norm in 4 Minuten.
52	1.	6,3	+ 3	+ 18	Allmähliche Dilatation. Maximal in 8 Minuten.
55	2.	10,6	+ 4	+ 4	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute und blieb dann 4 Minuten unverändert.
51	1.	11,7	+ 4	+ 8	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $1\frac{1}{2}$ Minute. Vollständige Rückkehr zur Norm in 4 Minuten.

gefäße. Doch ist die Neigung der Nierengefäße, nur mit Erweiterung allein zu antworten, deutlicher ausgesprochen als bei den Darmgefäßen, und nach allen Gabengrößen ist in der Niere die der Erweiterung nachfolgende Verengung meist weniger stark, so daß der erweiternde Effekt an den Nierengefäßen relativ mehr hervortritt.

Es wurden 19 Injektionen mit Gaben zwischen 5 und 50 mg pro Kilogramm Digipuratum ausgeführt. Die Tabellen VIII und IX zeigen, daß Erweiterung der Nierengefäße fast in allen Fällen als erster Effekt eintrat. Nach den kleinsten, noch nicht herzwirksamen

Tabelle IX.

Wirkung von Digipuratum auf die Nierengefäße. II. Mittlere Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite oder dritte In- jektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blut- druck mm Hg	Wirkung auf das Nieren- volumen $\frac{1}{100}$ cm ³	Anmerkung
46	1.	28,0	+ 7	— 18	Allmähliche Konstriktion! Vollständig nach 12 Minuten.
49	1.	25,0	+ 15	+ 65	Allmähliche Dilatation! Maximal in 5 Minuten. Blieb dann 6 Minuten konstant.
50	1.	33,0	+ 11	+ 23 — 7	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 7 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 27 Minuten.
52	2.	25,0	+ 6	+ 45	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 7 Minuten. Allmähliche Rückkehr zur Norm in 26 Minuten.
53	2.	28,5	+ 5	+ 7 — 13	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1½ Minute. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 19 Minuten.
55	3.	26,3	+ 3	— 38	Allmähliche Konstriktion! Nach 25 Minuten noch in Zu- nahme begriffen.
56	2.	24,0	+ 4	+ 5	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Vollständige Rückkehr zur Norm in 4 Minuten.
59	1.	25,0	+ 2	+ 5 — 14	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 11 Minuten.
60	1.	28,0	+ 4	+ 3 — 9	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 20 Minuten.

Tabelle X.

Wirkung von Digipuratum auf die Nierengefäße. III. Große Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite, dritte oder vier- te Injek- tion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blut- druck mm Hg	Wirkung auf das Nieren- volumen $\frac{1}{100}$ cm ³	Anmerkung
46	2.	56,0	+ 4	— 8 — 26	Zunächst vorübergehende Vaso- konstriktion mit vollständiger Rückkehr zur Norm in $\frac{1}{2}$ Minute. Dann allmähliche Konstriktion, die in 18 Minuten ihr Maximum erreicht.
49	2.	50,0	+ 6	— 22 — 18	Zunächst Konstriktion, die in $\frac{1}{4}$ Minute ihr Maximum erreicht. Dann vollständige Rückkehr zur Norm in 2 Minuten. Dann allmähliche 2. Konstriktion, die während 8 Min. in Zunahme begriffen ist.
50	2.	66,0	+ 7	+ 7 — 1	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $2\frac{1}{2}$ Minute. Vollständige Rückkehr zur Norm in 6 Minuten.
58	2.	55,0	+ 8	— 7	Allmähliche Konstriktion! Nach 4 Minuten noch in Zunahme begriffen.
58	1.	109,0	+ 23	+ 27 — 33	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 5 Minuten. Allmähliche Konstriktion! Maximal nach 45 Minuten.
60	2.	112,0	+ 13	+ 9 — 14	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion ist fast maximal nach 25 Minuten.
57	2.	96,0	+ 7	+ 13 + 27	Zunächst Dilatation, die in 1 Min. ihr Maximum erreicht. Dann in $2\frac{1}{2}$ Minute fast vollständige Rückkehr zur Norm. Dann allmähliche zweite Dilatation, die in 53 Minuten ihr Maximum erreicht.

Fortsetzung von Tabelle X.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite, oder vier- te Injek- tion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blut- druck mm Hg	Wirkung auf das Nieren- volumen $\frac{1}{100}$ cm ³	Anmerkung
56	3.	96,0	+ 8	— 5 — 6	Zunächst ganz schnell vor- übergehende Konstriktion. Dann nach 1 Minute vollstän- dige Rückkehr zur Norm. Dann zweite allmähliche Konstriktion, die ihr Maxi- mum in 34 Minuten erreicht.
52	3.	100,0	+ 8	+ 5 — 4	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 5 Minuten.
53	3.	114,0	— 10 + 3	— 9 — 36	Zunächst Konstriktion, die in $\frac{1}{4}$ Minute ihr Maximum er- reicht. Dann teilweise Umkehr, die 2 Minuten dauert. Dann allmähliche zweite Konstri- ktion, die in 72 Minuten fast maximal ist.
55	4.	105,0	— 4	— 7	Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in $\frac{1}{2}$ Minute. Allmähliche Umkehr.

Gaben, aber auch nach etwas größeren von etwa 10 mg pro Kilogramm, in einzelnen Fällen auch nach Gaben von 25 mg blieb es ausschließlich bei einer Erweiterung der Nierengefäße. (Tab. VIII.) In den meisten Versuchen mit Gaben von 25 bis 30 mg folgte der Erweiterung der Nierengefäße eine Verengung nach, und in zwei unter neun Fällen dieser Gabengröße war sogar Verengung der einzige Effekt. (Tab. IX.) Nach Gaben von 5 bis 10 mg pro Kilogramm ergeben unsere Beobachtungen also fast nur Erweiterung ohne nachfolgende Verengung; nach den mittleren Gaben ($\frac{1}{10}$ letal) war der Erfolg in den einzelnen Versuchen recht verschieden, meist trat primäre Erweiterung und nachfolgende Verengung ein. Nach den größeren etwa ein $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{6}$ letalen Gaben von 50 mg pro Kilogramm bestand die Reaktion in drei von vier Fällen nur in Verengung. (Tab. X.) Die kleinsten Gaben

zeigen also die Tendenz, nur Erweiterung der Nierengefäße hervorzurufen, nach den mittleren Gaben treten beide Wirkungen auf und bei den größeren ist wieder stärkere Tendenz vorhanden, nur verengernd zu wirken. Doch gilt dies nur ganz im allgemeinen. Wir müssen Bedenken tragen, einen derartigen Gegensatz zwischen den kleinen und größeren Gaben als unbedingt gültig hinzustellen, weil sich gerade unter unseren Versuchen mit den größten angewandten Gaben zwei Ausnahmen von der angeführten Regel finden. Solche Ausnahmen sprechen aber nicht gegen die allgemeine Regel, daß kleine Gaben an den Nierengefäßen stärkere Tendenz haben, ausschließlich zur Erweiterung zu führen und daß sie jedenfalls schwächer verengernd wirken als große Gaben.

In bezug auf Dauer und Verlauf der beiden Gefäßwirkungen ergaben sich an den Nierengefäßen ganz ähnliche Verhältnisse wie an den Darmgefäßen: Die Erweiterung entwickelt sich wesentlich schneller und klingt rascher ab als die Verengung.

So erreichte die Erweiterung in zwölf Versuchen mit 5 bis 25 mg pro Kilogramm in acht Fällen ihr Maximum schon nach 1 bis 3 Minuten, in den übrigen vier Fällen nach 5 bis 8 Minuten. Der Rückgang der Erweiterung nahm in sechs Versuchen zwischen 4 und 6 Minuten, in zwei anderen aber 11 und 26 Minuten in Anspruch. Da die Gefäßerweiterung nach der Digipuratuminjektion somit an den Nierengefäßen etwas länger andauert, als an den Darmgefäßen, so findet man in vielen Versuchen Stadien, in denen die Gefäßerweiterung in der Niere noch besteht, während sie am Darm bereits in Verengung übergegangen ist. Die Verengung an den Nierengefäßen verläuft dagegen ähnlich wie am Darm allmählich. Nach den Gaben von 25 mg pro Kilogramm erreichte sie in fünf Fällen unter sechs ihr Maximum im Durchschnitt nach 18 Minuten, im sechsten Fall dauerte diese noch nach 25 Minuten an. Da die Gefäßverengung am Darne aber meist noch von weit längerer Dauer ist, so findet man häufig Fälle, in denen die Gefäßveränderung in der Niere bereits zur Norm zurückgekehrt ist, während die Verengung der Darmgefäße noch andauert.

Über die Versuche mit größeren Gaben von etwa 50 und 100 mg pro Kilogramm, die unter elf Injektionen sechsmal nur Verengung, viermal anfängliche Erweiterung und nachfolgende Verengung und nur in einem Ausnahmefalle nur Erweiterung ergeben haben, ist es kaum nötig, näheres zu sagen. In quantitativer Beziehung sind ihre Ergebnisse auch kaum vergleichbar mit denen nach kleineren Gaben, weil die größere Gabe mit einer Ausnahme niemals als erste Injektion gegeben war und weil die Reaktion auch auf die größere Dosis geringer ausfallen kann, wenn das gleiche Tier schon vorher eine intravenöse Digitalisgabe erhalten hat. Diese Abschwächung der Wirkung bei wiederholter Injektion war besonders bei den Nierengefäßen deutlich ausgesprochen; die Reaktion der Darmgefäße erfolgte dagegen meist auch noch auf die dritte und vierte Injektion in prompter Weise.

Zeigt schon die Einwirkung der Digipuratuminjektionen auf die Nierengefäße starke individuelle Schwankungen von Tier zu Tier, so gilt dies noch in höherem Maße von der Wirkung der Strophantininjektion. Wir können nach unseren Versuchen nicht sagen, daß eine bestimmte Gabe immer Verengung der Nierengefäße oder daß eine andere immer Erweiterung hervorruft. Nach 6 von 7 Injektionen kleiner Gaben zwischen 0,005 und 0,01 mg pro Kilogramm entstand eine primäre Gefäßerweiterung, die meist nur gering, aber doch deutlich nachweisbar war und 1 bis 4 Minuten nach der Injektion ihr Maximum erreichte. In fast allen Fällen folgte eine deutliche sekundäre Verengung nach, welche sich im Verlaufe mehrerer Minuten entwickelte, ihr Maximum von 7 bis 37 mm Hebelausschlag nach 4 bis 17 Minuten erreichte und nur langsam wieder zurückging. (Tab. XI.)

Tabelle XI.

Wirkung von 0,005 — 0,01 mg Strophantin auf die Nierengefäße.

Nummer des Versuchs	Erste oder zweite Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Nierenvolumen $\frac{1}{100}$ cm ³	Anmerkung
57	1.	0,005	+ 2	+ 7 — 37	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 4 Minuten.
61	1.	0,005	+ 3	+ 2 + 55	Allmähliche Dilatation, die nach 25 Minuten noch in Zunahme begriffen ist.
63	1.	0,005	+ 3	+ 3 — 7	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 13 Minuten.
57	2.	0,01	+ 2	+ 3 — 9	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 4 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 22 Minuten.
61	2.	0,01	+ 3	+ 15 — 10	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 4 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 12 Minuten.
63	2.	0,01	+ 5	— 16	Allmähliche Konstriktion! In 17 Minuten maximal.
64	1.	0,01	+ 1	+ 3 — 15	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 23 Minuten.

In einem Ausnahmefall entwickelte sich jedoch keine sekundäre Verengerung, sondern die Erweiterung dauerte bis zu einem Ausschlag von 55 mm fort. Obgleich dieses Resultat in auffallendem Gegensatz zu der Wirkung derartiger Gaben in allen anderen Fällen steht, so haben wir doch keine Ursache, einen Versuchsfehler anzunehmen. Vielmehr zeigt dieser Fall, daß unter Umständen nach kleinen Strophantingaben auch nur Erweiterung der Nierengefäße eintreten kann, daß also ein prinzipieller Unterschied gegen das Verhalten von Digipuratum nicht besteht.

In fünf Fällen injizierten wir 0,05 mg pro Kilogramm als erste Injektion. (Tab. XII.) Bei vier von diesen fünf Versuchen war eine allmählich sich entwickelnde und relativ lang andauernde Erweiterung der Nierengefäße die Folge; sie betrug zwischen 10 und 261 mm Hebelausschlag. Im fünften Versuche trat nur ein geringer

Tabelle XII.

Wirkung von 0,05 mg Strophantin auf die Nierengefäße.

Nummer des Versuchs	Erste oder zweite In- jektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blut- druck mm Hg	Wirkung auf das Darm- volumen $\frac{1}{100}$ cm ³	Anmerkung
18	1.	0,05	+ 5	— 11	Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in $\frac{1}{2}$ Minute. Vollständige Rückkehr zur Norm in 1 Minute.
21	1.	0,05	+ 16	+ 29	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 4 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 19 Min.
23	1.	0,05	+ 10	+ 10	Die Dilatation ist noch nach 3 Minuten in Zunahme begriffen.
24	1.	0,05	+ 9	— 6 + 15	Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in $\frac{1}{2}$ Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 1 Minute. — Die Dilatation ist noch nach 15 Min. in Zunahme begriffen.
62	1.	0,05	+ 31	+ 261 — 34	Die Dilatation erreicht ihr Maximum nach 7 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 40 Min. — Die Konstriktion erreicht nach 10 Minuten ihr Maximum.

Effekt in Form einer mäßigen Verengung ein. In weiteren acht Versuchen wurde die Dosis von 0,05 mg pro Kilogramm nach vorheriger Injektion anderer Gaben benützt, sodaß bereits deutlich toxische Wirkungen auf das Herz der Injektion folgten. Diese zweite und dritte Injektionen hatten meist eine langsam sich entwickelnde und lang dauernde Verengung zur Folge, ohne daß eine Erweiterung voranging. Aber auch mit kleineren Gaben von 0,02 bis 0,03 mg pro Kilogramm wurde die Erweiterung der Nierengefäße in vier Fällen vermißt. Sie zeigen, daß die Verhältnisse bei Strophantin komplizierter sind und daß man nicht etwa sagen kann, daß die primäre Erweiterung der Nierengefäße nur nach großen Dosen fehlen könnte, allerdings war auch die Verengung nach den Gaben von 0,02 und 0,03 immer nur gering und relativ flüchtig.

Wenn wir demnach die recht inkonstante Wirkung kleiner Strophantingaben auf die Nierengefäße des Kaninchens zusammenfassen wollen, so läßt sich noch weniger wie bei Digipuratum eine Dosis angeben, welche immer in gleichem Sinne, entweder erweiternd oder verengernd wirken würde. Allerdings beeinflussen alle untersuchten Strophantingaben von 0,05 mg pro Kilogramm bis hinab zu 0,005 mg pro Kilogramm die Weite der Nierengefäße. Man kann aber nicht wie bei Digipuratum behaupten, daß die kleinsten Gaben im wesentlichen mit Erweiterung und die größeren Gaben wesentlich mit Verengung beantwortet werden. Vielmehr rufen die kleinsten und die größeren Gaben meist Erweiterung und Verengung hintereinander hervor. In beiden Richtungen, sowohl für die Erweiterung als für die Verengung, kann man aber sagen, daß größere Gaben auch einen größeren und länger dauernden Ausschlag hervorrufen. Bei der einmaligen Injektion von 0,05 mg pro Kilogramm scheint Gefäßerweiterung der weitaus häufigste Erfolg zu sein. Dies steht mit den Ergebnissen von Löwi und Jonescu¹⁾ in Übereinstimmung, die allerdings Strophantin Böhringer (in den Gaben von 0,025 bis 0,035 mg pro Kilogramm) benützten.

Über die Deutung der beobachteten Veränderungen der Nieren- und Darmgefäße.

Nachdem wir das plethysmographische Verhalten der Darm- und Nierengefäße gegenüber den beiden Vertretern der Digitalisgruppe geschildert haben, sei nun besprochen, wie wir das überaus wechselnde

1) Löwi und Jonescu, a. a. O.

Bild von Verengerung und Erweiterung der Gefäße zu deuten haben, das sich in unseren Versuchen ergab. Zunächst sind sicher beide Reaktionen, Erweiterung wie Verengerung, als direkte Wirkungen der Gifte anzusehen. Daß auch die Erweiterung in den untersuchten Gefäßgebieten auf eine direkte Wirkung zurückzuführen ist, und nicht etwa auf passive Dilatation oder auf Reflexe infolge gleichzeitiger Verengerung anderer Gebiete, das geht aus den gleichzeitig verzeichneten Blutdruckkurven hervor. Denn in der großen Mehrzahl der Fälle besteht durchaus keine Beziehung zwischen Eintritt und Verlauf der Gefäßerweiterung und den geringfügigen Veränderungen des Blutdrucks. Besonders wenn die Gefäßerweiterung längere Zeit andauerte, erreichte sie ihr Maximum erst zu einer Zeit, als die geringe Steigerung des Blutdrucks bereits lange verschwunden war. Wenn wir die Erweiterung somit als direkte Digitaliswirkung ansehen dürfen, so können wir doch auf Grund unserer eigenen Versuche nicht entscheiden, ob die erweiternde Wirkung, wie es für die verengernde erwiesen ist, in der Gefäßwand selbst angreift, oder ob etwa zentrale Wirkungen mitspielen. Dagegen haben Löwi und Jonescu¹⁾ auch nach Durchreißen der Nierenerven noch Gefäßerweiterung in der Niere erhalten, und die Versuche von Kaßtan¹⁾ und von Fahrenkamp²⁾ im hiesigen Institute haben auch bei Durchblutung der beiden isolierten Organe, also sicher unabhängig von zentralen Wirkungen, nach Digitalissubstanzen auch Gefäßerweiterung gesehen. Gegen eine reflektorische Einwirkung gleichzeitiger Verengerung anderer Gebiete spricht gerade das wechselnde Verhalten, da nicht etwa einer sehr starken Verengerung der Darmgefäße eine Erweiterung der Nierengefäße entsprach. Es ist somit wahrscheinlich, daß wir es mit zwei direkten antagonistisch gerichteten Einwirkungen auf die Gefäßwände zu tun haben, von denen je nach der Dosierung und je nach dem Zustande der Gefäße an dem einen Organ diese und an dem anderen Organ jene die Oberhand gewinnt.

Alle unsere Versuche führen uns zu der Anschauung, daß bei der Wirkung der Digitalissubstanzen ein ständiger Kampf zwischen diesen beiden Gefäßwirkungen stattfindet. Ihre Angriffspunkte dürften die verengernden und die erweiternden Endapparate in der Gefäßwand sein.

Wenn wir annehmen, daß der erweiternde Apparat im Allgemeinen

1) Kaßtan, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 1910, Bd. 63.

2) Fahrenkamp, ebenda 1911, Bd. 65.

leichter und rascher auf Digitalissubstanzen anspricht, daß aber der verengernde Einfluß, wenn er sich geltend macht, im Allgemeinen der stärkere ist, so wird es verständlich, daß je nach der Empfindlichkeit der vasomotorischen Apparate und je nach der Dosierung die Wirkung einmal nur in Erweiterung, das andere Mal in anfänglicher Erweiterung und nachfolgender Verengung bestehen kann, daß größere Gaben oder höhere Empfindlichkeit der Verengerer aber auch von vornherein nur lang dauernde Verengung bedingen können. Da es durchaus nicht unwahrscheinlich ist, daß die Empfindlichkeit der Endapparate in den Gefäßen von Fall zu Fall recht verschieden sein kann, so wird es bei dieser Anschauung auch verständlich, warum wir bei der Anwendung der gleichen Gaben oft genug Ausnahmen von dem typischen Verhalten fanden. Unter den Umständen einer geringen Empfindlichkeit der verengernden Apparate können z. B. größere Gaben, nach denen sonst nach vorübergehender Erweiterung der verengernde Einfluß die Oberhand zu gewinnen pflegt, auch einmal nur Erweiterung hervorrufen.

Im allgemeinen hat man den Eindruck, daß die verengernden Apparate in der Gefäßwand etwas langsamer auf die Injektion kleiner Gaben reagieren als die erweiternden. Ihre Reaktion ist aber um vieles anhaltender. Je größer die Dosis, desto stärker ist im Allgemeinen der Effekt, ob er sich nun im Sinne der Erweiterung oder im Sinne der Verengung — je nach der augenblicklichen Erregbarkeit der Endapparate — äußert. Da aber die Verengerer bei gleichzeitiger Erregung beider Endapparate immer die Oberhand gewinnen, so ist es vom Standpunkte unserer Deutung aus verständlich, daß die Erweiterer trotz ihrer leichteren Erregbarkeit nur nach kleinen Gaben den Ausschlag geben und daß im allgemeinen große Gaben mehr oder weniger ausschließlich verengernd wirken.

Die Gefäßerweiterung trat fast immer sogleich nach der Injektion auf. Wenn sich dann die verengernde Wirkung überhaupt geltend machte, überwand sie sehr bald den erweiternden Einfluß, so daß die Periode der Erweiterung immer nur von kurzer Dauer war. Die Verengung selbst war dagegen immer ein sehr lang dauernder Effekt der Injektion. In diesem Zusammenhange muß eine Tatsache hervorgehoben werden, die fast ausnahmslos in unseren Versuchen hervortrat. Wenn nach der Injektion von Strophantin oder Digi-puratum in einem der beiden Gebiete nur Gefäßerweiterung eintrat, ohne von einer Verengung gefolgt zu sein, so zeigte sie immer einen viel langsameren Verlauf, sie brauchte länger, um ihr Maximum zu erreichen und wieder zur Norm zurückzukehren als in all den

anderen Fällen, in denen die Erweiterung von einer Verengung gefolgt war. Im letzteren Falle war die Erweiterung immer nur von kurzer Dauer. Alles spricht also dafür, daß die gefäßerweiternde Wirkung durch den bald nachfolgenden Einfluß der Verengung überkompensiert wird und deshalb schon früher verschwindet als es ohne das Auftreten der antagonistisch gerichteten Wirkung geschehe.

Im allgemeinen kann man sagen, daß die Verengung nach großen toxischen Gaben sowohl in der Niere als im Darm überwiegt. Wir haben solche großen Gaben nur selten und niemals als erste Injektion angewandt. Unsere Versuche zeigen dagegen, daß nach den allerkleinsten Gaben, die auch das Herz noch nicht im Sinne einer Verstärkung beeinflussen, der erweiternde Einfluß des Digipuratum nicht bloß in der Niere, sondern auch im Darm prävaliert. Nach den mittleren Gaben, die deutliche Herzwirksamkeit haben, treten beide Wirkungen hintereinander auf. Gegen Strophantin reagieren die Darmgefäße allerdings fast nur mit Verengung, die Nierengefäße zeigen auch gegen Strophantin, wenn auch nicht so ausgesprochen wie gegen Digipuratum, eine — im Vergleich zum Darm — stärkere Neigung, mit Erweiterung zu antworten. Im Ganzen ist also bei Anwendung der gleichen Dosis an den Nierengefäßen die Neigung, mit Erweiterung zu reagieren größer, bei den Darmgefäßen dagegen die Neigung zur Verengung. Insbesondere nach Digipuratum dominierte deshalb der gefäßverengernde Einfluß im Darm und der erweiternde Einfluß in der Niere. Und wenn an den Darmgefäßen auch vor der Verengung Erweiterung eintrat, so war sie immer gering und vorübergehend, und wenn andererseits auch in der Niere Gefäßverengung entstand, so war sie doch nie so stark und so lang dauernd wie am Darm.

Vergleicht man nicht die beiden Organgebiete miteinander, sondern vergleicht man die beiden von uns angewandten Präparate, so ist es im allgemeinen deutlich, daß die verengernde Wirkung nach Strophantin Thoms stärker ausgeprägt ist als bei Digipuratum. Vom Standpunkte unserer Deutung ist also anzunehmen, daß die verengernden Endapparate gegen Strophantin noch empfindlicher sind als gegen die Gesamtheit der Digitalisglykoside, wie sie in der Digipuratumlösung vorliegen. Da die Verengerer in den Darmgefäßen dominieren, und da ihre Erregung die der Erweiterer überwiegt, so ist es begreiflich, daß wir auch nach den kleinsten Gaben von Strophantin am Darm immer nur Gefäßverengung feststellen konnten. Daß aber das Strophantin auch die erweiternden Endapparate in der Gefäßwand zu erregen vermag, geht aus dem Erfolg der gleichen

Gaben an den Nierengefäßen hervor, die oft genug — wenn auch nicht so regelmäßig wie nach der Injektion kleiner Digipuratumgaben — eine Erweiterung erfuhren.

Die Gesamtheit unserer Beobachtungen, die fast für alle Dosen häufig genug Abweichungen von dem typischen Verhalten und alle Übergänge von der in der Mehrzahl der Versuche beobachteten Reaktion zu auffallende Ausnahmen aufweisen, erklärt sich am besten durch die Annahme, daß die Erregbarkeit der Endapparate von Fall zu Fall erheblich schwanken kann. Zu dieser Annahme hat uns auch das Studium der Adrenalinreaktion geführt, welche wir gegen Ende der Versuche fast regelmäßig anwandten, um über den Zustand der Gefäßgebiete im Einzelfall Aufschluß zu gewinnen. Dabei fanden wir, ähnlich wie gegen die Digitalissubstanzen, oft genug auch ein atypisches Verhalten der Gefäße gegenüber kleinen Adrenalingaben. Größere Gaben von Adrenalin, z. B. 1 ccm einer Lösung von 1:100 000 riefen natürlich sowohl an den Nieren- wie an den Darmgefäßen immer Verengerung hervor — ein Beweis der guten Reaktionsfähigkeit der beobachteten Gefäßgebiete auch noch am Ende unserer Beobachtungszeit. Nach kleinen Gaben von Adrenalin dagegen, z. B. nach 0,2 ccm der Lösung 1:100 000, war die Verengerung auf Adrenalin dagegen oft geringer als normal und ab und zu war die Wirkung paradox, d. h. anstatt der Verengerung trat eine Erweiterung ein. Diese Erweiterung war im wesentlichen sicher nicht passiv, denn sie setzte manchmal erst ein, wenn das Maximum der Blutdrucksteigerung überschritten und der Blutdruck nahezu wieder normal geworden war; sie überdauerte meist die Blutdrucksteigerung deutlich. Wir sind geneigt, diese paradoxe Wirkung auf Abweichungen der Empfindlichkeit peripherer Apparate zu beziehen, denn daß das Adrenalin besonders in kleinsten Gaben auch von peripherem Angriffspunkt aus gefäßerweiternd wirken kann, haben die Durchleitungsversuche von Ogawa¹⁾ gezeigt.

Wir haben auch fast immer die Wirkung eines starken, sensiblen Reizes (Ammoniakreiz von der Nasenschleimhaut aus) gegen Ende unserer Beobachtungen sehr häufig geprüft. Er verfehlte eigentlich niemals seine Wirkung, immer trat eine deutliche Gefäßverengerung sowohl in der Niere als im Darm auf den Ammoniakreiz ein. Daraus war zu schließen, daß das Zentralnervensystem noch in gutem Zustande war, und daß auch die peripheren Apparate noch reaktionsfähig waren. Wenn dennoch Adrenalin durch paradoxe Reaktion anders

1) Ogawa, Archiv für experim. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 67.

als gewöhnlich wirkte, so mußte die paradoxe Reaktion nicht auf einem Versagen, sondern nur auf einer Umstimmung der peripheren Endapparate beruhen.

Wie entscheidend die Rolle ist, welche Änderungen in der Erregbarkeit der Gefäßapparate für die Wirkung der Digitalissubstanzen spielen, ergibt sich aus einer Versuchsreihe, welche ich nach dem Vorgang von Schlayer und Hedinger an chromvergifteten Kaninchen anstellte, und über die ich gesondert berichten werde. Während in der Reaktion der Darmgefäße ein deutlicher Unterschied gegenüber normalen Tieren nicht nachzuweisen war, war die Reaktion der Nierengefäße gegen Digitalissubstanzen bei den Chromtieren deutlich verändert.

Über die Beziehungen von Herz- und Gefäßwirkungen bei ihrer gleichzeitigen Registrierung nach kleinen Gaben von Strophantin und Digipuratum.

Für die Frage, von der unsere Versuche ausgingen, ist es wesentlich, die Wirkung der geprüften kleinen Gaben auf Herz und Gefäße zu vergleichen. Wir fanden keine Gabengröße, die auf das Herz bei der Registrierung des Kammerdrucks eine nachweisbare Wirkung gehabt hätte, ohne gleichzeitig Gefäßwirkungen in den beiden untersuchten Gebieten zu äußern. Die Gaben, welche herzwirksam waren, zeigten — wenigstens in der Mehrzahl der Fälle — insbesondere auch das typische Verhalten, eine langdauernde Verengung der Darmgefäße hervorzurufen.

Gaben von 10 mg pro Kilogramm Digipuratum, d. h. $\frac{1}{30}$ letalen Gaben oder darüber, verstärken die Ventrikelkontraktion fast in allen Fällen gegenüber der Vorperiode. Dasselbe gilt von Strophantingaben von 0,005 mg pro Kilogramm, also gleichfalls von $\frac{1}{30}$ letalen Dosen angefangen, wenn auch bei diesen kleinen Gaben die Wirkung sehr gering ausfällt. Diese Herzwirkung ist sicher eine direkte, denn sie tritt bereits 1—2 Minuten nach der Injektion zu einer Zeit ein, in der die Gefäßverengung im Darm noch nicht eingesetzt hat. Schwieriger ist es, zu entscheiden, ob diese direkte Herzwirkung ebenso lange andauert als die Gefäßwirkungen dieser kleinen Gaben fortbestehen. Denn wenn die Verengung der Darmgefäße immer weiter zunimmt, so könnte die Vergrößerung der Ventrikelkontraktion, in den späteren Stadien auch als eine sekundäre Wirkung der Gefäßverengung infolge verstärkten Zustroms zum Herzen gedeutet werden. Doch ist dies nicht wahrscheinlich, da wir in einzelnen Fällen langdauernder Kontraktion der Darmgefäße feststellen konnten, daß die

Verstärkung der Ventrikelkontraktion schon vollkommen verschwunden war, während die Gefäßverengung im Darm noch fortbestand, ja daß in einzelnen Fällen die Herzwirkung schon abgeklungen war, bevor die Verengung der Darmgefäße ihr Maximum erreicht hatten. Herzwirkungen und Gefäßwirkungen treten also unabhängig voneinander ein, und verschwinden unabhängig voneinander.

Um das gegenseitige Verhältnis von Herzwirkung und Gefäßwirkungen zu illustrieren, seien als Beispiele einige Versuche mit 25 mg pro Kilogramm Digipuratum angeführt. In zwei von diesen Fällen war die Wirkung auf das Herz zweifellos schon verschwunden, bevor die maximale Verengung der Darmgefäße erreicht war. In zwei anderen Versuchen verschwanden die Herzwirkung und die Gefäßwirkung im Darm ungefähr zur gleichen Zeit, während in den drei übrigen Fällen das Herz noch stärker als in der Vorperiode schlug, und die Darmgefäße noch deutlich verengt waren, als der Versuch nach langer Dauer abgebrochen wurde. Auch nach noch größeren, etwa $\frac{1}{3}$ letalen Gaben, dauerte die Verstärkung der Herztätigkeit wie die Gefäßverengung sehr lange Zeit an, ohne daß toxische Irregularität oder Verlangsamung eingetreten wäre. So betrug z. B. die Hebelexkursion des Hürthleschen Tonographen in Versuch 53 vor der Injektion von 100 mg pro Kilogramm Digipuratum 13,75 mm und nach einer Versuchszeit von 50 Minuten auf 17,25 mm angewachsen. Gleichzeitig dauerte auch die Gefäßkontraktion im Darne noch an.

Auch in den Strophantinversuchen war manchmal die Verstärkung der Herztätigkeit schon verschwunden, während die Gefäßwirkungen, insbesondere die langdauernde Verengung im Darne, noch fortbestand. Dagegen haben wir auch bei Strophantin niemals gesehen, daß die Gefäßwirkungen abgeklungen wären, während die Herzwirkung noch fortbestand.

Am allgemeinen traten somit die Herz- und Gefäßwirkungen nach den kleinen angewandten Gaben fast gleichzeitig ein, die Gefäßwirkungen, insbesondere die Verengung der Darmgefäße war aber von längerer Dauer als die Verstärkung der Herztätigkeit.

Zusammenfassung.

1. g-Strophantin und Digipuratum wurden an Kaninchen in tiefer Urethan-Narkose intravenös injiziert. Die wirksamen Gaben von Strophantin Thoms und von Digipuratum beginnen bei etwa $\frac{1}{30}$ der letalen Dosis. Schon diese kleinsten Gaben wirken sowohl auf das

Herz als auf die Gefäße von Nieren und Darm. Die hauptsächlich von uns verwandten Gaben bewegen sich zwischen $\frac{1}{30}$ bis $\frac{1}{10}$ der tödlichen Dosis der beiden Präparate. Wir haben keinen Versuch zu verzeichnen, in dem eine solche Injektion nur auf das Herz oder nur auf die Blutgefäße gewirkt hätte. Nach den genannten Gaben waren aber niemals Anzeichen einer toxischen Wirkung, wie Irregularität des Herzens, zu beobachten. Selbst wesentlich größere Gaben sind noch nicht als toxische zu bezeichnen. Somit besitzen auch solche Gaben der Digitalissubstanzen, die noch recht weit unter den toxischen liegen, neben ihrer Herzwirkung auch Wirkungen auf die Gefäße.

Die Verstärkung der Herztätigkeit, die durch die Registrierung des Kammerdrucks mittels eines durch die Herzspitze in den linken Ventrikel eingeführten Troicarts gemessen wurde, entwickelt sich in unmittelbarem Anschluß an die Injektion. Auch die Gefäßwirkungen setzen meist einige Minuten nach der Injektion ein. Niemals überdauert die Herzwirkung die Gefäßwirkungen, sehr oft aber überdauern die Gefäßwirkungen die Verstärkung der Herztätigkeit.

2. Die Digitaliswirkung auf die Gefäßwände kann sowohl in Erweiterung als in Verengerung bestehen. Die Erweiterung setzt gewöhnlich wenige Minuten nach der Injektion ein und ist im allgemeinen der flüchtigere Effekt. Die Verengerung dagegen ist — insbesondere im Darm — von weit längerer Dauer.

Im allgemeinen zeigen die Nierengefäße stärkere Neigung, mit Erweiterung zu reagieren, während nach den gleichen Gaben die Darmgefäße vorwiegend Verengerung zeigen. Verengerung der Darmgefäße war der mächtigste und am längsten dauernde Effekt der Injektionen. Er überdauerte mehrfach die nachweisbare Verstärkung der Herztätigkeit.

Die peripheren Gefäßwirkungen von Strophantin und Digipuratum unterscheiden sich nicht prinzipiell. Doch scheint Strophantin sowohl auf die Nieren- als auf die Darmgefäße mehr in der Richtung der Verengerung zu wirken als Digipuratum. Nach Digipuratum war nach den kleinen Gaben nahezu immer eine anfängliche Erweiterung zu beobachten. An den Nierengefäßen entstand nach den kleinsten Gaben Digipuratum nur Erweiterung, nach etwas größeren Erweiterung und nachfolgende Verengerung, die sich aber im allgemeinen in mäßigen Grenzen hielt. Erst größere Dosen von Digipuratum riefen vorwiegende oder ausschließliche Verengerung der Nierengefäße hervor. Nach Strophantin dagegen ist auch bei der Anwendung kleiner Gaben Verengerung der Nierengefäße die häufigere Folge.

Für die Darmgefäße ist das Strophantin gleichfalls das stärker verengernde Präparat. Zwar erzeugen sowohl Strophantin und Digipuratum Verengung der Darmgefäße. Strophantin bewirkt aber immer und ausschließlich Verengung, während bei Digipuratum dieser Wirkung in der Mehrzahl der Fälle eine zwar geringe und vorübergehende, aber doch deutliche Erweiterung vorausgeht. Die Erweiterung war aber niemals von so langer Dauer als die Verengung.

3. Verengung der Darmgefäße ist die am stärksten ausgesprochene Wirkung, die Strophantin und Digipuratum neben ihrer Herzwirkung am Kreislauf hervorrufen. Die Verengung beginnt wenige Minuten nach der Injektion und nimmt allmählich während 15—26 Minuten, mitunter sogar während 60 Minuten fortdauernd zu. Nachdem sie ihr Maximum erreicht hat, bleibt die Verengung einige Zeit bestehen, bevor der allmähliche Rückgang einsetzt. Die ganze Periode der Gefäßverengung im Darm dauert so lange, daß wir nur über wenige Fälle verfügen, in denen der Rückgang bis zur Norm verfolgt wurde. Den Beginn des Rückgangs haben wir dagegen sehr oft abgewartet, um methodische Fehler mit Sicherheit ausschließen zu können.

4. Die außerordentliche Mannigfaltigkeit, die wir nach den gleichen Gaben in Bezug auf die Art und den Verlauf der Gefäßreaktionen in unseren Versuchen konstatiert haben, sind wir geneigt auf die im Einzelfall wechselnde Empfindlichkeit der peripheren Endapparate in den Gefäßwänden zurückzuführen. Darin werden wir bestärkt durch die häufige Beobachtung einer paradoxen Wirkung sehr kleiner Adrenalingaben.

5. Als das wesentlichste Resultat aller unserer Versuche ist festzustellen, daß nach allen Gaben der beiden Digitalispräparate, die überhaupt noch eine Wirksamkeit auf das Herz zeigten, auch Gefäßwirkungen mit Sicherheit demonstriert werden konnten. Eine langsam sich entwickelnde und langdauernde Verengung der Darmgefäße ist der häufigste und mächtigste Effekt.
