



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag  
zur  
Kenntnis der Wirkung  
des  
Digitalein.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde  
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

George Bock,  
approb. Arzt aus Ottensen.



Kiel, 1892.

Druck von A. F. Jensen.



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

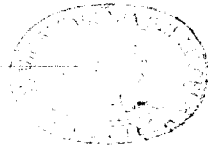
**Beitrag**  
zur  
Kenntnis der Wirkung  
des  
**Digitalein.**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doctorwürde  
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

**George Bock,**  
approb. Arzt aus Ottensen.



Kiel, 1892.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 25.

Rectoratsjahr 1892/93.

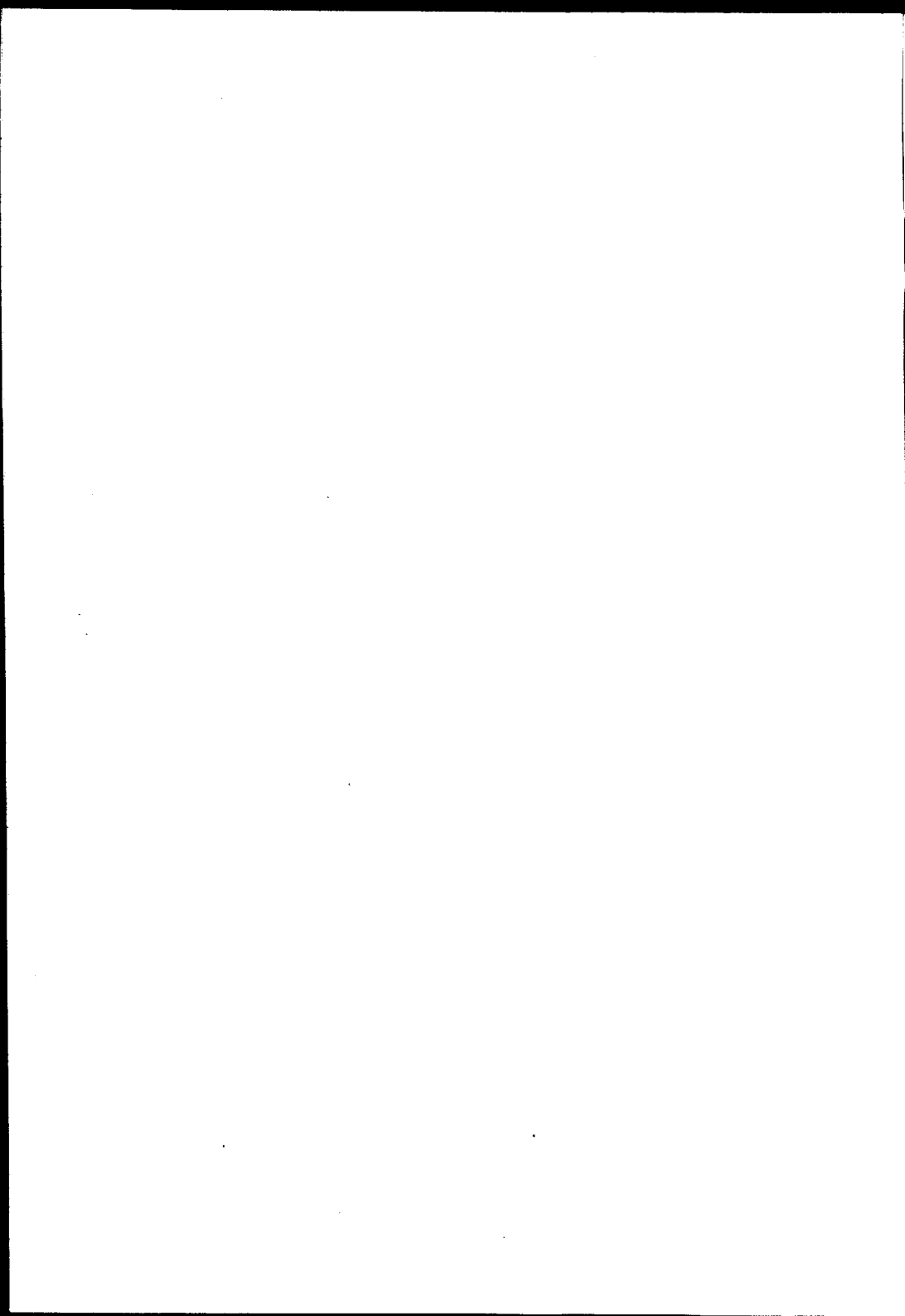
Referent: Dr. Hensen.

Zum Druck genehmigt: Dr. Heller,  
z. Z. Decan.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.



Nachdem zuerst im vorigen Jahrhundert Withering die Digitalis als Heilmittel gegen Wassersucht empfohlen und so das Mittel mehr und mehr Aufnahme in den Arzneischatz gefunden, nachdem hin und wieder Vergiftungen durch den roten Fingerhut die Aufmerksamkeit des Gerichtsarztes auf diese Giftpflanze hingelenkt hatten, haben im Laufe dieses Jahrhunderts sich zahlreiche Chemiker bemüht, den giftigen Stoff aus der Pflanze darzustellen. Erst Homolle gelang es 1845, die wirksamen Bestandteile des Fingerhutes in reinerer Form zu erhalten und zwar in dem von ihm selbst und später von Quevenne als »la Digitaline« bezeichneten Präparate, das in dem Handel als französisches Digitalin erhältlich ist, von dem aber die genannten Chemiker zugleich angeben, dass es ein Gemenge sei. Nachdem darauf von Walz, Kosmann und anderen über von ihnen dargestellte Produkte berichtet worden war, veröffentlichte im Jahre 1867 Nativelle seine wichtigen Untersuchungen, nach welchen aus dem Fingerhut drei verschiedene Körper: das krystallinische, giftige Digitalein, das amorphe, bittere und giftige Digitalin, sowie die geschmacklose, unwirksame »substance cristallisée inerte« erhalten werden können.

Auch diese Untersuchungen brachten keinen Abschluss. Erst Schmiedeberg's Bemühungen gelang es, völlige Aufklärung über die chemischen Verhältnisse der Digitalis zu bringen.

Schmiedeberg<sup>1)</sup> charakterisiert die von ihm dargestellten Substanzen in seinen »Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandteile der Digitalis purpurea L.« folgendermassen.

Das Digitonin, das in den meisten Fällen die Hauptmasse des käuflichen löslichen Digitalin bildet, ist »eine dem Saponin in

<sup>1)</sup> Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. 1875. Bd. 3, S. 16.

Bezug auf Eigenschaften und Wirkung sehr ähnliche Substanz.« Es ist eine weisse bis schwach gelblich gefärbte, amorphe, bröckliche, leicht zerreibliche und in Wasser leicht lösliche Masse, ein Glukosid, leicht zersetzlich und als Produkte Digitoresin, Digitalonein, Digitalogenin und Paradigitalogenin liefernd.

Das Digitalin, welches den wesentlichen Bestandteil von Homolle & Quevenne's Digitaline bildet und neben dem Digitalein die charakteristische Herzwirkung der käuflichen Digitalin-sorten bedingt, ist in Wasser fast unlöslich, wird aber bei Gegenwart von Digitonin und Digitalein von diesen zum Teil in Lösung gehalten. Es ist farblos bis schwach gelblich, in Alkohol leicht, wenig in Äther und Chloroform löslich. Auch das Digitalin ist ein Glukosid, das sich nach kurzem Kochen seiner alkoholischen Lösung mit sehr verdünnter Salzsäure leicht in Glukose und eine harzartige Substanz, das Digitaliresin, spaltet.

Das Digitalein, das neben dem Digitonin einen sehr bedeutenden Anteil des käuflichen löslichen Digitalin bildet, vereinigt in eigentümlicher Weise die Eigenschaften des Digitonin und die des Digitalin. Die leichte Löslichkeit in Wasser, das starke Schäumen dieser Lösungen, ihre Fällbarkeit durch Bleiessig, Ammoniak und Gerbsäure hat es mit dem Digitonin gemeinsam, während es in seinem Verhalten zu concentrirter Salzsäure und Brom, in Bezug auf seine Spaltung beim Kochen mit verdünnten Säuren mit dem Digitalin eine grosse Übereinstimmung zeigt.« Der Hauptunterschied des Digitalein von dem Digitonin liegt darin, dass das erstere in absolutem Alkohol leicht löslich ist. Es ist stark gelb gefärbt und in Wasser leicht löslich zu klarer Flüssigkeit. Auch das Digitalein gehört zu den Glukosiden und liefert bei der Spaltung neben Zucker Digitaliresin.

Das Digitoxin endlich, das von Schmiedeberg ohne grosse Schwierigkeit aus dem krystallisierten Nativelle'schen Digitalin dargestellt wurde, ist der am stärksten wirkende Bestandteil der Digitalis. Es ist eine farblose, fast perlmutterartig glänzende Masse, die in Wasser ganz unlöslich, sich in Chloroform und Äther schwer, leichter in kaltem und am leichtesten in heissem absolutem Alkohol löst. Wie die übrigen hier in Betracht kommenden Digitalisbestandteile ist auch das Digitoxin stickstofffrei. Durch kurze Zeit fortgesetztes Kochen der alkoholischen

Lösung mit sehr verdünnten Säuren erhält man aus dem Digitoxin das Toxiresin; es ist kein Glukosid.

Zahlreiche Untersuchungen sind schon vor der Darstellung der reinen Schmiedeberg'schen Digitalisstoffe, z. T. von den früher bereits erwähnten Darstellern der betreffenden Substanzen ausgeführt worden. Wir glauben die Ergebnisse dieser Untersuchungen nur in so weit berücksichtigen zu müssen, als ihnen auch heutzutage noch eine grössere Bedeutung zugesprochen werden muss.

Unzweifelhaft trifft das zu bezüglich der von Traube <sup>2)</sup> schon 1851 ausgeführten, für die damalige Zeit mustergültigen Untersuchungen über die Einwirkung des Digitalisinfuses auf Atmung und Puls. Die Versuche wurden an Hunden angestellt, indem den Tieren filtriertes Digitalisinfus (2 Drachmen Digitalisblätter auf 4 Unzen Wasser) in verschieden grossen Portionen direkt in die vena jugularis externa dextra eingeführt wurde. So konnte von Traube festgestellt werden, dass bei dem Tiere durch kleine Giftmengen die Anzahl der Herzpulse vermindert wird, dass aber, sobald diese Gaben überschritten, eine pulsvermehrnde Wirkung eintritt, und zwar «so plötzlich und so enorm, dass sie nur derjenigen vergleichbar ist, welche nach der Durchschneidung beider nervi vagi eintritt.» Zum Schlusse stellt Traube auf Grund seiner Versuche folgende Sätze auf:

1. In mässigen Gaben wirkt Digitalis erregend auf das regulatorische Nervensystem des Herzens,
2. Grössere Gaben bewirken alsbald eine Lähmung des regulatorischen Nervensystems,
3. Bei sehr grossen Dosen wird nicht nur das regulatorische, sondern auch das musculo-motorische Nervensystem des Herzens gelähmt.

Erst im Jahre 1861 hat Traube <sup>3)</sup> seine Untersuchungen vervollständigt, indem er ebenfalls am Hunde die durch die Digitaliswirkung bedingten Änderungen des Blutdruckes verfolgte. Auch hier konnte festgestellt werden, dass kleine und grosse Gaben im entgegengesetzten Sinne wirkten: kleine Gaben drucksteigernd, grosse druckmindernd bis zum Herzstillstand.

<sup>2)</sup> in seinen gesammelten Beiträgen zur Pathologie und Physiologie, 1871, Bd. 1, S. 190.

<sup>3)</sup> in seinen «Beiträge etc.» Bd. 1, S. 276.

In einer Preisschrift hat Fothergill <sup>4)</sup> Untersuchungen über die Wirkung des Fingerhutes und des Digitalin auf Pflanzen und Tiere besprochen und auf Grund seiner Versuche die Traube'sche Theorie bekämpft, indem er sich dahin ausspricht, dass »die Irregularität der Herzaktion ebensogut durch ein Überwiegen der Wirkung des Sympathicus durch Reizung desselben, als durch Herabsetzung der Vagusthätigkeit erklärt werden könne.«

In der Heil- und Pflege-Anstalt in Pforzheim hat im Jahre 1870 A. Otto <sup>5)</sup> Untersuchungen »über die physiologische Wirkung des Digitalin« ausgeführt. Benutzt wurde ein von Merck in Darmstadt bezogenes Präparat von Digitalin, das gelöst in 1 Teil Glycerin und 9 resp. 19 Theilen Wasser subcutan injiziert wurde und zwar in Mengen von  $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{10}$  Gran. Auffallender Weise stellte sich etwa 4—6 Stunden nach der Injektion Frost ein; die Temperatur stieg alsdann bis zum Hitzestadium und erreichte ihre grösste Höhe in der Regel nach 10 Stunden. Dann fiel sie anfangs rasch, später allmählich ab, sodass nach weiteren 12 Stunden die normale Höhe erreicht war. Versuche, die von Otto 1875 mit neu bezogenem Digitalin ausgeführt werden konnten, ergaben als Wirkung ebenfalls Temperatursteigerung, Pulsbeschleunigung und Pupillenerweiterung, sodass diese Wirkungen von ihm als die normalen angesprochen werden. Die oft beobachtete Temperatur herabsetzende Wirkung der Digitalis, die zu ihrer Benutzung als Antipyreticum Anlass gab, glaubt Otto auf die Erschöpfbarkeit der Nerven zurückführen zu müssen. Das Resultat seiner Arbeit fasst Otto schliesslich in folgende Sätze zusammen:

1. »Das Digitalin ist für den menschlichen Körper ein fiebererregendes Mittel.«

2. »Seine Wirkung besteht in einer Erregung des Gefässnervencentrums und des excitocalorischen Systems.«

Die von ihm selbst dargestellten Substanzen hat Schmiedeberg <sup>6)</sup> bezüglich der Wirkungen auf das Froschherz geprüft und die Ergebnisse der Untersuchungen in einem Beitrag »über die Digitalinwirkung auf den Herzmuskel des Frosches« besprochen. Durch die Untersuchungen von Kölliker und anderen war bereits

<sup>4)</sup> Referat in dem medizinischen Jahresbericht für 1871, Bd. 1, S. 313.

<sup>5)</sup> Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1875, Bd. 16, S. 140.

<sup>6)</sup> Beiträge zur Anatomie und Physiologie, als Festgabe Karl Ludwig gewidmet. 1874, Bd. 1, S. 222.

festgestellt worden, dass durch die Fingerhutwirkung am Froschherzen zunächst eigentümliche, unregelmässige, sog. peristaltische Contractionen hervorgebracht werden und dass schliesslich Stillstand der Ventrikel in so vollständiger systolischer Stellung eintritt, dass die Höhlung der letzteren durch Berührung ihrer Innenwandungen gänzlich zum Schwinden gebracht wird. Die Vorhöfe, die später als die Ventrikel ihre Contractionen einstellen, nehmen dabei, wenn sie nicht durch Blut ausgedehnt sind, eine Stellung an, von der es schwer ist, zu sagen, ob es sich um eine Systole, Diastole oder um keines von beiden handle.

Auf Grund seiner Versuche spricht sich nun Schmiedeberg dahin aus, dass der Stillstand der Ventrikel in vollständiger Systole und der Vorhöfe in einem Zustande zwischen Systole und Diastole, nicht auf Lähmung des Herzmuskels zurückzuführen sei, sondern, dass eine direkte Muskelveränderung zu Grunde liege. Diese Muskelveränderung ist nach seiner Ansicht aber nicht etwa ein Tetanus, weil das Bestreben, den höchsten Grad der Verkürzung anzunehmen, am abgestorbenen Muskel — natürlich nur eine bestimmte Zeit lang — ebenso zu beobachten ist, wie beim lebenden. Schmiedeberg stellt vielmehr die Behauptung auf, dass eine Erhöhung der Elasticität des Muskels die Ursache sei. Diese Veränderung kann wegen der geringen Menge des Giftes nicht auf einer chemischen Umwandlung der contractilen Substanz beruhen, sondern auf einer Änderung der molecularen Constitution des Muskels, d. h. das Gift stört das gegenseitige Moleculargleichgewicht der Substanzen des Muskels.

Unter Schmiedeberg's Leitung untersuchte gleichzeitig R. Koppe <sup>7)</sup> die Wirkungen der reinen Digitalisstoffe und stellte fest, dass dem Digitalin, Digitalein und Digitoxin in qualitativer Beziehung die gleiche Wirkung zukommt, die in allen wesentlichen Punkten mit der Digitaliswirkung übereinstimmt. An dem Frosche tritt nach Digitoxin in erster Linie die Wirkung auf das Herz (durch  $\frac{1}{10}$  mg Digitoxin), dann erst nach grösseren Dosen und später eine Lähmung der übrigen Muskulatur hervor, eine Wirkung, die leichter bei der *rana temporaria* als bei der *esculenta* zu erzielen ist. Digitalin und Digitalein wirken im allgemeinen gleich stark, sind aber weniger giftig als das Digitoxin, da die Herzwirkung erst nach  $\frac{1}{3}$  mg hervortritt.

<sup>7)</sup> Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. 1875. Bd.3, S.271.

Bei Hunden stellen sich erst spät die Wirkungen des Digitoxin ein, bestehend aus Schlingbewegungen und andern Zeichen der Nausea, denen bald Erbrechen folgt, das von nun an in kurzen Pausen sich wiederholend und an Intensität zunehmend während der ganzen Versuchszeit anhält. Etwa eine Stunde nach dem ersten Erbrechen wurde Pulsverlangsamung mit Kräftigung des Herzschlages nachgewiesen, dem dann später Arrhythmie folgte. Schwäche und Hinfälligkeit des Tieres, ein lähmungsartiger Zustand, hochgradige Dyspnoe mit grosser Unregelmässigkeit der Herzthätigkeit gehen dem Tode voraus. Tritt dieser nicht ein, so kann man nach einigen Tagen an der Injektionsstelle eine phlegmonöse Entzündung nachweisen. Ähnliches sah Koppe bei den Katzen, während bei Kaninchen begreiflich das Erbrechen fehlt, dagegen die Lähmungserscheinungen bis zu vollkommener Paralyse sich steigend in den Vordergrund treten. Blutdruckversuche lehrten, dass nach zweckmässiger Dosis des Digitoxin die Pulszahl herabgesetzt, der Druck ganz erheblich erhöht wird. Von diesen Wirkungen tritt bei dem atropinisierten Tiere die pulsvermindernde kaum noch hervor.

Nicht unerwähnt darf bleiben, dass auch bei den Säugetieren Digitalin und Digitalein die gleiche Wirkung wie das Digitoxin haben.

Dass das Digitoxin auch auf den Menschen heftig einwirkt, hat Koppe durch Versuche an seinem eigenen Körper erwiesen. Schon 1 mg innerlich genommen brachte allgemeine körperliche Verstimmung, die mehrere Tage anhielt, während, als 4 Tage später 2 mg genommen wurden, die Wirkung intensiv hervortrat; Flaueit, Übelkeit, Unbehagen, Schwindelgefühl, Schwäche und Kraftlosigkeit, quälende Nausea, wiederholtes heftiges Erbrechen und Würganstrengungen, dabei war die Pulsfrequenz auf 40 bis 42 herabgesetzt und die Herzthätigkeit so verstärkt, dass die Schläge von Koppe alle einzeln in der Brust empfunden wurden, so dass er sie genau zählen konnte. Auffallende Schwachsichtigkeit und Gelbsehen, Unfähigkeit zu stehen und zu gehen werden ebenfalls noch angegeben. Die intensive Wirkung hielt länger als 24 Stunden an und machte nur nach und nach im Laufe mehrerer Tage dem normalen Befinden Platz.

Ebenfalls unter Schmiedeberg's Leitung wurden die oben als Spaltungsprodukte erwähnten Stoffe, das Toxiresin und das

Digitaliresin, von H. Perrier<sup>8)</sup> geprüft. Bezüglich der Ergebnisse sei hier nur erwähnt, dass die Wirkung der beiden Gifte der des Pikrotoxin sehr ähnlich sind.

Obwohl über das benutzte Präparat nähere Angaben nicht gemacht sind, so glauben wir doch die Versuchsergebnisse von Cadiat<sup>9)</sup> hier nicht ganz übergehen zu dürfen, der an Haifischen, besonders *Scylium canicula*, feststellte, dass die Tiere nach erfolgtem Digitalin-Herzstillstand noch  $\frac{1}{2}$  Stunde und länger ihre gewohnten Schwimmübungen ausführen, dass das in Systole stillstehende Herz dieser Tiere durch Vagusreizung erweitert wird, sowie dass das Herz noch 10 bis 12 Stunden direkt erregbar bleibt.

Gleichfalls unter Leitung von Schmiedeberg und mit dessen Präparat untersuchte F. Williams<sup>10)</sup> die Einwirkung auf das Froschherz. An dem von ihm genauer beschriebenen Apparate arbeitend, gelangte er zu dem Schlusse, dass die Blutdrucksteigerung lediglich Folge von einer primären Zunahme der Herzpulsion sei. Die Wirkung der Digitalisstoffe auf das Froschherz wird von ihm also dargestellt: 1. »Im ersten Stadium wird ohne Veränderung der absoluten Leistungsfähigkeit des Herzens eine Volumzunahme seiner Pulsionen bedingt, eine Wirkung, die bei dem intakten Frosche wenig zur Wahrnehmung kommt.« 2. »Dann folgt das Stadium der sog. Peristaltik.« 3. »Hierauf geht diese eigenartige Form der Herzkontraktion in den bekannten systolischen Stillstand des Ventrikels und einfachen Stillstand der Vorhöfe über, wobei das Herz durch mechanische Ausdehnung zum Schlagen gebracht werden kann.« 4. »Schliesslich erfolgt die völlige Lähmung des ganzen Herzens, wobei es in systolischer Stellung verharret.«

In einer uns nicht zugänglichen Abhandlung hat Kraunk<sup>11)</sup> Untersuchungen an gesunden und fiebernden Tieren besprochen, bei denen die durch Digitalis erreichbare Temperatur-Erniedrigung in der Regel 0,3 bis 0,5° C. betrug. Auch die Geschwindigkeit des Blutstromes bei Digitaliswirkung ist von Kr. mit der Ludwig-

<sup>8)</sup> Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1875. Bd. 4. S. 191.

<sup>9)</sup> Compt. rend. 1879. T. 88, pag. 1136.

<sup>10)</sup> Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. 1881. Bd. 13, S. 1.

<sup>11)</sup> Referat im medizinischen Jahresbericht für 1876. Bd. 1, S. 433.

sehen Stromuhr verfolgt worden: Kleine Dosen brachten Beschleunigung, grössere Verlangsamung des Blutstromes. Leider diente zu all' diesen Untersuchungen ein Digitalisinfus; dies der Grund, warum wir uns auf diese wenigen Bemerkungen beschränken zu dürfen glauben.

Kürzlich erst hat Th. J. Zerner<sup>12)</sup> unter von Basch's Leitung Versuche ausgeführt mit einem von Trommsdorff bezogenen Digitalinpräparate. In der Einleitung seiner Arbeit spricht er sich über die Wirkungsweise der Digitalis auf den Kreislauf aus und betont, dass die Digitaliswirkung im ersten Stadium die Arbeit beider Ventrikel vermehre: Dabei steige der Druck in der Pulmonalis, im Gegensatz zu der Aorta, nicht, obwohl beide Ventrikel gleich lebhafter arbeiteten, ein Verhalten, das er auf die grössere Dehnbarkeit der Pulmonalarterienwand und den geringeren Druck in den Lungenvenen zurückführt. Das zweite Stadium der Digitaliswirkung besteht darin, dass beide Ventrikel infolge starker Digitalisdosen schlecht arbeiten, wodurch beide Venensysteme mit Blut überfüllt werden, während das Arteriensystem nur unzureichende Blutmengen zugeführt erhält. Es sinkt also der Blutdruck in der Aorta, während er in der arteria pulmonalis steigt. Durch dieses verschiedene Verhalten des Blutdruckes der Lungengefässe in beiden Stadien der Digitaliswirkung wurde Zerner veranlasst, Forschungen über die dabei bestehenden Respirationsverhältnisse anzustellen. Diese Versuche wurden gemacht an durch Morphin narkotisierten Hunden, wobei mittelst eines Fleisch'schen Spirometers die mit den Inspirationen aufgenommene Luftmenge gemessen wurde, während zugleich die Kraftanstrengung gemessen ward, mit welcher die Luftaufnahme erfolgte. Das Resultat dieser Untersuchungen ist kurz folgendes:

1. Der Nutzeffekt der Atmungsarbeit vergrössert sich anfangs, um sich nachher wieder zu verkleinern,
2. Der anfangs vergrösserte Nutzeffekt wird dadurch bewirkt, dass die Atmungsvolumina stärker anwachsen, als die Atmungsdrücke,
3. Durch die vermehrte Atmungsanstrengung gelangt nicht ein ihr entsprechend vermehrtes Luftvolumen in die Lungen.

Ferner zeigten die Versuche, dass die Respirationsverände-

<sup>12)</sup> Wiener klinische Wochenschrift, 1891, S. 679.

rungen in den beiden verschiedenen Stadien der Digitaliswirkung verschiedene seien, und zwar wuchsen im ersten Stadium die inspirierten Luftvolumina in höherem Grade als die Atmungsanstrengungen, während im zweiten Stadium die Vermehrung der Luftaufnahme eine geringere war, als der Zunahme der Atmungsarbeit entspräche.

Zum Schluss stellt Zerner die Beobachtung der Blutdruckveränderungen denen der Atmung gegenüber und findet, dass mit Vermehrung des Blutdruckes in der Carotis auch der Nutzeffekt der Atmungsarbeit grösser wird und umgekehrt. Erklärt werden diese Erscheinungen dadurch, dass nach von Basch die Dehnbarkeit der Lunge und somit die Aufnahmefähigkeit derselben für Luft von dem Blutdruck in den Alveolarkapillaren abhängig ist; d. h., dass bei Zunahme des Blutdruckes »Lungenstarrheit.« bei Abnahme »Lungenerschlaffung.« entsteht. Da aber Lungenerschlaffung die Dehnbarkeit der Lunge vermehrt, steigt auch die Luftaufnahme und umgekehrt, da die starre Lunge der Luftaufnahme grösseren Widerstand entgegensetzt.

Wiederholt ist die Unwirksamkeit der Digitalis bei sehr hohen Körpertemperaturen konstatiert. Brunton & Cash<sup>12)</sup> erklären diese Thatsache auf Grund ihrer Versuche durch eine infolge der Hitze eintretende hochgradige Herabsetzung der Hemmungswirkung des Vaguscentrums.

Schon lange bekannt ist von der Digitaliswirkung, dass bei dem therapeutischen Gebrauche die sogen. Cumulation eintritt; dem gegenüber ist es auffallend, dass auch Anzeichen für Gewöhnung sich in der Litteratur finden. So berichtet Bälz<sup>13)</sup> über eine »an hochgradiger Mitralstenose laborierende Patientin, welche infolge der günstigen Wirkung von Infusum digitalis bei Herzklopfen und Oedem sich an dasselbe gewöhnte und, nachdem sie von 1870 bis 1876: 810 g folia digitalis konsumiert, sich so an den Genuss gewöhnt hat, dass ohne tägliche Ingestion von 2 mal ca. 0.3 sie zu jeder Arbeit unfähig ist, zittert, an unaussprechlicher Angst und Schwäche, sowie an perversen Sensationen der Haut, Augenflimmern, Ohrensausen, Oppression der Brust leidet und selbst Oedema pedum bekommt, welche Erscheinungen insgesamt bei Wiedergebrauch des Fingerlutes schwinden, so dass

<sup>12)</sup> Referat im medicin. Jahresbericht für 1884. Bd. 1. S. 394.

<sup>13)</sup> Referat im medicin. Jahresbericht für 1876. Bd. 1. S. 433.



sie die feinsten Stickerereien anzufertigen vermag. In diesem Falle, wie bei manchen anderen Herzkranken, konstatierte B. Verschwinden abnormer Geräusche, so lange die Digitaliswirkung andauerte.

Durch zahlreiche Beobachtungen an kranken und durch einzelne Beobachtungen an gesunden Menschen ist die vorher bereits erwähnte kumulative Wirkung der Digitalisstoffe sicher gestellt. Tierversuche hat erst im Jahre 1883 unter der Leitung von Stokvis van der Heide<sup>15)</sup> ausgeführt, der Marquardt'sches Digitalin bei Hunden in den Magen resp. in das Rectum, seltener subkutan appliciert benutzte. Noch lange Zeit, selbst bis 4 Wochen, nach dem Aussetzen des Mittels wurde Verlangsamung des Pulses sowie Unregelmässigkeit nachgewiesen. Wurden gleichbleibende kleine oder grosse Dosen einige Male hinter einander gegeben, so zeigte sich die kräftigste Wirkung auf das Herz niemals nach der ersten Gabe, hin und wieder nach der 2. und 3., aber auch erst nach der 5. und 6. Dosis. Dabei nimmt die Wirkung durchaus nicht im Verhältnis zur Vermehrung der Giftmenge zu. Werden die Gaben, mit kleinen beginnend, allmählich erhöht, so treten Unruhe, Zittern, Teilnahmslosigkeit, Schwäche, Erbrechen und Speichelfluss erst sehr spät, aber ganz plötzlich auf, meist in demselben Zeitpunkt, zu dem die Herzwirkung am intensivsten war und nach Verbrauch von 115 resp. 112 mg pro Kilo Hund. Diese Störungen des Nervensystems halten bei Anwendung derselben Gaben einige Tage mit ungefähr derselben Intensität an, verschwinden dann aber ganz: Von irgend einer Störung ist nicht mehr die Rede, die Tiere laufen, obgleich der Puls ganz bedeutend verlangsamt und unregelmässig ist, munter umher, zeigen guten Appetit, verhalten sich wie normale Tiere. Es scheint also bei dieser Wirkung, die ursprünglich eine kumulative ist, schnell Gewöhnung einzutreten, während bei der Wirkung auf das Herz die Kumulation sogar überwiegt. Langsam steigend konnten dem Hunde 200 mg pro Kilo beigebracht werden, während in einem anderen Falle der Tod schon nach 2,1 mg pro Kilo Tier erfolgte.

Leider sind aus den in der Neuzeit veröffentlichten Untersuchungen Angaben über die Wirkungsstärke nicht zu entnehmen,

<sup>15)</sup> Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1885. Bd. 19. S. 127.

auch hat man sich bei jenen Versuchen darauf beschränkt, die bei Fröschen und Säugetieren hervortretenden Wirkungen festzustellen. Nur aus älterer Zeit stammen Angaben über die Wirkung der Digitalis resp. des unreinen Digitalin auf Vögel, von denen nach Bonjean das Huhn minder empfindlich sei, als die Säugetiere. Es erschien deshalb gerechtfertigt, die Wirkung des Digitalein an Vögeln (Tauben) zu prüfen, um die Empfindlichkeit dieser Tiere genauer festzustellen. Herr Prof. Falek forderte mich auf, als ich ihn um ein Thema zur Doktorarbeit bat, mich an solchen Versuchen im hiesigen Institute zu beteiligen.

Zu diesen benutzten wir ein von Merck in Darmstadt bezogenes Digitalein, das in der entsprechenden Menge Wasser gelöst den Tauben unter die Haut der Brust resp. des Halses eingeführt wurde. Die wichtigsten Versuchsergebnisse teile ich hier zunächst tabellarisch mit:

No. der Versuche.	Körpergewicht in g	Dosis in mg	Relativdosis in mg	Bemerkungen.
1	305	50	163,9	Erbrechen nach 21 $\frac{1}{2}$ m, 9mal in 45 $\frac{1}{2}$ m, Krampf und Tod nach 4 Std.
2	336	40	119	6 m, 7mal in 9 m, Krampf und Tod nach 17 m.
3	328	32,8	100	29 m, 22 mal in 63 $\frac{1}{2}$ m, Krampf u. Tod nach ca. 9 $\frac{1}{2}$ Std.
4	307	25	81,4	11 $\frac{1}{2}$ m, 15 mal in 52 m, Krampf und Tod nach 7 $\frac{1}{2}$ Std.
5	343	25	72,9	14 m, 14 mal in 190 m, Erholt sich wieder.
6	292	21,2	72,6	10 m, 25 mal in 150 m, Krampf und Tod nach 6 $\frac{1}{2}$ Std.
7	385	27	70	8 $\frac{3}{4}$ m, 31 mal in 100 m, Krampf und Tod nach 5 $\frac{1}{2}$ Std.
8	341	23	67,45	13 m, 8 mal in 62 m, Krampf und Tod nach 9 Std., 12 m.
9	363	23,6	65	15 m, 19 mal in 135 m.
10	301	19,5	64,8	21 ., 21 ., 97 .
11	320	19,2	60	20 ., 37 ., 171 .
12	353	19,4	55	14 ., 10 ., 20 $\frac{1}{2}$ m.
13	304	15,2	50	7 ., 24 ., 178 m.
14	331	15	45,3	11 ., 15 ., 66 .
15	354	14,2	40,1	12 ., 15 ., 50 $\frac{1}{2}$ m.
16	303	10,6	35	7 $\frac{1}{2}$ m, 18 mal in 131 $\frac{1}{2}$ m.
17	357	10	28	16 $\frac{1}{2}$ ., 18 ., 34 $\frac{1}{2}$ .
18	233	5,8	24,9	28 m, 27 mal in 131 m.
19	303	6	19,8	27 ., 27 ., 117 .
20	340	4,8	14,1	31 ., 9 ., 57 .
21	408	5	12,3	31 ., 23 ., 86 .
22	325	3,4	10,5	38 ., 1 ., .
23	321	2,8	8,7	Keine Wirkung.
24	357	2,5	7	

Zur Illustrierung der Giftwirkung möchte ich hier zunächst einige unserer Versuchsprotokolle im Auszuge mitteilen.

#### 4. Versuch.

307 g schwere Taube.

9h 36 $\frac{1}{2}$  m: Einspritzung von 25 mg Digitalin. — Atmet 7 mal in 15 Sec.

48, 52, 52 $\frac{1}{2}$ , 54, 55, 57, 58 $\frac{1}{2}$  m: jedesmal Erbrechen.

- 10h 1 m: Erbrechen; flüssige Entleerung.  
 3, 6 $\frac{1}{2}$ , 12 m: Erbrechen.  
 16, 23, 38 m: flüssige Entleerungen.  
 39, 39 $\frac{1}{2}$ , 40 m: Erbrechen. — 6 Atmungen in 15 Sec.  
 11h 45 m, 12h 22 m, 1h 6 m: flüssige Entleerungen. — Beobachtung unterbrochen.  
 3h 40 m: Taube sitzt mit geschlossenen Augen, atmet mit geöffnetem Schnabel 10 mal in 15 Sec.  
 45 m: 13 Atmungen in 15 Sec.  
 4h 10 m: 9 Atmungen in 15 Sec.  
 55 m: Das Tier fällt auf die Seite, heftiges krampfliches Zittern des ganzen Körpers, krampfliche Bewegungen der Halsmuskeln und  
 58 m: Tod.

### 7. Versuch.

385 g schwere Taube.

- 8h 46 $\frac{1}{4}$  m: Einspritzung von 27 mg Digitalein.  
 50 m: 10 Atmungen in 15 Sec.  
 55, 56 m: Erbrechen.  
 9h 2, 2 $\frac{1}{2}$ , 3, 3 $\frac{1}{2}$ , 7, 11 $\frac{1}{2}$ , 12, 14, 17, 21 $\frac{1}{2}$ , 25, 26, 31, 31 $\frac{1}{2}$ , 32, 37, 37 $\frac{1}{2}$ , 38, 42, 45, 50, 50 $\frac{1}{2}$ , 59, 59 $\frac{1}{2}$  m: jedesmal Erbrechen. — Atmet 8 mal in 15 Sec. — Hatte in zwischen öfters flüssige Entleerungen.  
 10h 6, 6 $\frac{1}{2}$ , 31, 31 $\frac{1}{2}$ , 35 m: Erbrechen.  
 11h 21 m: 9 Atmungen in 15 Sec.  
 49 m: Die Taube lässt sich nieder. — Bald darauf 13 Atmungen in 15 Sec., etwas vertieft.  
 55 m: Neigt sich auf die Seite.  
 12h 37 m: Atmet 11 mal in 15 Sec., erschwert.  
 2h 30 m: Taube wird tot vorgefunden.

### 8. Versuch.

341 g schwere Taube.

- 9h 15 m: Einspritzung von 23 mg Digitalein.  
 28, 30 $\frac{1}{2}$  m: Erbrechen. — 8 Atmungen in 15 Sec.  
 34, 37, 47 m: Erbrechen. — Auch dünnflüssige Entleerungen.  
 10h 10, 11, 30 m: Erbrechen. — Dünnflüssige Entleerungen. 6 $\frac{1}{2}$  Atmungen in 15 Sec.  
 57 m: Das Tier legt sich auf Bauch und Brust.

- 11 h 48 m: Nur auf Anreiz erhebt sich das Tier noch, lässt sich aber sofort nieder.  
 12 h — m: Öfteres Zusammenzucken.  
 4 h 20 m: Noch immer die gleiche Haltung; hatte inzwischen zahlreiche flüssige Entleerungen.  
 5 h 20 m: 9 Atmungen in 15 Sec., tief dyspnoisch.  
 6 h 10 m: 14 Atmungen in 15 Sec., unregelmässig, mit geöffnetem Schnabel.  
 25 m: Plötzlich starkes Zittern, dann starke Krämpfe, Flügel-schlagen, Aufreissen des Schnabels, Streckungen und  
 27½ m: Tod.

### 10. Versuch.

301 g schwere Taube.

- 9 h 6 m: Einspritzung von 19,5 mg Digitalein.  
 14 m: 13 Atmungen in 15 Sec.  
 25 m: 12 Atmungen in 15 Sec.  
 27, 27½, 28, 28½, 29, 30, 31, 31½, 32½, 33, 36, 38, 41 m: jedesmal Erbrechen.  
 10 h 18, 18½, 47, 48½, 50, 59 m: jedesmal Erbrechen. Inzwischen hat das Tier zahlreiche flüssige Entleerungen gehabt.  
 11 h 2, 4 m: Erbrechen.  
 15 m: 4 Atmungen in 15 Sec. — Die Taube setzt sich, steht aber bald wieder auf. Schwaches Zittern.  
 12 h 28 m: Das Tier knickt zusammen, richtet sich bald wieder auf. 5 Atmungen in 15 Sec.  
 3 h 15 m: Halbsitzende Stellung.  
 4 h 30 m: 6½ Atmungen in 15 Sec.  
 6 h 5 m: Inzwischen mehrere flüssige Entleerungen. Erholt sich wieder.

### 18. Versuch.

233 g schwere Taube.

- 10 h 17 m: Einspritzung von 5,8 mg Digitalein.  
 45, 50, 52, 58 m: Erbrechen.  
 11 h 1, 2, 2½, 7, 14, 14½, 15, 15½, 16, 19, 28, 28½, 29, 30, 38, 39, 42, 43 m: jedesmal Erbrechen.  
 12 h 28, 28½, 29, 55, 56 m: jedesmal Erbrechen.  
 1 h — m: 8 Atmungen in 15 Sec. Erholt sich wieder.

Die kleinste von uns untersuchte Digitalisgabe brachte Veränderungen in dem Verhalten der Tiere nicht hervor, wenn man nicht dahin Picken an der Applikationsstelle rechnen will. Erst etwas grössere Mengen und zwar 15,5 % der von uns festgestellten minimalletalen Dosis brachten als nicht zu übersiehende Erscheinung eine Entleerung des Kropfinhaltes, die dann mit Erhöhung der Dosis öfter erfolgte. Zahlreiche typische Brechbewegungen konnten von uns, wie aus der Tabelle ebenfalls ersichtlich, bei den vergifteten Tieren nachgewiesen werden. Diese Einwirkung auf die Taube erfolgte anfangs von einem bestimmten Zeitpunkte an, wenn ich so sagen darf, kontinuierlich, um dann später sich discontinuierlich über einen z. T. sehr langen Zeitraum fortzusetzen. Gruppenweise folgten sich dann mehrere Brechbewegungen kurz hinter einander, die einzelnen Gruppen durch einen längeren Zeitraum von einander getrennt (s. Protokoll des 18. Versuches).

Zu dieser Erscheinung gesellte sich dann bald nach Gaben, wie sie zu dem 18., 17. u. s. w. Versuche benutzt wurden, die öftere Entleerung dünner, z. T. ganz flüssiger Massen aus der Kloake, die zweifellos als Harnentleerungen angesprochen werden müssen. Aus unseren Protokollen glauben wir entnehmen zu dürfen, dass diese diuretische Wirkung des Digitalis bei 30 % der minimalletalen Dosis deutlich hervortritt.

Weitere Erhöhung der Gabe brachte von ca. 75 % auffallende Schwäche, auch wohl Unruhe hinzu. Die Tiere nahmen dann nach kürzerer oder längerer Zeit sitzende Stellung ein, und stellten sich dann, war die letale Dosis appliciert worden, Störungen der Atmung ein. Letztere wurde etwas frequenter, aber dyspnoisch und erfolgte entweder mit Schnabelöffnen oder während dieser dauernd geöffnet blieb. Plötzlich fiel dann die Taube zur Seite, schwache, dann stärkere Krämpfe traten hervor, Flügel-schlagen, Aufreissen des Schnabels, vereinzelt noch eine ganz oberflächliche Atmung und der Tod. Offenbar hängen die hier zuletzt genannten Erscheinungen zusammen mit der erst spät hervortretenden stärkeren Störung der Herzthätigkeit, die dann schnell zum Herzstillstand führte, entsprechend dem von uns erhobenen Sektionsbefunde, nach dem das Herz gleich nach dem Aufhören der Körperbewegungen stillstehend betroffen wurde.

Als minimalletale Dosis wurde von uns 67,45 mg Digitalis für 1000 g Körpergewicht festgestellt, eine Gabe, die leider mit

Angaben anderer Experimentatoren nicht vergleichbar ist. Dieser Annahme scheint das Ergebnis des 5. Versuches zu widersprechen; erholt sich doch diese Taube, obwohl ihr sogar 72,9 mg Digitalein eingeführt worden war, von der Giftwirkung wieder. Zur Erklärung dieser Abweichung muss ich noch auf eine Beobachtung hinweisen, die wir bei sehr vielen Tieren machen konnten: Die lokale Einwirkung der Digitaleinlösung, die häufig zu umfangreichen Entzündungen Anlass gegeben hat, und welche die Resorption des applicierten Giftes zu verzögern wohl im Stande ist.

Zum Schlusse erscheint es uns angebracht, hier noch hinzuweisen auf die Ergebnisse einer Untersuchung, die im letzten Jahre E. Glawatz <sup>16)</sup> mitgeteilt hat. Wie G. in seiner Abhandlung auseinandersetzt, haben Harnack & Zabrocki dem Erythroplein eine Wirkung zugeschrieben, die als eine Combination der Wirkung des Pikrotoxin und der Digitalis anzusprechen sei. Auf Grund dieser Annahme hat Glawatz damals in seiner Abhandlung das von ihm untersuchte Gift mit der Wirkung des Pikrotoxin, wie sie P. Siegl an Tauben festgestellt hatte, verglichen und sich dahin ausgesprochen, dass dem Erythroplein pikrotoxinartige Wirkungen auf die Taube nicht zuzuerkennen seien; ob dieses Gift auf Tauben nur die Digitaliswirkung ausübt, müsse durch weitere Untersuchungen mit Digitalein entschieden werden.

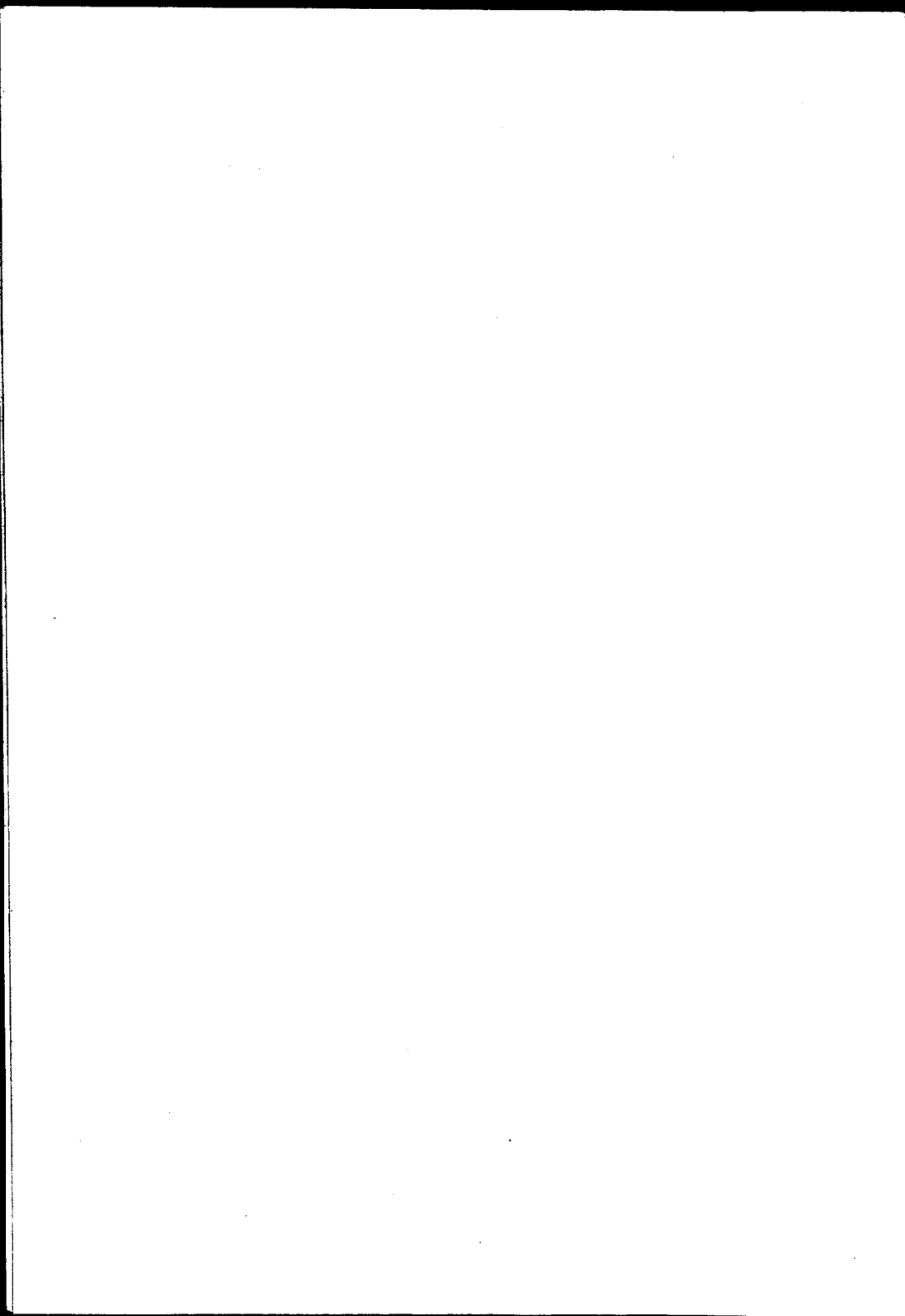
Diese Versuche sind nun ausgeführt. Vergleichen wir das, was Glawatz über seine Tiere angiebt, mit dem, was wir an unseren Tauben sahen, so lässt sich nicht leugnen, dass in dem Symptomenbilde beider Gifte eine gewisse Ähnlichkeit vorhanden ist. Das Erythroplein bedingt zwar schnell Beschleunigung der Atmung, die wir bei unseren Tieren nicht sahen, sowie grössere Unruhe, die ebenfalls vermisst wurde. Erbrechen trat nach den drei in Betracht kommenden Giften, bei den Pikrotoxinversuchen schon ca. 10 Minuten nach der Vergiftung, bei unseren Tauben nach Applikation der kleinsten Dosen nach ca.  $\frac{1}{2}$  Stunde, bei dem Erythroplein erst sehr spät, nach  $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden ein. Hochgradige Schwäche wurde bei den Erythropleinversuchen nachgewiesen und zwar schon nach der Hälfte der letalen Dosis, während wir eine geringe Wirkung derart erst nach  $75\frac{0}{100}$  konstatieren

<sup>16)</sup> Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Erythroplein.

konnten. Auch die Einwirkung auf die Atmung stellte sich bei den Erythrophleïn-Tauben viel früher und intensiver ein als wir sie sahen. Ebenso hochgradige Dyspnoe, keuchende, laut hörbare Atmung, wie sie durch das Digitaleïn nicht bedingt werden konnte. Beide Gifte veranlassen kurz vor dem Tode stärkere Muskelzuckungen.

Da die Wirkung des Pikrotoxin von der des Erythrophleïn und des Digitaleïn sich auffallend unterscheidet, so kann zweifellos die von Harnack & Zabrocki angeregte Frage nur dahin beantwortet werden, dass die bei Tauben hervortretende Wirkung des Erythrophleïn mit der Digitaleïnwirkung eine gewisse Ähnlichkeit hat, ohne doch mit dieser völlig übereinzustimmen. Wir glauben deshalb zu der Annahme berechtigt zu sein, dass dem Erythrophleïn eine eigentümliche Wirkung zukommt, die wohl mit manchen anderen verglichen, nicht aber identifiziert werden kann.

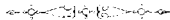
Zum Schluss meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Falck für die Überweisung des Thema und für die mir bei den Versuchen freundlichst gewährte Anleitung und Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.



## Lebenslauf.

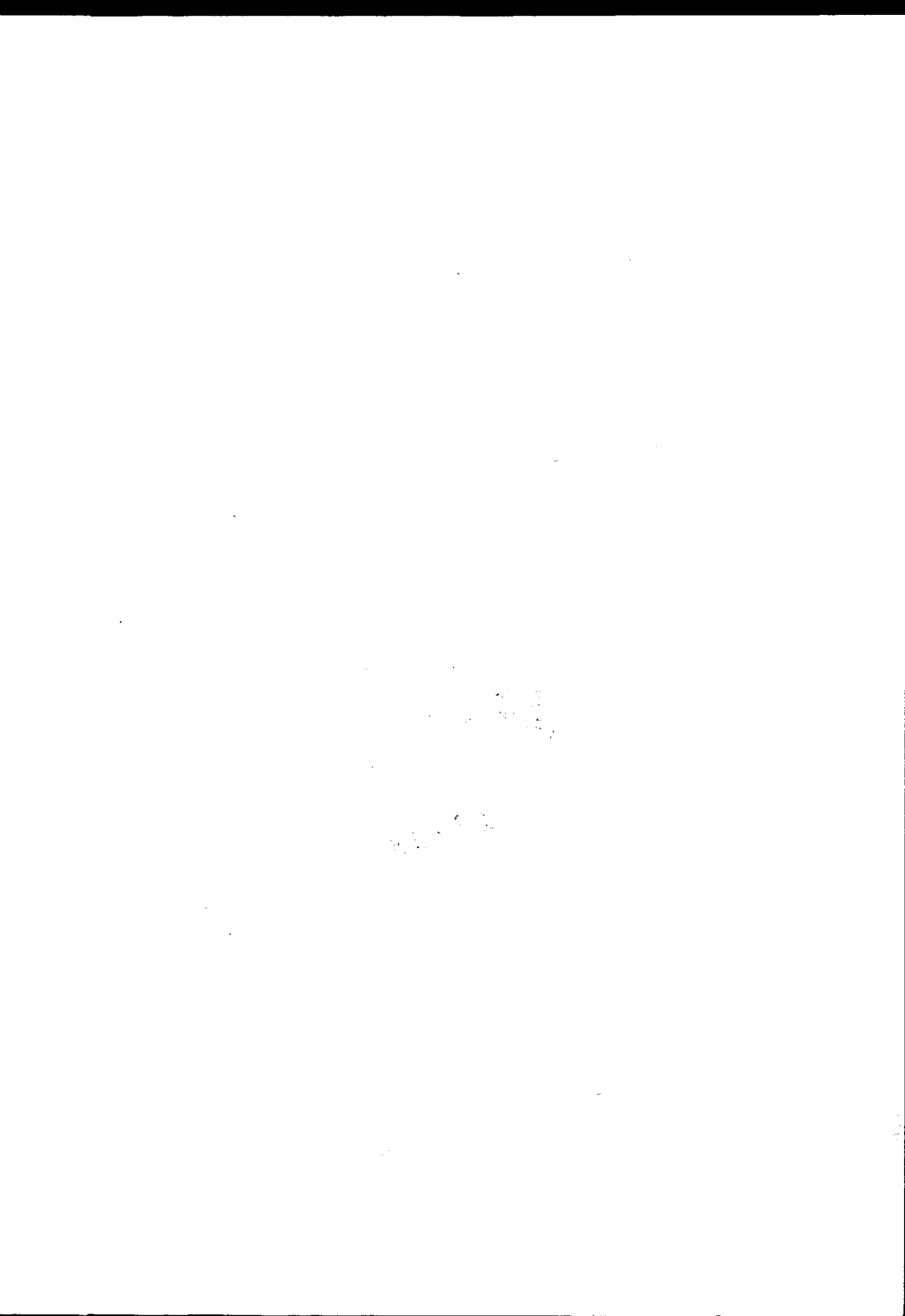
---

Ich, George Bock, evangelischer Konfession, Sohn des Eisenbahn-Stationsvorstehers George Bock, bin am 26. September 1864 zu Ottensen, Provinz Schleswig-Holstein, geboren. Meine Vorbildung erhielt ich auf dem Gymnasium zu Eutin, das ich Michaelis 1887 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Meine Studienzeit verlebte ich zunächst in Kiel, wo ich am 15. November 1888 das Tentamen physicum bestand; sodann besuchte ich die Universität München und wieder Kiel. Hier absolvierte ich am 16. März 1892 das medizinische Staatsexamen und am 20. März das Examen rigorosum.





13103



10/10/10