

## XIX

### Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

#### 8.

#### Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen des Digitoxins, Digitalins und Digitaleins. \*)

Von

Dr. Robert Koppe.

Die vorliegenden Untersuchungen \*\*), welche weniger den Zweck haben, die Kenntniss der „Digitalis- oder Digitalinwirkung“, soweit sie bisher erforscht ist, wesentlich zu erweitern, als vielmehr festzustellen, wie weit sich die einzelnen der genannten Digitalisbestandtheile an derselben betheiligen, führen zu dem allgemeinen Resultat, dass allen diesen Stoffen in qualitativer Beziehung die gleiche Wirkung zukommt, und dass diese in allen wesentlichen Punkten mit jener Digitaliswirkung übereinstimmt.

#### 1. Wirkung der drei Substanzen am Frosch.

Die Wirkungen des Digitoxin am Frosch beziehen sich in erster Reihe auf das Herz, bei grösseren Dosen und verhältnissmässig spät wird auch das Muskelsystem im Allgemeinen afficirt. Was zunächst die erstere anlangt, so entspricht sie in vollem Umfang

---

\*) Vgl. O. Schmiedeberg, Untersuchungen über die pharmakologisch wirkenden Bestandtheile der Digitalis purpurea L. Dieses Archiv Bd. III. S. 16 ff.

\*\*) Dieselben sind bereits in der Inaugural-Dissertation des Verfassers (Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen des Digitoxin, Digitalin und Digitalein. In.-Diss. Dorpat 1874.) veröffentlicht, deren Inhalt hier nur in veränderter Form wiedergegeben ist.

der Herzwirkung, wie sie bekanntermaassen der Digitalis und den verschiedenen Digitalinpräparaten zukommt und von Böhm\*) genau beschrieben ist; dieselbe braucht daher hier nicht näher geschildert zu werden. Nur die Grösse der wirksamen Dosen dieser letzteren einerseits und des Digitoxins andererseits differirt beträchtlich. Während z. B. nach Böhm, der mit Merck'schem Digitalin experimentirte, 1—3 Mgm. als mittlere Dosis systolischen Herzstillstand bei Fröschen (die Art ist nicht angegeben) herbeiführen, kam diese Wirkung bei *R. temporaria* schon durch  $\frac{1}{10}$  Mgm. Digitoxin nach vorausgegangenen sogenannten peristaltischen Contractionen des Ventrikels zu Stande. Bei  $\frac{1}{15}$  Mgm. war der Stillstand nicht complet, indem der stark contrahirte Ventrikel noch leichte, für das Auge gerade noch sichtbare, rhythmische Bewegungen zu machen fortfuhr. Gaben von  $\frac{1}{2}$ —1 Mgm. Digitoxin führen an der genannten Froschart schon nach 5—7 Minuten, häufig ohne vorausgehende Peristaltik, zum completen systolischen Herzstillstande. Viel grössere Gaben verlangt *R. esculenta*; erst bei 1—1 $\frac{1}{2}$  Mgm. der Substanz wird der systolische Stillstand sicher erzielt, bei  $\frac{1}{2}$ —1 Mgm. ist letzterer fast stets noch unvollkommen ausgebildet. Ebenso machen sich die peristaltischen Bewegungen am Herzen dieser Froschart nie in so ausgebildeter Weise geltend, wie es bei der andern der Fall ist.

Interessant sind die bei *R. temporaria* nach Dosen von 1—3 Mgm. auftretenden Lähmungserscheinungen, die sich ziemlich langsam und allmählich zu entwickeln pflegen. Vor Ablauf einer halben Stunde nach Application der Substanz wird man sie deutlich kaum beobachten. Bald darauf aber ist der entfesselte Frosch ausser Stande, die geringste willkürliche Bewegung auszuführen. Auf tactile Reize reagirt er nicht oder nur sehr träge. Die mit dem inducirten Strom geprüfte directe Muskelregbarkeit ist an der Injectionsstelle und ihrer nächsten Umgebung am frühesten erloschen, während sie an entfernteren Körpertheilen länger erhalten bleibt.

Bei *R. esculenta* sind diese Lähmungserscheinungen weniger leicht zu erzielen. Bei Dosen von 2—4 Mgm. pflegen sie wenig ausgesprochen zu sein; für noch grössere Gaben wurde mir durch die zu enge Räumlichkeit der Lymphsäcke, die die erforderliche Quantität Lösung nicht fassen konnten, ein Ziel gesetzt. Die Muskeln beider Froscharten zeigen daher für die Wirkung des Digitoxins eine ähnliche Verschiedenheit in der Empfänglichkeit, wie für die

---

\*) R. Böhm, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalin. Pflüger's Arch. Bd. V. S. 153 ff.

des Coffeins\*), und zwar erstreckt sich diese Verschiedenheit augenscheinlich auch auf den Herzmuskel.

Das Ergebniss der Versuche mit Digitalin und Digitalein gibt ebenfalls bis in's Detail das Bild der Digitaliswirkung auf das Froschherz. Ein Unterschied in der Wirkung des Digitalin und Digitalein lässt sich auch in quantitativer Beziehung nicht wahrnehmen. Bei *R. temporaria* führen  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  Mgm. zum systolischen Herzstillstande, bei *R. esculenta* sind 1— $1\frac{1}{2}$  Mgm. dazu erforderlich. Auch bei diesen Untersuchungen machte sich also ein erheblicher Unterschied in der Resistenzfähigkeit bei beiden Froscharten geltend. Ebenso trat hier wiederum die Verschiedenheit in der Stärke der peristaltischen Herzbewegung prägnant hervor.

Eine lähmende Einwirkung auf die quergestreifte Muskelsubstanz konnte bei Gaben bis zu 2 Mgm. nicht beobachtet werden.

In Bezug auf die vorerwähnten quantitativen Verhältnisse bei der Wirkung gibt die nachstehende Zusammenstellung einiger der Versuche (s. S. 277) weiteren Aufschluss. Die letzteren wurden an Fröschen mit blossgelegtem Herzen in der gewöhnlichen Weise angestellt.

Das Digitoxin war in Alkohol von 20 %, das Digitalin in essigsäurehaltigem, das Digitalein in reinem Wasser gelöst. Die saure Lösung wurde vor der Injection neutralisirt. Um Nebenwirkungen des Alkohols zu vermeiden, wurde das Digitoxin auch in Substanz unter die Haut der Thiere applicirt. Doch konnte selbst nach 4—5 Mgm. während 24 Stunden nicht die geringste Wirkung beobachtet werden, so dass man hätte glauben können, die Substanz sei gänzlich unwirksam. Es lässt sich dieses eigenthümliche Verhalten durch die völlige Unlöslichkeit des Digitoxins in Wasser\*\*) und also auch in wässrigen Körperflüssigkeiten erklären.

## 2. Allgemeine Wirkungen am Säugethier.

Meine Versuche am Säugethier mit Digitoxin erstrecken sich auf Hunde, Katzen und Kaninchen; diesen reiht sich ein Versuch am Menschen an. Auch hier zeigte das Digitoxin im Wesentlichen die Digitaliswirkung.

Injicirt man einem **Hunde** mittlerer Grösse (6—7 Kilo) eine Dosis von 8—10 Mgm. in das Unterhautzellgewebe, so sind im Verlauf einer Stunde und auch etwas darüber meist keine Erscheinungen wahrzunehmen. Nur in seltneren Fällen lässt sich eine geringe Herabsetzung der Pulsfrequenz, die meist mit einem stärkeren Herzimpulse verbunden ist, constatiren. Ohngefähr nach Ablauf der

\*) Vgl. Ueber die Verschiedenheit der Coffeinwirkung an *R. temporaria* L. und *R. esculenta* L. dieses Archiv Bd. II. S. 62 ff.

\*\*) Vgl. Schmiedeberg, a. a. O. S. 39.

Natur der Substanz.	No. des Versuchs.	Froschart.	Gabe in Mgm.	Temperatur der Umgebung in Graden C.	Ursprüngliche Pulsfrequenz in der Minute.	Eintritt der Peristaltik nach Minuten.	Zeit von der Infektion bis zum completen Herzstillstand in Minuten.	Zeit von d. In- jection bis zum Herzstillstand in Minuten.	Bemerkungen.
Digitoxin in Alkohol von 20°/o.	1	R. tempor.	0,07	29°	60	10	—	20	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
	2	desgl.	0,10	29°	80	15	20	—	
	3	desgl.	0,25	27°	56	6	10	—	
	4	desgl.	0,5	27°	64	4	6	—	Nach 25 Min. kein Herzstillstand. Nach 1 Stde. kein compl. Stillstand.
	5	desgl.	0,75	27°	64	3	5	—	
	6	desgl.	1,00	27°	52	keine Peristalt.	5	—	
	7	R. escul.	0,50	29°	80	10	—	—	
	8	desgl.	1,00	29°	76	10	—	15	
	9	desgl.	1,50	29°	80	7	16	—	
Digitalin.	10	R. tempor.	0,25	25°	lebhaft Herzact.	3	—	—	Nach 40 Min. kein Herzstillstand. Kein Herzstillstand.
	11	R. escul.	0,25	25°	desgl.	7	—	—	
	12	R. tempor.	0,50	25°	desgl.	3	13	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillst.
	13	R. escul.	0,50	25°	desgl.	10	—	30	
	14	R. tempor.	0,33	25°	desgl.	3	12	—	
	15	R. escul.	1,00	25°	desgl.	4	—	20	
	16	desgl.	1,50	25°	desgl.	3	18	—	
Digitalein.	17	R. tempor.	0,25	18°	trägere Herzact.	5	—	10	Nach 30 Min. kein Herzstillstand.
	18	desgl.	0,25	18°	desgl.	4	15	—	
	19	desgl.	0,50	18°	desgl.	5	10	—	
	20	R. escul.	0,50	20°	desgl.	12	—	—	
	21	desgl.	1,00	20°	desgl.	—	—	20	
	22	desgl.	1,50	20°	desgl.	8	10	—	

angegebenen Frist stellen sich als erstes Zeichen der beginnenden Wirkung Schlingbewegungen und ein häufiges Belecken der Schnauze ein, die bekannten Zeichen der Nausea bei diesen Thieren. Bald darauf tritt Erbrechen auf, welches von nun an nach kurzen Pausen sich wiederholend und an Intensität beständig zunehmend durch die ganze Dauer der Versuchszeit anhält und zuletzt in erfolglosen Würganstrengungen zum Ausdruck kommt.

Etwa eine Stunde nach dem Beginn des Erbrechens, also eine bis anderthalb Stunden nach Application der Substanz, ist die Pulsfrequenz constant herabgesetzt und die einzelnen Herzschläge dabei so kräftig, dass die Thoraxwand fühlbar, zuweilen auch sichtbar, erschüttert wird. Der Puls, in der ersten Zeit noch regelmässig, wird bald unrythmisch, aussetzend und in der Intensität des Schlages ungleich. Bei letalem Ausgang nimmt die Frequenzherabsetzung und die Unregelmässigkeit beständig zu und erreicht vor dem Tode die höchsten Grade.\*)

Unter den an Häufigkeit und Heftigkeit zunehmenden Brech- und Würganstrengungen macht sich gegen Ende der Versuchszeit eine auffallende Schwäche und Hinfälligkeit des Thieres geltend. Zwischen den Brechacten liegt dasselbe regungslos: zu Ortsveränderungen angetrieben, bewegt es sich in unsicherem und schwankendem Gange langsam und schwerfällig vorwärts, knickt oft zusammen, taumelt und fällt zu Boden. Nur zum Brechact sucht sich das Thier wieder aufzurichten, was ihm endlich mit sichtlicher Anstrengung und oft erst nach vielen vergeblichen Versuchen gelingt. Endlich erreicht dieser lähmungsartige Zustand den Grad, dass das Thier gänzlich unvermögend wird, sich auf seine Extremitäten zu stützen. Bei nun eintretenden Brechbewegungen schiebt und wälzt es sich unter Winseln und Gestöhn mit weit aufgesperstem schaum-erfüllten Maule unruhevoll hin und her. Es kommt in diesem Stadium nie mehr zu wirklichem Erbrechen, sondern nur zu erfolglosem, aber lange andauernden, mehrfach wiederholtem Würgen, wobei die Action der Bauchpresse sich nur schwach äussert. Das Sensorium des Thieres erscheint dabei ganz intact; denn es gelingt noch öfters, bei freundlichem Namensaufruf und durch Liebkosung ihm Zeichen der Freude zu entlocken. In diesem Stadium ist stets eine hochgradige Dyspnöe vorhanden: die Inspirationen sind mühsam, angestrengt und verlängert, die Expirationen gehen schnell und stös-

---

\*) Es muss bemerkt werden, dass nur solche Pulszählungen notirt wurden, die nicht unmittelbar einem Brechact vorausgingen.

send von Statten. Die Herzthätigkeit ist zu dieser Zeit äusserst unregelmässig. Auf mehrere Schläge von rapider Geschwindigkeit folgen Secunden langwährende Intermissionen, und diese sind wiederum gefolgt von einzelnen langsamen, sehr verschieden starken Schlägen oder einem einzigen, der bald schwach, bald kräftig ist. Im Ganzen erfolgen etwa 18—24 Schläge in der Minute. Ist es einmal so weit, so tritt auch sehr bald der letale Ausgang unter schwachen Convulsionen ein, indem die Respirationsbewegungen immer mühsamer und seltener werden, um schliesslich ganz zu sistiren. Gleich darauf steht auch das Herz stille.

Bei nicht letalem Ausgange, durchschnittlich bei Dosen von 6—8 Mgm. ist das Bild bis zur Höhe der Wirkung dasselbe. Im Stadium des Nachlasses sind es vor Allem die Brechbewegungen, die als erste Intoxicationerscheinung sich geltend gemacht hatten und jetzt wieder zuerst schwinden. Der Zustand augenfälliger Mattigkeit und Niedergeschlagenheit hält gewöhnlich bis zum übernächsten Tage an. Die Pulsfrequenz ist am andern Tage schon zur Norm zurückgekehrt oder übersteigt sogar dieselbe; der Puls behält aber zuweilen noch bis zum dritten Tage eine geringe Unregelmässigkeit, ist namentlich noch aussetzend. Am dritten oder vierten Tage beginnt das Thier Nahrung zu sich zu nehmen; aber inzwischen hat sich an der Injectionsstelle ganz unfehlbar eine phlegmonöse Entzündung ausgebildet, die bald in Vereiterung übergeht. Bei der Eröffnung entleert sich penetrant stinkender jauchiger Eiter, der mit gangränösen Gewebsfetzen untermischt ist, und es hinterbleibt ein weit unterminirtes Geschwür, welches bald gute Granulationen und guten Eiter zu produciren beginnt und heilt.

Die Minimaldosis, welche überhaupt noch bei Hunden mittlerer Grösse eine Wirkung äussert, beträgt 2 Mgm. Nach dieser Gabe tritt als einzige Erscheinung Erbrechen auf, welches im Laufe von 24 Stunden sich einige Male wiederholt, ohne dass das Allgemeinbefinden des Thieres merklich getrübt oder die Fresslust beeinträchtigt wäre. Bei Gaben von 5—6 Mgm. treten neben einer mässigen, aber nicht gleichbleibenden Verminderung der Pulsfrequenz alle anderen geschilderten Erscheinungen mehr weniger deutlich zu Tage.

**1. Versuch.** Hund. Körpergewicht 8,75 Kilo. Puls 128 in d. Minute.  
h. m.

5 36 Injection von 2 Mgm. Digitoxin\*) in den Magen.

6 20 Erbrechen, das sich in der folgenden Nacht zweimal wiederholt.  
Sonst keine Erscheinungen.

---

\*) Bei allen Säugethierversuchen gelöst in Alkohol von 50 %; 1 C.-C. = 1,5 Mgm.

**2. Versuch.** Hund. Körpergewicht 5 Kilo. Puls 136 in der Minute.

h m.

11 — Subcutane Injection von 4 Mgm.

1 5 Erbrechen. — Puls 128.

1 20 Erbrechen.

1 30 Puls 128.

2 — Wiederholtes Erbrechen. — Puls 120. Pupillen nicht erweitert.

3 — Wiederholtes Erbrechen. — Puls 128, regelmässig, kräftig.

3 35 Erbrechen. — Puls 128.

5 — Erbrechen. Späterhin keine Erscheinungen mehr.

Am andern Tage ist das Thier munter; Puls 144.

Am dritten Tage an der Injectionsstelle eine Phlegmone.

**3. Versuch.** Hund. Körpergewicht 7 Kilo. Puls 120 in der Minute.

h. m.

3 30 Subcutane Injection von 5 Mgm.

5 35 Durchfall mit starken Tenesmen. Puls unverändert.

6 15 Erbrechen.

6 35 } Wiederholtes Erbrechen. — Puls 116.

7 — }

7 30 Puls 108, kräftig, regelmässig.

7 50 Erbrechen. Grosse Mattigkeit.

8 30 Puls 128.

Am folgenden Tage ist das Thier noch etwas leidend.

Am vierten Tage Phlegmone an der Injectionsstelle.

**4. Versuch.** Hund. Körpergewicht 7 Kilo. Puls 132 in der Minute.

h. m.

4 40 Injection von 6 Mgm. in den Magen.

5 50 Puls 140.

5 55 Erbrechen.

6 — Erbrechen und Durchfall.

6 4 } Heftiges wiederholtes Erbrechen mit starkem Würgen. Geringe

6 20 } Salivation. — Puls 136.

6 30 Puls 112.

6 32 Flüssige Darmentleerung. Bewegungen unsicher und schwankend. Schwäche der hinteren Extremitäten.

6 35 Heftiges andauerndes Würgen.

7 — Das Thier ist sehr entkräftet und hinfällig. Puls 92, unregelmässig, aussetzend.

7 13 Andauerndes Würgen. Das Thier vermag nicht aufrecht zu stehen. In der folgenden Nacht ein Mal Erbrechen.

Am folgenden Tage ist das Thier noch recht matt und appetitlos.

Puls normal.

Am dritten Tage hat das Thier sich vollkommen erholt.

**5. Versuch.** Hund. Körpergewicht 6 Kilo. Puls 108 in der Minute.

h. m.

3 — Subcutane Injection von 7 Mgm.

6 40 Erbrechen. — Puls 92.

6 50 } Unausgesetztes Erbrechen mit heftigem Würgen. Grosse Schwäche.  
7 20 }

7 30 Puls 76, sehr kräftig, bisweilen intermittirend.

7 45 } Dreimaliges Erbrechen.  
8 50 }

9 — Zustand grosser Mattigkeit. Puls 64, unregelmässig.

Während der Nacht 13—15 Mal Erbrechen. Hochgradige Entkräftung des Thieres. Puls 120, aussetzend.

In den nächstfolgenden Tagen Phlegmone mit darauf folgender Eiterung.

**6. Versuch.** Hund. Körpergewicht 5,3 Kilo. Puls 120 in der Minute.

h. m.

11 — Subcutane Injection von 8 Mgm.

12 30 } Sechs bis sieben Mal Erbrechen und eine flüssige Darment-  
2 — } leerung.

2 — Puls 112.

2 23 Wiederholtes Erbrechen.

2 35 Erbrechen.

3 — Puls 96, regelmässig und kräftig.

3 27 Wiederholtes Erbrechen. Grosse Schwäche und Mattigkeit.

4 10 Andauerndes Würgen. Puls regelmässig und von derselben Frequenz.

7 20 Derselbe Zustand. Gang schwankend und taumelnd. Dyspnöe.

8 — Das Brechen und Würgen hat sich nicht wieder eingestellt. Der Puls bleibt verlangsamt und kräftig.

Puls am folgenden Morgen 128, etwas unregelmässig und zeitweilig aussetzend. Drei Tage hindurch verweigert das Thier jegliche Nahrung.

Am vierten Tage zeigt sich an der Injectionsstelle ein thaler-grosser Abscess mit weit unterminirten Rändern.

**7. Versuch.** Hund. Körpergewicht 5,56 Kilo. Puls 136 in der Minute.

h. m.

3 20 Subcutane Injection von 9 Mgm.

4 30 Leck- und Schlingbewegungen, geringe Salivation, Erbrechen. Puls unverändert.

4 35 } Wiederholtes heftiges Erbrechen und flüssige Darmentleerung. —  
5 — } Puls 144.

5 5 } Wiederholtes sehr heftiges Erbrechen mit lange andauerndem  
5 45 } Würgen. — Puls 116, regelmässig, sehr kräftig.

6 — Puls 88, sehr kräftig, so dass die seitliche Thoraxwand sichtlich erschüttert wird, aussetzend. Grosse Entkräftung. Respiration mühsam, Inspiration verlängert.



h. m.

- 6 4 Angestrenzte Würgebewegungen.
- 6 15 Grosse Schwäche.
- 6 30 Puls 60, sehr unregelmässig und aussetzend. Grosse Dyspnöe; verlängerte mühsame Inspirationen, Exspiration schnell und stossend.
- 6 50 Fortwährende Würgebewegungen; fruchtlose Anstrengungen sich aufzurichten.
- 7 — Puls 44, auch in Bezug auf die Stärke höchst unregelmässig, mehrere Secunden aussetzend. Hochgradige Dyspnöe.
- 7 30 Puls 15—18, noch unregelmässiger. Das Thier winselt beständig, reagirt aber auf Liebkosung mit den bekannten Zeichen der Freude.
- 7 33 Das Thier auf dem Rücken befestigt, tracheotomirt, künstliche Athmung eingeleitet und der Thorax geöffnet. Das Herz, welches von seinem Pericardium befreit war, machte noch acht Schläge, die alle nach verschiedenen langen Zeitintervallen zu Stande kamen und von ungleicher Energie waren. In den diastolischen Pausen bemerkte man leichte fibrilläre Zuckungen. Das Herz blieb in Diastole stehen.

8. Versuch. Hund. Körpergewicht 7 Kilo. Puls 124 in der Minute.

h. m.

- 11 — Subcutane Injection von 15 Mgm.
- 12 40 }  
2 30 } Acht bis zehn Mal Erbrechen und zwei flüssige Stühle.
- 2 40 Puls 80. — Heftiges Brechen und Würgen.
- 2 45 Puls unregelmässig und aussetzend.
- 3 — Puls 64, sehr unregelmässig und aussetzend. Hochgradige Entkräftung des Thieres, mühsame Respiration.
- 3 15 Anhaltende Würgebewegungen, leises Winseln, Maul offen, schaum-erfüllt; Sensorium erscheint intact.
- 3 40 Puls 40—44, höchst unregelmässig, oft secundenlang aussetzend. Hochgradige Dyspnöe.
- 4 — Puls 16—18; röchelnde Athemzüge.
- 4 10 Tod unter schwachen Convulsionen. Die im Moment des Todes geprüfte Muskelirritabilität erweist sich als vermindert. Die Reizung des blossgelegten Nerv. ischiad. mit dem inducirten Strom hat träge und geringfügige Zuckungen zur Folge.

In gleicher Weise gestalten sich bei Hunden die Wirkungen des Digitalins und Digitaleïns, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht. Ohne nähere Angaben der wirksamen Dosis bei meinen in dieser Beziehung spärlich angestellten Versuchen machen zu können, geht aus denselben doch ohne Weiteres hervor, dass bei den beiden fraglichen Substanzen die sechs- bis zehnfache Menge erforderlich sein dürfte, um einen gleichen Effect zu erzielen, wie durch das Digitoxin.

**9. Versuch.** Hund. Körpergewicht 7 Kilo. Puls 100 in der Minute.

h. m.

3 30 Subcutane Injection von 10 Mgm. Digitalin.

4 — Puls 92, kräftig, regelmässig.

5 — Puls 80, im Uebrigen unverändert.

Am folgenden Tage hat die Pulsfrequenz wieder die Norm erreicht.  
Appetit normal.

**10. Versuch.** Hund. Körpergewicht 7 Kilo. Puls 100 in der Minute.

h. m.

3 15 Subcutane Injection von 25 Mgm. Digitalin.

3 40 Erbrechen.

3 45 Puls 72, sehr kräftig, regelmässig.

4 4 Erbrechen.

4 15 Puls 60, unregelmässig aussetzend. Erbrechen.

4 23 Erbrechen.

4 40 Defäcation breiiger Massen.

4 45 Puls 72, unregelmässig, aussetzend.

5 — Erbrechen, Schwäche.

7 — Puls wie oben. Erbrechen. Grosse Mattigkeit.

Den andern Tag ist das Thier gesund.

**11. Versuch.** Hund. Körpergewicht 8,25 Kilo. Puls 124 in der Minute.

h. m.

10 20 Subcutane Injection von 15 Mgm. Digitalein.

Ausser einer mässigen Pulsverlangsamung keine abnormen Erscheinungen.

**12. Versuch.** Hund. Körpergewicht 11 Kilo. Puls 112 in der Minute.

h. m.

3 40 Subcutane Injection von 30 Mgm. Digitalein.

4 15 Erbrechen.

4 25 Wiederholtes Erbrechen. Durchfall.

4 31 Heftiges Erbrechen. Puls 92, regelmässig.

4 45 Wiederholtes Erbrechen.

5 — Puls 80, unregelmässig, aussetzend.

5 30 Erbrechen, grosse Schwäche.

5 50 Erbrechen.

6 — Puls 104 aussetzend.

6 30 Puls ebenso. Entkräftung.

Am folgenden Tage grosse Mattigkeit, Appetitlosigkeit.

Aehnlich gestaltet sich die Wirkung des Digitoxins bei **Katzen**. Es ist hier ebenfalls das Erbrechen, welches den Beginn der Intoxication ankündigt und durch die ganze Versuchszeit andauert.

Die Wirkung auf die Herzaction ist bei dieser Thierspecies weniger ausgesprochen als bei Hunden; nur bei sehr grossen Gaben tritt constant eine erhebliche Herabsetzung der Frequenz ein, die in höheren Graden mit Arrhythmie und Unregelmässigkeit in der Herzaction verknüpft zu sein pflegt. Die Hinfälligkeit pflegt bei der Katze weniger merklich zu sein, als es bei Hunden der Fall ist. Der Tod, dem Dyspnöe und jene Alteration der Herzbewegung unmittelbar vorausgehen, tritt auch hier unter schwachen Convulsionen ein. Dagegen sind bei Katzen die wirksamen Gaben des Giftes weit geringer, als bei Hunden. Schon 1 Mgm. ist durchschnittlich genügend, um den Tod des Thieres herbeizuführen, eine Dosis, die bei Hunden völlig wirkungslos bliebe. Bei  $\frac{3}{4}$  Mgm. habe ich in einem Falle den Tod eintreten sehen, doch verträgt die Katze für gewöhnlich noch letztere Gabe. Nach  $\frac{1}{2}$  Mgm. pflegt einige Mal Erbrechen aufzutreten und die Thiere zeigen einige Tage hindurch die Erscheinungen eines allgemeinen Krankseins. Eine nicht constante, jedoch, namentlich bei grossen Dosen, häufige Erscheinung, die sowohl bei Hunden, als bei Katzen ungefähr gleichzeitig mit dem Erbrechen sich einstellt, ist eine ein- bis zweimalige flüssige Darmentleerung.

**13. Versuch. Katze. Puls 160 in der Minute.**

h. m.

9 30  $\frac{1}{2}$  Mgm. Digitoxin wird in den Magen eingeführt.

3 30 Erbrechen. Breiige Defäcation. Puls 172.

3 56 Erbrechen.

4 — Puls 164; später beständig um 160.

Am folgenden Tage Appetitlosigkeit.

**14. Versuch. Katze. Puls 176 in der Minute.**

h. m.

9 15  $\frac{3}{4}$  Mgm. in den Magen eingeführt.

10 — Puls 156.

10 27 Erbrechen.

10 30 Puls 168.

11 — Puls 152, regelmässig. Grosse Schwäche.

11 15 Puls ca. 80, höchst unregelmässig, aussetzend.

11 20 Tod unter schwachen Convulsionen.

**15. Versuch. Katze. Puls 168 in der Minute.**

h. m.

10 — Subcutane Injection von 1 Mgm.

11 — Puls 174.

11 20 Erbrechen.

11 30 Desgleichen. Durchfall. — Puls 158.

11 42 Oefteres Erbrechen.

h. m.

11 45 Puls 144, kräftig, regelmässig.

1 5 Erbrechen. Grosse Mattigkeit. Dyspnöe.

1 15 Wiederholtes Erbrechen. Durchfall.

1 30 Puls 156.

4 —

7 — } Zwei Mal Erbrechen; sonst keine Erscheinungen mehr.

In der Nacht und am folgenden Vormittag noch je ein Mal Erbrechen. Bis zum vierten Tage Appetitlosigkeit; am Abend dieses Tages wird das Thier in seinem Käfig todt gefunden.

#### 16. Versuch. Katze. Puls 160 in der Minute.

h. m.

2 40 Subcutane Injection von 1 Mgm.

3 30 Puls 160.

4 —

4 23 } Häufiges Erbrechen. — Puls 168.

4 30 Puls 148.

4 45 Wiederholtes Erbrechen. Grosse Hinfälligkeit. Pupillen nicht erweitert.

4 55 Erbrechen.

5 — Puls 152.

5 5 Erbrechen. Sehr grosse Entkräftung. Mühsame Respiration.

5 30 Puls 160. Erfolgreiche Brechanstrengungen. Klägliches Wimmern. Keine Pupillenerweiterung. Dyspnöe.

6 — Anhaltende Würganstrengungen. Grosse Entkräftung. Puls 70 bis 80, sehr unregelmässig, häufig aussetzend.

6 20 Während der letzten Athemzüge Vivisection. Das Herz bleibt in Diastole stehen.

#### 17. Versuch. Katze. Puls 152 in der Minute.

h. m.

10 30 Subcutane Injection von 4 Mgm.

11 30 Puls 160.

12 10 Erbrechen.

12 30

1 — } Wiederholtes heftiges Erbrechen. Puls 144.

2 20 Puls 76, höchst unregelmässig, aussetzend. Hochgradige Entkräftung. Mühsame Respiration.

2 28 Erfolgreiche Brechanstrengungen. Das Thier vermag nicht sich aufzurichten.

5 35 Tod unter schwachen Convulsionen.

#### 18. Versuch. Katze. Puls 156 in der Minute.

h. m.

10 45 Subcutane Injection von 6 Mgm.

11 28 Erbrechen. Puls 84, unregelmässig.

11 35 Wiederholtes Erbrechen. Durchfall.

11 43 Puls 40—50, höchst unregelmässig. Anhaltende Würgebewegungen. Mühsame Respiration.

11 55 Tod unter schwachen Convulsionen.

Die beiden folgenden Versuche zeigen, dass das Digitalin und Digitalein auch an Katzen die gleichen Wirkungen wie das Digitoxin hervorbringen, dass dazu aber viel grössere Gaben jener als von letzterem erforderlich sind.

**19. Versuch. Katze. Puls 148 in der Minute.**

h. m.

10 — Subcutane Injection von 10 Mgm. Digitalin.

10 50 Erbrechen.

11 — Puls 156.

11 2 Erbrechen.

11 24 Oefteres Erbrechen. Durchfall.

11 30 Puls 135, kräftig, regelmässig.

11 54 Oefteres Erbrechen.

12 — Puls 144, regelmässig.

12 11 Erbrechen. Grosse Entkräftung.

12 30 Erbrechen. Puls 140.

Allmähliche Erholung.

**20. Versuch. Katze. Puls 140 in der Minute.**

h. m.

11 35 Subcutane Injection von 12 Mgm. Digitalein.

11 50 Erbrechen.

12 3 Wiederholtes Erbrechen.

12 13 Ebenso. Schwankender Gang. Puls 92, unregelmässig, aussetzend.

12 30 } Mehrmaliges Erbrechen.

3 30 }

Allmähliche Erholung.

Anders gestalten sich die Vergiftungserscheinungen an **Kaninchen**. Abgesehen davon, dass bei diesem Thiere das Erbrechen wegfällt, treten hier die Lähmungserscheinungen ganz besonders in den Vordergrund, die bei geeigneten Gaben sich bis zur completen Paralyse steigern.

Eine Gabe von 4 Mgm. bringt hochgradige Parese, Verminderung der Pulsfrequenz, mit unregelmässiger Herzaction hervor; das Thier erholt sich aber in den nächsten Tagen wieder vollständig, nur bildet sich an der Injectionsstelle eine eitrige Phlegmone aus. Bei Gaben von 5—6 Mgm. tritt durch complete Lähmung der Tod ein.

Die Lähmung zeigt sich zunächst an den vorderen Extremitäten, die dabei auseinanderweichen; nach einiger Zeit verlieren auch die hinteren Extremitäten ihre Stützkraft und der Rumpf sinkt jetzt, seiner Schwere folgend, herab, so dass das Thier auf dem Bauche zu liegen kommt. Kurze Zeit vor dem Tode wird auch die Rumpfmusculatur gelähmt; nur über die Muskeln der Ohren, Augenlider

und Kiefer disponirt das Thier noch frei bis zum letzten Augenblick, reagirt mit denselben präcise auf Schall- und Gesichtseindrücke und zeigt bei geeigneten Manipulationen deutliche Zeichen von Angst, ein Beweis für das intacte Sensorium des Thieres. Die freigelegte Musculatur zeigt jetzt eine beträchtliche Herabsetzung ihrer Erregbarkeit; Reizungen des Nerv. ischiadicus mit dem Inductionsstrom haben schwache, träge Zuckungen zur Folge.

Gleichzeitig mit der Lähmung der Rumpfmusculatur entwickelt sich eine hochgradige Dyspnöe; mühsam, sehr langsam und unvollständig kommen die Respirationsbewegungen zu Stande. Der Puls zählt zu dieser Zeit etwa 20—30 Schläge in der Minute, setzt häufig secundenlang aus und ist in jeder Beziehung unregelmässig. Der Tod erfolgt ohne Convulsionen, wahrscheinlich in Folge von Lähmung der Musculatur. Bei den nur in einzelnen Fällen nach dem Tode ausgeführten Sectionen war das Herz weich und schlaff. Im Uebrigen war der Befund ein negativer. Bei der Blosslegung des Herzens, kurz vor dem Tode, zeigte dasselbe stärkere und schwächere unregelmässige Contractionen und schien in diastolischer Stellung zur Ruhe zu kommen.

**21. Versuch.** Kaninchen. Puls 220 in der Minute. Einige Tage vor dem Versuch war dem Thiere ein Stück des linken Halssympathicus ausgeschnitten und dadurch eine Gefässfüllung des linken Ohres erzielt worden, welche etwa dreimal so stark, als die des rechten Ohres war.  
h. m.

2 45 Subcutane Injection von 4 Mgm. Digitoxin.

3 45 Keine abnormen Erscheinungen.

4 15 Beginnende Lähmung der willkürlichen Bewegungen. Füllungszustand der Ohrgefässe unverändert. Puls 180, regelmässig.

3 30 Puls 188, kräftig, zuweilen aussetzend. Die Parese hat kaum zugenommen. Füllungsgrad der Ohrgefässe derselbe.

7 30 Puls 200. Im Uebrigen dasselbe.

Am andern Tage ist das Thier noch etwas matt, frisst aber.

Am dritten Tage an der Injectionsstelle eine phlegmonöse Schwellung, nächst dem Abscessbildung.

**22. Versuch.** Kaninchen. Puls 200 in der Minute.

h. m.

11 15 Subcutane Injection von 5 Mgm. Digitoxin.

12 30 Keine abnormen Erscheinungen.

3 30 Hochgradige Parese. Nur mit den Ohr-, Augenlid- und Kaumuskeln gibt das Thier beim Erschrecken deutliche Zeichen von Furcht. Auf Gesichts- und Schalleindrücke reagirt es präcise mit den genannten Muskeln, über die es mit Sicherheit disponirt. Puls 160, unregelmässig.

Abends: Derselbe Zustand. Puls ca. 120, sehr schwach und unregelmässig, aussetzend. Mühsames Athmen.

Am folgenden Morgen Respiration noch mühsamer und langsamer, das Thier vermag nicht die geringste Reactionsbewegung auszuführen.

11 — Tod. Muskelirritabilität im Momente des Todes schwach.

**23. Versuch.** Kaninchen. Puls 200 in der Minute.

h. m.

4 — Subcutane Injection von 6 Mgm. Digitoxin.

5 15 Beginnende Lähmung. Puls 168, regelmässig, kräftig.

5 45 Zunehmende Lähmung. Die Ohr- und Gesichtsmuskeln werden frei bewegt. Hier und da fibrilläre Zuckungen der Rückenmuskulatur. Sensorium erscheint intact. Puls 176, aussetzend.

6 30 Respiration sehr mühsam und langsam. Die hinteren Extremitäten total gelähmt, das Thier unvernünftig sich im Geringsten zu regen. Puls 92, sehr unregelmässig, aussetzend.

7 10 Respiration rudimentär. Puls 24—30, höchst unregelmässig. Muskererregbarkeit herabgesetzt. Reizung des N. ischiadicus hat träge unvollständige Zuckungen zur Folge.

7 25 Tod.

**24. Versuch.** Kaninchen. Puls 192 in der Minute. Tags zuvor war ein Stück des rechten Halssympathicus ausgeschnitten worden: Gefässfüllung des rechten Ohres etwa um das Dreifache vermehrt.

h. m.

9 30 Subcutane Injection von 8 Mgm.

10 45 Puls 208.

11 — Beginnende Lähmung. Puls 192.

11 15 Complete Lähmung der willkürlichen Bewegungen, mit Ausnahme der der Ohr- und Gesichtsmuskeln. Keine Gefässverengung der Ohren. Keine Pupillenerweiterung. Muskererregbarkeit herabgesetzt. Sensorium erscheint intact. Hochgradige Dyspnöe. Einzelne fibrilläre Zuckungen der Rückenmuskulatur. Puls 30—40, höchst unregelmässig.

11 35 Tod.

**25. Versuch.** Kaninchen. Puls 200 in der Minute. Excision eines Stückes des Halssympathicus der einen Seite.

h. m.

10 15 Subcutane Injection von 10 Mgm.

11 — Beginnende Lähmung. Puls 196.

11 15 Complete Lähmung, mit Ausnahme der Ohr- und Gefässmuskeln; Keine Gefässverengung an den Ohren. Pupillen nicht erweitert. Muskererregbarkeit herabgesetzt. Sensorium erscheint intact. Puls 80, höchst unregelmässig, aussetzend. Hochgradige Dyspnöe.

11 42 Tod.

Der folgende Versuch am Kaninchen ist mit Digitalein angestellt.

**26. Versuch. Kaninchen. Puls 200 in der Minute.**

h. m.

3 30 Subcutane Injection von 40 Mgm. Digitalein.

4 15 Puls 220. Beginnende Parese.

4 30 Puls 164, unregelmässig.

5 — Complete Lähmung der meisten willkürlichen Bewegungen. Ohr-, Augenlid- und Kaumuskeln werden frei bewegt. Sensorium erscheint intact. Puls 164, unregelmässig, aussetzend. Grosse Dyspnöe.

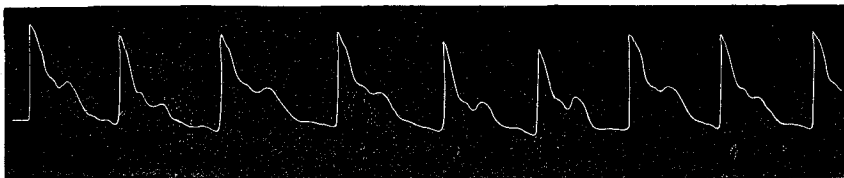
5 15 Puls 40, höchst unregelmässig und aussetzend. Hochgradige Dyspnöe.

5 20 Tod.

**3. Digitoxin-Vergiftung am Menschen.**

In Rücksicht auf eine eventuelle therapeutische Verwendung des Digitoxins hielt ich es für zweckmässig, auch Versuche an mir selbst anzustellen; einerseits um das Minimum der wirksamen Gabe kennen zu lernen, andererseits um zu prüfen, ob die an Thieren beobachteten Wirkungen in gleicher Weise sich auch am Menschen geltend machen würden. Die unerwartet heftige Wirkung der Substanz führte zu einer stärkeren Intoxication, als ursprünglich beabsichtigt worden war, ohne dass ein Versehen in der Dosirung vorgekommen ist. Ich verdanke daher einen grossen Theil des Beobachtungsmaterials Anderen, indem ich während der ganzen Versuchszeit weder im Stande war, noch das Interesse für die Sache beibehielt, um mich selbst zu beobachten und über das Beobachtete Notizen aufzunehmen.

Die beigegebenen Pulscurven sind aus einer grösseren Anzahl ausgewählt, welche Herr Prof. Jolly mit dem Marey'schen Sphygmographen an meiner Radialis aufzunehmen die Freundlichkeit hatte. Meine Pulsfrequenz betrug an den Tagen vor den Versuchen in den Morgenstunden 80, während der übrigen Tageszeit durchschnittlich 70 Schläge in der Minute. Die folgende Curve zeigt die normale Beschaffenheit meines Pulses:



1. Den 13. Mai, 10 Uhr Vormittags, nahm ich per os  $\frac{1}{2}$  Mgm. der in Alkohol von 50 % gelösten Substanz. Abgesehen von dem bitteren Geschmack, den ich noch nach einer Stunde deutlich empfand, habe ich den ganzen Tag über nicht die geringste Wirkung verspüren können; auch objectiv war nichts nachweisbar.

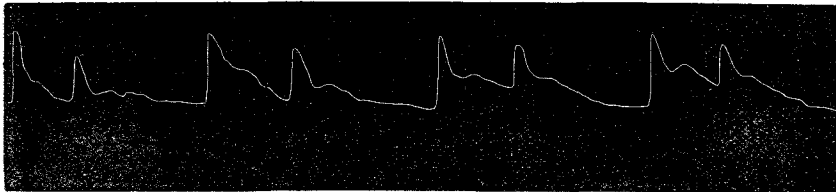


2. Den folgenden Tag, 9 Uhr Morgens, nahm ich bei völligem Wohlbefinden 1 Mgm. in derselben Lösung per os zu mir. Den Tag über fühlte ich mich leidlich wohl und ging meinen gewohnten Beschäftigungen nach; der Puls war in keiner Weise alterirt. Den andern Tag über und auch die nächstfolgenden bis zum 18. Mai fühlte ich eine allgemeine körperliche Verstimmung, die sich schwer näher präcisiren lässt; es fehlte die körperliche Frische und Energie, die man sonst in gesundem Zustande fühlt. Auch der Appetit war in diesen Tagen schlecht.

Da ich mich am ersten Tage in Bezug auf die erwartete Wirkung getäuscht sah, so bezog ich dieses geringfügige Unwohlsein nicht auf die genommene Dosis Digitoxin, zumal ich auch sonst nicht selten an derartigem vorübergehenden Unwohlsein leide.

3. Da 1 Mgm., wie ich vielleicht irrthümlich annahm, an mir wirkungslos geblieben, nahm ich, um endlich meinen Zweck zu erreichen, am 18. Mai, Morgens 10 Uhr, 2 Mgm. in derselben alkoholischen Lösung und machte mich an meine täglichen Arbeiten im Laboratorium. Schon gegen 11 Uhr machte sich eine Empfindung von Flaueit, Uebelkeit, Unbehagen und ein leichtes Schwindelgefühl geltend. Der Puls hielt sich auf 80—84 Schlägen in der Minute, wie gewöhnlich am Morgen, und war durchaus regelmässig. Ungeachtet jener unangenehmen Empfindung blieb ich bis 1 Uhr bei meiner Beschäftigung. Nach 1 Uhr machte ich einen Spaziergang, anstatt mich zum Mittagmahl zu begeben, auf welches ich bei dem Widerwillen gegen jegliche Speise verzichtete. Doch hatte die nauseose Empfindung allmählich einen solchen Grad erreicht, dass sie mich zwang mich schleunigst nach Hause zu begeben, um nicht auf der Strasse erbrechen zu müssen. Indessen war ich nicht mehr im Stande, mich sicher und schnell fortzubewegen, da sich ein merkwürdiges Gefühl von Schwäche und Kraftlosigkeit meiner in auffallend schnell zunehmendem Grade bemächtigte und mich zwang, mich eines Fuhrwerks zu bedienen, um meine ziemlich entfernte Wohnung zu erreichen. Zu Hause angelangt legte ich mich sogleich zu Bett. Mein Puls zählte zu dieser Zeit — es war mittlerweile 2 Uhr geworden — 58 in der Minute und setzte nach 30—50 Schlägen einmal aus; im Uebrigen war er regelmässig. Nachdem ich mehr als eine Stunde unter gesteigertem Unbehagen im Bette zugebracht, hatte die quälende Nausea den höchsten Grad erreicht und um 3 Uhr 30 Minuten erbrach ich eine grosse Menge dunkelgrünlicher Schleimmassen. Unmittelbar darauf fühlte ich eine erhebliche Erleichterung, die aber nur etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde anhielt, um

wieder der stärksten nauseaosen Empfindung Platz zu machen. Unter diesen fortwährend sich steigenden Erscheinungen kam es nach einer Stunde zu wiederholtem und viel heftigerem Erbrechen gallig gefärbter Schleimmassen, das von anhaltenden, vorausgehenden und nachfolgenden Würganstrengungen begleitet war. Der Puls war unterdessen sehr intermittierend geworden und zählte nur 40 Schläge in der Minute; nach zwei, seltener drei Schlägen eine Intermission. Um 5 h. 15 m. erfolgte abermals sehr heftiges Erbrechen unter vielem qualvollen Würgen, grosser Blässe und collabirtem Aussehen des Gesichts. Um 6 Uhr wurde die folgende Curve gezeichnet, bei einer Pulsfrequenz von 40—42 in der Minute.



Diese unter dem Einfluss des Digitoxins aufgenommene Curve zeigt gegenüber der normalen augenfällige Veränderungen. An letzterer, die einen gewöhnlichen trieroten Puls zeigt (vgl. S. 289), ist nur das zu bemerken, dass die zweite Erhebung ungewöhnlich stark ist und die erste um mehr als das Doppelte der Höhe übertrifft. Die Digitoxincurve zeigt nach je zwei Wellen eine Intermission. Die je zweite Erhebung eines Paares ist erheblich kleiner als die erste und macht gleichsam den Uebergang zur folgenden Intermission.

Der Puls behielt, so lange er noch bis in die Nacht hinein controllirt wurde, dieselbe Frequenz und denselben Charakter bei. Die Schläge desselben wurden von mir alle einzeln in der Brust empfunden, so dass ich sie genau zählen konnte. Die jedesmaligen Intermissionen gaben sich durch ein Gefühl von Beklemmung und Beängstigung in der Brust zu erkennen.

Unter diesen Erscheinungen war die Hinfälligkeit und Entkräftung gegen Abend so weit gediehen, dass sie mir nicht erlaubte, ohne Unterstützung Anderer das Bett zu verlassen: beim Versuche, allein zu gehen oder zu stehen, versagten mir die Beine ihren Dienst. Trotz der grössten Willensenergie knickte ich im Kniegelenk ein und griff taumelnd nach Wand und Möbeln, um nicht zu stürzen. Neben den genannten Erscheinungen hatte sich allmählich eine auffallende Schwachsichtigkeit ausgebildet, so dass die Gesichtszüge mir bekannter Menschen verschwommen und undeutlich erschienen und ich, um die Person zu erkennen, mich nur an die Stimme halten musste. Alle Gegenstände im Zimmer schienen mir ohne

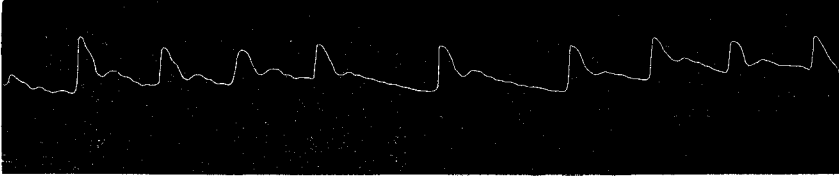
Begrenzung ineinander überzugehen, so dass ich nur aus den bald dunkleren, bald helleren, bald grösseren, bald kleineren Feldern in meinem Gesichtskreise die bekannten Dinge erschliessen konnte. Dazu kam noch, dass die ganze Aussenwelt, namentlich alle helleren Gegenstände mir in einem schwach gelblichen Lichte erschienen. Vor Allem aber machte die beständige und hochgradige Nausea den Zustand zu einem überaus quälenden. Um 8 Uhr Abends versuchte ich gegen die letztere ein Glas in Eis gekühlten Champagners zu mir zu nehmen, aber schon nach einigen Minuten, indem die Nausea schnell anstieg, erbrach ich unter vielem nachfolgenden Würgen eine grosse Menge schwach gallig gefärbter wässrig-schleimiger Massen. Eine halbe Stunde darauf wiederholte ich den Versuch, doch abermals musste ich unter starkem Würgen den Wein von mir geben.

Dieser quälende Zustand hielt die ganze Nacht mit gleicher Intensität an und liess mich keinen Augenblick eine erträgliche Ruhe, geschweige denn Schlaf finden. Bis zum Morgen erfolgten noch vier Brechacte, um 11 Uhr, 1 Uhr, 5 und 8 Uhr, bei welchen unter andauernden Würganstrengungen stets gallig gefärbte Schleimmassen zu Tage gefördert wurden. Unmittelbar nach einem Brechact fühlte ich stets auf kurze Zeit relative Erleichterung.

Den 19. Mai hielt den ganzen Tag über derselbe Zustand in allen seinen Einzelheiten mit gleicher Stärke an, nur dass es nicht mehr zu wirklichem Erbrechen kam, obschon das nauseose Gefühl mich keinen Augenblick verliess und auch mehrfach in erfolglosen Würgbewegungen seinen objectiven Ausdruck fand. Kohlensäure Wasser aller Art und das gewöhnliche Trinkwasser, von denen ich eine Linderung dieser quälenden Empfindungen hoffte, hatten den entgegengesetzten Erfolg, indem sie dieselben für einige Zeit nur steigerten. Im Uebrigen, wie gesagt, blieben sich die Erscheinungen ziemlich gleich. Der Puls, dessen einzelne Schläge ich auch an diesem Tage in meinem Thorax fühlte und zählen konnte, und dessen einzelne Intermissionen sich durch ein Gefühl von Unruhe und eine Art schwacher Präcordialangst jedesmal zu erkennen gaben, war durch geringfügige Erregung oder körperliche Bewegung merkwürdig leicht erregbar geworden. Bei völliger körperlicher und geistiger Ruhe zählte der Puls 54 in der Minute und setzte nach einigen Schlägen aus.

Die Pulscurve dieses Tages zeigt auf den ersten Blick die grosse Unregelmässigkeit, die sich nach allen Richtungen hin kundgibt; sowohl in Hinsicht der Stärke der einzelnen Contraction, die in den verschiedenen Wellenhöhen ihren Ausdruck findet, als auch in Bezug auf die

mehr weniger harte Beschaffenheit des Pulses, welche in der zugespitzten oder mehr abgestumpften Wellenform zur Erscheinung gebracht wird, sowie endlich hinsichtlich der unregelmässigen Schlagfolge, die in den verschiedenen grossen Intervallen graphisch zur Anschauung kommt.)\*



Die Nacht vom 19. auf den 20. Mai brachte ich in einem sehr unruhigen Zustande von Halbschlaf zu, der viele Male in ein und derselben Stunde durch verworrene ängstigende Träume und schreckhafte Phantasiebilder auf einige Momente unterbrochen wurde.

Der 20. Mai, den ich ebenfalls noch im Bett zubrachte, verging mir schon leidlicher, als die Tage vorher, indem vor Allem die qualvolle Nausea sich einigermaßen gemässigt hatte und mir jetzt wenigstens gestattete, ungestraft ein wenig Trinkwasser zu mir zu nehmen. Die Schwachsichtigkeit hielt sich noch immer auf der nämlichen Stufe, und auch das Gelbsehen hatte, wie mir vorkam, keineswegs abgenommen. Der Puls schwankte den Tag über um 60, war noch immer unregelmässig und nach 40—50 Schlägen aussetzend. Am Abend versuchte ich, freilich ganz gegen meinen Appetit, einige Bissen Braten zu mir zu nehmen und erbrach nicht, wie ich es befürchtet.

Die nun folgende Nacht verlief ähnlich der vorigen, doch verhältnissmässig ruhiger und mit längerem und festerem Schlaf.

Den 21. Mai brachte ich schon einen Theil des Tages ausser Bett zu. Subjectiv fühlte ich mich beträchtlich erleichtert. Obgleich ich kein Verlangen nach Speisen empfand, so widerstand mir das Essen doch wenigstens nicht mehr, und ich nahm von Zeit zu Zeit Fleischspeise in kleinen Mengen zu mir und durfte ungestraft Wasser trinken, so viel mir beliebte. Körperliche Schwäche und Entkräftung machte sich noch sehr bemerkbar. Der Puls hatte seine Rhythmik wieder gewonnen, war schwach und weich, selten ein Mal aussetzend.

Nach einer in festem Schlafe zugebrachten Nacht begann ich am nächstfolgenden Tage, den 22. Mai, mich auf den Arm Anderer stützend, kurze Spaziergänge zu unternehmen. Mein Sehvermögen hatte sich noch nicht wiederhergestellt, und immer noch erschienen

\*) Die mitgetheilten Curven zeigen eine Uebereinstimmung mit den von Brunton (On Digitalis. London 1868. p. 86 ff.) nach einer Digitalis-Vergiftung gewonnenen.

mir die Gegenstände der Aussenwelt in schwach gelblichem Lichte. In den drei folgenden Tagen schwanden allmählich alle diese Erscheinungen. Mit dem guten Schlaf und dem ausserordentlichen Appetit gewann ich meine Körperkräfte und das normale Sehvermögen wieder und die Dinge erschienen mir wieder in ihrem natürlichen Lichte.

#### 4. Blutdruckversuche mit dem Digitoxin.

Die folgenden Blutdruckversuche wurden mit Hilfe des Ludwig'schen Kymographion mit der sogenannten endlosen Papierrolle ausgeführt. Der Apparat wurde durch eine Heissluftmaschine in Bewegung gesetzt, welche ausserdem noch einen Blasebalg trieb, der mit der Trachealcantile in Communication gesetzt wurde, sobald die Einleitung künstlicher Respiration erforderlich schien. In zweien der Versuche, wo es sich um Hunde handelte, wurden die Thiere curarisirt und künstliche Respiration eingeleitet; in einem derselben ausserdem noch Atropin vor der Application des Digitoxins angewandt; in dem dritten Falle, wo es sich um eine Katze handelte, weder Curare, künstliche Respiration, noch Atropin.

Das Ergebniss dieser Versuche ist, dass durch das Digitoxin trotz einer möglichen gegentheiligen Wirkung des Alkohols, der als Lösungsmittel gewählt werden musste, unter allen Umständen zunächst eine Steigerung des Blutdrucks bedingt wird. Beim nicht atropinisirten Hunde (Vers. II.) steigt der Blutdruck nach 4 Mgm. Substanz um ca. 60 Mm. Hg. über den durchschnittlichen Normaldruck; beim atropinisirten (Vers. III.) nach etwa 5 Mgm. um etwa 50 Mm. Hg. über die Atropindrucksteigerung hinaus; und endlich bei der nicht curarisirten noch atropinisirten Katze steigt der Druck nach 2 Mgm. um etwa 37 Mm. Hg. über den Normaldruck (Vers. I.).

Sodann sinkt der Blutdruck continuirlich und rasch bis zum Eintritt des Herzstillstandes. Die Pulsfrequenz wird bei den beiden nicht atropinisirten Thieren herabgesetzt, und zwar am stärksten kurz vor dem Eintritt der höchsten Blutdrucksteigerung. Bei der Katze findet dann, während der Blutdruck sinkt, eine allmähliche Erhöhung der Pulsfrequenz statt, welche kurz vor dem Eintritt des Todes bei gleichzeitigem sehr niedrigen Blutdruck am bedeutendsten ist. Beim Hunde steigt die Pulsfrequenz nach geschehener Verminderung schnell an und ist zur Zeit der höchsten Drucksteigerung schon über die Norm beschleunigt, um zur Zeit der allmählichen Druckverminderung mehr als das Doppelte der Normalfrequenz zu erreichen. Beim atropinisirten Hunde ist eine sehr unerhebliche Verminderung der Pulsfrequenz, die nach der Atropinisierung das Doppelte der Norm erreicht hatte, gleich nach der höchsten Drucksteigerung auf kurze Zeit wahrzunehmen.

Warum man bei den nach subcutaner Injection der Substanz zu Grunde gehenden Thieren nicht ebenfalls vor dem Tode ein Wiederansteigen oder sogar eine Beschleunigung der Pulsfrequenz über die Norm wahrnehmen kann, wie sie in diesen Versuchen, bei welchen das Gift direct in den Kreislaufgebracht wurde, sich findet, ist schwer zu sagen. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass es gerade die directe Injection ins Blut, die plötzliche Einwirkung der ganzen auf einmal injicirten Menge auf das Herz ist, welche diese Differenz bedingt.

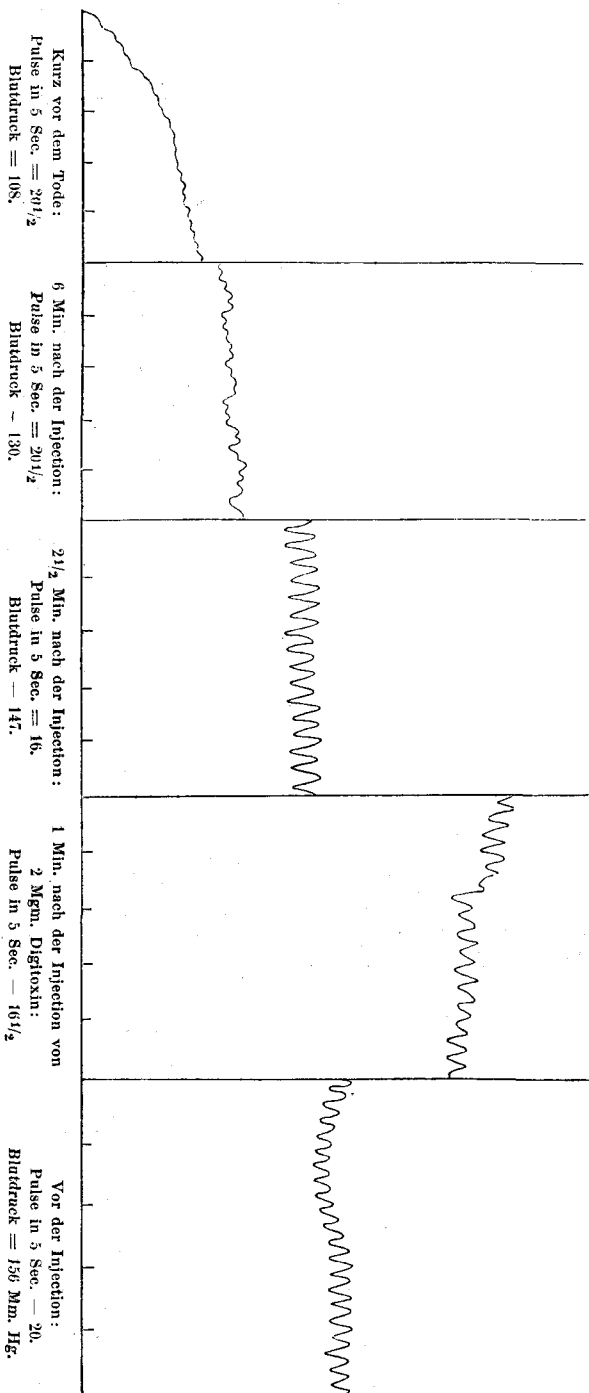
Die angegebenen Verhältnisse werden durch die folgenden Versuche erläutert. Die Substanz, welche in Alkohol von 20 % gelöst war, wurde in die linke Jugularvene injicirt, der Blutdruck in der rechten Carotis gemessen.

I. Katze von 2,5 Kilo Körpergewicht. Nicht curarisirt. Tracheotomie. Vagi erhalten.

Zeit.	Pulse in 10 Secund.	Blutdruck in Min. Hg.	Bemerkungen.
Vor der Injection:			
2 M. 30 Sec.	43	152	
1 " 60 "	41 1/2	157	
" " 50 "	47	158	
" " 30 "	—	162	
" " 20 "	—	160	
" " 10 "	37	162	
0 " 60 "	37	156	
" " 50 "	39	162	
" " 40 "	40	152	
" " 30 "*)	40 1/2	155	
" " 10 "	40	157	
Injection von 2 Mgm. Digitoxin.			
Während der Injection:			
a)	39	163	
b)	33	181	
c)	32	186	
Nach der Injection:			
0 M. 10 Sec.	31	180	
" " 20 "	32	184	
" " 30 "	30	187	
" " 40 "	30 1/2	186	
" " 50 "	33	193	
" " 60 "	33 1/2	190	
1 " 10 "*)	32 1/2	190	
" " 30 "	33	176	
" " 50 "	31	175	Bewegungen.
2 " 20 "	33	151	
" " 30 "*)	32	147	
" " 50 "	41	127	
5 " 10 "	42 1/2	138	Bewegungen.
" " 60 "*)	41 1/2	130	
6 " 10 "	42	128	
" " 20 "*)	41	108	

Von hier an sinkt der Blutdruck plötzlich ganz ab. Schwache Convulsionen. Tod.

\*) Vgl. die Curventafel S. 296.



Blutdruckversuch mit Digitoxin an der Katze.  
NB. Die Ordinaten der Originalcurven sind überall um 4 Mm. vergrößert.

## II. Hund von 4,5 Kilo Körpergewicht. Curarisirt. Künstliche Respiration.

Zeit.	Pulse in 10 Second.	Blutdruck in Mm. Hg.	Bemerkungen.
Vor der Injection:			
5 M. — Sec.	16	112	
3 " 10 "	16	116	
0 " 10 "	16	118	
Injection von 1 Mgm. Digitoxin.			
Nach der Injection:			
0 M. 20 Sec.	16	—	
4 " 60 "	14	131	
Injection von 1 Mgm. Digitoxin.			
Nach der 2. Injection:			
0 M. 10 Sec.	14	131	
" " 30 "	15	131	
" " 40 "	15	125	
" " 50 "	14 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	133	Leichte Bewegungen.
1 " 20 "	14 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	136	
" " 30 "	14	139	
2 " 30 "	14	143	
Injection von 2 Mgm. Digitoxin.			
Nach der 3. Injection:			
0 M. 20 Sec.	13	145	
" " 30 "	13	144	
" " 40 "	14 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	147	
" " 50 "	12	148	
" " 60 "	13	151	
1 " 20 "	10 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	149	
" " 40 "	12	149	
" " 50 "	11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	153	
" " 60 "	11	153	
3 " 10 "	12	—	
" " 20 "	13	159	
" " 30 "	14	169	
" " 40 "	14	179	
" " 50 "	15 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	183	
" " 60 "	15	165	
4 " 10 "	13	167	
" " 30 "	19	177	Leichte Zuckungen.
" " 40 "	23 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	175	
" " 50 "	22	179	
" " 60 "	21	176	
5 " 10 "	20	180	Curare von Neuem applicirt.
" " 20 "	23 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	179	
" " 30 "	26	183	
" " 40 "	29	177	
" " 50 "	30	—	
" " 60 "	31	—	
6 " 50 "	36	183	
8 " 30 "	35	168	
10 " 40 "	36	173	
" " 60 "	34	170	



Zeit.	Pulse in 10 Secund.	Blutdruck in Mm. Hg.	Bemerkungen.
Injection von 5 Mgm. Digitoxin.			
Nach der 4. Injection:			
0 M. 10 Sec.	37	173	
" " 20 "	38	166	
" " 30 "	36	160	
" " 40 "	33	156	
1 " 50 "	37	161	
2 " 10 "	—	153	

Von hier ab sinkt bei gleich bleibendem sehr beschleunigtem Pulse der Blutdruck und bald darauf geht das Thier zu Grunde.

### III. Hund von 12,4 Kilo Körpergewicht. Curarisirt. Künstliche Respiration. Atropinisirt.

Zeit.	Pulse in 10 Secund.	Blutdruck in Mm. Hg.	Bemerkungen.
Vor der Atropinisirung:			
1 M. 10 Sec.	20	137	
0 " 60 "	19 1/2	136	
Injection von 5 Mgm. Atropin in die Vena jugularis.			
Nach der Atropin-Injection:			
0 M. 30 Sec.	40	155	
2 " 60 "	40	165	
3 " 10 "	39 1/2	173	
Injection von 5 Mgm. Digitoxin.			
Nach der Digitoxin-Injection:			
0 M. 30 Sec.	39	167	
" " 40 "	39	177	
" " 50 "	38	179	
1 " 10 "	38	184	
" " 20 "	38	184	
" " 30 "	39	180	
2 " 10 "	40	183	Gerinnsel aus der Canüle und der Jugularvene ent- fernt.
" " 40 "	41 1/2	176	
" " 50 "	42	174	
3 " 10 "	39 1/2	173	
" " 20 "	42	170	
" " 40 "	39	165	
" " 60 "	39 1/2	158	
4 " 20 "	40 1/2	153	Gerinnsel entfernt.
" " 30 "	40 1/2	155	
" " 50 "	41	149	
5 " 40 "	41	151	
" " 50 "	40	147	
6 " 10 "	40	151	
" " 40 "	40	151	
" " 50 "	38 1/2	164	
" " 60 "	38 1/2	180	

Zeit.	Pulse in 10 Secund.	Blutdruck in Mm. Hg.	Bemerkungen
7 M. 10 Sec.	38	193	
" " 30 "	39 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	198	
" " 50 "	40	203	
" " 60 "	40	206	
8 " 10 "	41 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	208	
" " 20 "	42	211	
" " 30 "	41	212	
" " 50 "	43	214	
" " 60 "	42 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	217	
9 " 10 "	41 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	219	
" " 20 "	42 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	219	
" " 30 "	43	219	
" " 40 "	42	226	
" " 50 "	43	222	
" " 60 "	42	220	
10 " 10 "	43	217	
" " 40 "	37 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	214	
12 " 30 "	38	211	
13 " 10 "	38	208	
14 " 30 "	36	207	
" " 40 "	36 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	202	
" " 50 "	37	205	
15 " 10 "	—	202	
" " 30 "	—	192	
16 " 20 "	38	120	Plötzlicher Tod durch Ver- blutung.
" " 40 "	35	120	

Das verhältnissmässig späte Eintreten der Drucksteigerung ist in diesem Versuche dadurch zu erklären, dass durch ein in der Vena jugularis entstandenes Coagulum das Digitoxin nach der Injection nur allmählich zum Herzen gelangen konnte.

## 5.

Aus den mitgetheilten Thatsachen ergibt sich ohne Weiteres, dass der an die Spitze dieser Abhandlung gestellte Satz in Bezug auf die Identität der Wirkung der Digitalis und der einzelnen wirk-samen Bestandtheile der letzteren seine volle Berechtigung hat. Es genügt daher, die einzelnen Punkte in zusammenfassender Weise hier hervorzuheben.

**1. Locale Wirkung.** Das Digitoxin erzeugt bei subcutaner Injection an der Applicationsstelle phlegmonöse Entzündung mit darauf folgender Vereiterung, die namentlich bei Hunden, auch nach den kleinsten Gaben, niemals ausbleiben. Es wurden zu diesem Zwecke 1—<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—<sup>1</sup>/<sub>4</sub>—<sup>1</sup>/<sub>10</sub> Mgm. in Alkohol von 50 % gelöst (1 C.-C. = 1 Mgm.), applicirt, ohne dass der Erfolg jemals ausblieb. Sub-cutane Injectionen von 5 C.-C. Alkohol von 50 % blieben völlig wirkungslos. Es muss ganz besonders darauf hingewiesen werden, dass Mengen einer krystallisirbaren, chemisch indifferenten und reinen

Substanz, die an der Grenze der Wägbarkeit stehen, im Stande sind, so heftige locale Veränderungen der Gewebe hervorzurufen. Beim Digitalin und Digitalein fehlte diese Localwirkung. Es ist das wahrscheinlich durch die grössere Löslichkeit dieser Substanzen zu erklären, welche in Folge dessen rascher von der Applicationsstelle verschwinden.

In gewissem Sinne kann man auch das Erbrechen und die Durchfälle zu den Localerscheinungen rechnen, da auch das erstere wahrscheinlich nicht centralen Ursprungs ist.

**2. Circulationssystem.** Hier gestalten sich die Wirkungen an allen Thierklassen und bei allen drei Substanzen in dem Sinne der bekannten Digitaliswirkung. Zuerst Steigerung des Blutdrucks und Abnahme der Pulsfrequenz, sodann Sinken des Blutdrucks und — wenigstens in den Blutdruckversuchen — Steigerung der Pulsfrequenz. Auch der Mensch scheint in dieser Beziehung sich in derselben Weise zu verhalten; denn auf eine stärkere Füllung des arteriellen Systems deutet der volle und harte Puls hin. Eine directe Einwirkung auf die dem Einfluss ihrer Nerven entzogenen, erweiterten Ohrgefässe des Kaninchens konnte nicht beobachtet werden.

**3. Skelettmuskeln.** Die in den Versuchen mehrfach hervorgetretenen lähmungsartigen Zustände, die durch das Digitoxin und, soweit die Dosen genügende waren, auch durch die übrigen Substanzen an Säugethieren und Fröschen hervorgerufen werden, konnten als Folgen directer Muskelwirkung nachgewiesen werden. Auch bei diesen Substanzen besteht also jener von Harnack\*) nachgewiesene Zusammenhang zwischen Muskel- und Brechwirkung. Beim Menschen muss die hochgradige Hinfälligkeit und Kraftlosigkeit nach den grösseren Gaben von Digitoxin ebenfalls mit dieser Muskelwirkung in Zusammenhang gebracht werden.

**4. Centralnervensystem.** Ein directer Einfluss dieser Gifte auf das centrale Nervensystem liess sich an Thieren ausschliessen und konnte am Menschen nicht beobachtet werden. Wie das bei letzterem nach Digitoxin beobachtete Gelbsehen und die Herabsetzung der Sehschärfe, [die bereits von früheren Beobachtern unter Digitalis-Wirkungen genannt werden, zu erklären sei, lässt sich vorläufig nicht angeben. Eine deutliche Pupillenerweiterung, wie sie mehrere Experimentatoren als Wirkung der Digitalis und ihrer

---

\*) Harnack, Die Wirkungen des Apomorphins am Säugethier und am Frosch. Dieses Archiv Bd. II. S. 254 ff. und: Ueber die Wirkung der Emetica auf die quergestreiften Muskeln. Dieses Archiv Bd. III. S. 44 ff.

Präparate gesehen haben wollen, konnte nach diesen Substanzen nicht beobachtet werden.

5. **Respiration.** Die Veränderungen der Respiration müssen theils von der Herzwirkung, theils von der Muskelwirkung abgeleitet werden. Auch die Todesursache ist in diesen Momenten zu suchen.

6. **Empfänglichkeit.** Für das Digitoxin, über welches in dieser Hinsicht ein annähernd sicheres Urtheil gefällt werden kann, gestaltet sich die Empfänglichkeit bei den einzelnen Thierarten verschieden. Die Letaldose beträgt annähernd: für 1 Kilo Katze 0,4 Mgm., für 1 Kilo Hund 1,7 Mgm. und für 1 Kilo Kaninchen 3,5 Mgm.

Es findet sich hier dieselbe Reihenfolge in der Empfänglichkeit der einzelnen Thierarten, wie bei der Einwirkung verschiedener anderer Gifte. Nach dem mitgetheilten Selbstversuche würde dem Menschen eine grössere Empfänglichkeit für Digitoxin zukommen, als selbst der Katze. —

Bei der hervorragenden Stellung, welche die Digitalis in unserm Arzneischatze einnimmt, ist zum Schluss gewiss die Frage gerechtfertigt, wie weit die vorliegenden Untersuchungen der Hoffnung Raum geben, einen oder den anderen der nunmehr ihrem chemischen und pharmakologischen Verhalten nach näher bekannten Träger der Digitalis-Wirkung praktisch anwenden zu können. Was das Digitoxin betrifft, so würde es sich wegen seiner ausserordentlichen Wirksamkeit und der verhältnissmässig leichten Reindarstellung am meisten für den praktischen Gebrauch eignen, wenn nicht die völlige Unlöslichkeit desselben in Wasser ein bedeutendes Hinderniss wäre. Abgesehen von letzterem Moment, steht dem Digitoxin auch aus dem Grunde kaum eine Zukunft am Krankenbett bevor, weil bei dieser Substanz neben der Wirkung auf das Herz die Localerscheinungen, besonders das Erbrechen, so sehr in den Vordergrund treten. Von den beiden anderen Substanzen wäre schon eher zu erwarten, dass sie sich für die praktische Anwendung eignen würden; namentlich scheinen unsere Versuche darauf hinzuweisen, dass die störenden Localerscheinungen bei diesen Substanzen nicht so sehr hervortreten. Dagegen ist die Reindarstellung derselben noch zu schwierig, um mit Vortheil in grösserem Maassstabe angewandt werden zu können. Die therapeutische Anwendung der im Handel vorkommenden löslichen „Digitalin“-Sorten empfiehlt sich aber ebenfalls nicht, weil der Gehalt dieser Präparate an wirksamer Substanz ein überaus schwankender, in keinem Falle genau zu bestimmender ist, was selbstverständlich jede Dosirung der differenten Substanzen unmöglich macht.

---