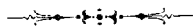


Experimentell-pharmacologische Untersuchungen

über

das Evonymin.



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades

eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität
zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

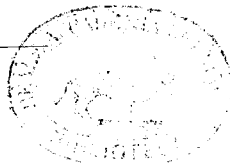
von

Georg Romm.



Ordentliche Opponenten:

Doc. Dr. G. Bunge. — Doc. Dr. C. Dehio. — Prof. Dr. H. Meyer.



Dorpat.

Schnakenburg's Buchdruckerei.

1884.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.
Dorpat, den 14. September 1884.

Nr. 433.

Decan: L. Stieda.

MEINER MUTTER

IN LIEBE UND DANKBARKEIT

GEWIDMET.

Für die mir bei der Ausführung der vorliegenden Untersuchungen zu Theil gewordene Anregung und Unterstützung spreche ich Herrn Professor Hans Meyer meinen wärmsten Dank aus.

Einleitung.

Abkochungen und Extracte der Rinde von *Evo-
nymus atropurpurea* sind in Nordamerika vielfach
im Gebrauch, unter Anderem gegen Wassersuchten.
Auch sind viele Präparate, sowohl in Amerika als in
Deutschland, in den Handel gebracht unter der Be-
zeichnung „Evonymin“ oder „Evonyminum purum“. Die Amerikaner rühmen ihrem „Evonymin“ eine alte-
rende Wirkung auf die Leber nach; es wird ausserdem
als catharticum, antiperiodicum, tonicum, diureticum
u. a. angepriesen.

Neuerdings hat Rutherford ¹⁾ Untersuchungen
über den Einfluss dieses amerikanischen „Evonymins“
auf die Gallensecretion angestellt an zwei Hunden,
denen er zuerst 2 Ccm. Galle mit 2 Ccm. Wasser in
das Duodenum injicirte, worauf die Gallensecretion
abnahm. Nach 1½ Stunden brachte er 5 Gran

1) Transactions of the Royal Society of Edinburgh vol.
XXIX 1880. Physiological Actions of Drugs on the Secretion of
Bile, p. 170.

„Evonymin“ in das Duodenum und beobachtete nun eine Steigerung der Gallensecretion bis fast um das Doppelte. Er zog aus diesen zwei Versuchen den Schluss, dass das Evonymin „die Leber mächtig stimuliert, die Darmsecretion dagegen nur wenig steigert.“ Er stellte daher Versuche an Menschen an, die an „mangelhafter Gallensecretion“ litten und kam zu dem Ergebnisse, dass das Evonymin sich besonders für diejenigen Fälle eignet, wo die Leber häufiger Anregung bedarf.

Clauthier, der von ihm citirt wird ¹⁾ fand, dass das „Evonymin“ wirksam purgirt, ohne Tenesmen zu verursachen. Auch Hiller ²⁾ kam zu dem Ergebnisse, dass das Evonymin in Gaben von 0,3—0,4 (innerlich genommen) gelinde abführt.

Das amerikanische „Evonymin“ wird dargestellt durch Fällung des alkoholischen Extractes mit verdünnter Salzsäure; das Präcipitat wird mit dem gleichen Volumen eines indifferenten Pulvers innig vermengt. Dieses Evonymin stellt ein Gemenge dar von Chlorophyll, Fetten, indifferenten Harzen und Kohlehydraten. Ich konnte Fröschen beliebige Mengen dieses Präparates beibringen, ohne irgend welche Wirkung hervorzurufen.

Nach Ausfällung dieses „Evonyms“ wird das Filtrat zu einer wohlriechenden, nicht unangenehm

1) loco citato vol. X.

2) Allgem. medicin. Centralzeitung 1882.

schmeckenden Tinctur verarbeitet, dem „Fluid Extract“; diese Tinctur ruft schon in geringen Mengen bei Fröschen die weiter unten zu schildernde digitalinartige Wirkung hervor, und würde somit ein für gewisse therapeutische Zwecke brauchbares Präparat vorstellen, wenn es nicht den Uebelstand aller Tincturen und Infuse theilte, nämlich den, dass die Menge der darin enthaltenen wirksamen Substanz unbestimmt, die Zusammensetzung nicht constant und daher die Dosirung unsicher ist ¹⁾).

Das uns von Herrn Merck in Darmstadt zur Verfügung gestellte Präparat stellt auch ein Gemenge von Dulcit, Glycose, indifferentem Harz und nur geringen Mengen der digitalinartig wirkenden Substanz dar. Aehnlich das Präparat von Schuchardt in Görlitz.

Aus diesen Präparaten gelang es Herrn Prof. Hans Meyer ²⁾ ein krystallinisches Glycosid zu isoliren, das in Wasser schwer, in Alkohol leicht löslich, bei Fröschen in Gaben von $\frac{1}{15}$ — $\frac{1}{10}$ Mgr. die charakteristische Digitalinwirkung hervorruft.

1) Anmerkung: Sowohl das „Evonymin“ als das „Fluid Extract“ von dem oben die Rede ist, bezogen wir von den Herrn Parks, Davy & Co. Detroit Michigan, die uns grössere Mengen ihrer Präparate freundlichst zur Verfügung stellten und uns auch die Darstellungsweise mittheilten.

Auch das von Rutherford angewandte von Tilden & Co., in New-York bezogene „Evonymin“ ist durch Ausfällung der Tinctura Evonymi mit verdünnter Salzsäure dargestellt.

2) Siehe: Schmiedeberg, Zur Kenntniss der pharmacolog. Gruppe des Digitalins: Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmacologie, 1883 pag. 163.

Leider waren die von ihm gewonnenen Mengen zu gering, um die Substanz genauer untersuchen zu können und unternahm ich es daher auf seine Anregung die wirksame Substanz direct aus dem Extracte der Rinden zu isoliren und ihre Wirkungen am Frosch und Säugethier eingehend zu studiren.

I. Die Darstellung des Evonymins.

Die zerkleinerten Rinden wurden mit 70% Alkohol fünf Tage lang extrahiert. Das abgepresste Extract ist gelbbraun, schmeckt süsslich mit intensiv bitterem Nachgeschmack und reagiert schwach sauer. In geringer Menge einem Frosche subcutan appliciert, ruft es in 5—10 Minuten die charakteristische Digitalinwirkung hervor.

Der Alkohol wurde vorsichtig abdestilliert und die Flüssigkeit in einer Schale auf dem Wasserbade auf dünne Syrupconsistenz langsam eingeengt. Es haben sich dicke grünbraune Massen abgesetzt. Die mit Wasser verdünnte Flüssigkeit nun, die sauer reagiert, bitter schmeckt und physiologisch wirksam ist, wurde mit Bleiessig ausgefällt und vom gelbbraunen Bleiniederschlage abfiltriert.

Nachdem ich mich überzeugte, dass die wirksame Substanz nicht mitgefällt worden, das Filtrat hingegen physiologisch wirksam ist, wurde das Letz-

tere durch anhaltende Durchleitung von Schwefelwasserstoffgas vollständig entbleit, der überschüssige Schwefelwassertoff durch andauernde Durchleitung eines kräftigen Luftstromes ausgetrieben und nun die hellgelbe Flüssigkeit von Schwefelblei abfiltrirt.

Nach erfolgter Neutralisation des sauren Filtrats durch kohlensaure Magnesia wurde es mit Gerbsäure ausgefällt, bis keine Fällung mehr entstand und der Niederschlag sich gut absetzte. Nun wurde die überstehende Flüssigkeit decantirt, und der Niederschlag auf dem Filtrum mit wenig Wasser einige Mal gewaschen.

Dieser hellgelbe Niederschlag wurde mit absolutem Alkohol gehörig extrahirt und das abfiltrirte hellgelbe Extract mit überschüssigem Zinkoxyd auf dem Wasserbade unter fleissigem Umrühren zu einem Pulver eingetrocknet. Dieses Pulver wurde mit absolutem Alkohol gehörig aufgenommen und die alkoholische Lösung abfiltrirt. Sie ist blassgelb, schmeckt intensiv bitter, reducirt beim Erhitzen Fehling'sche Lösung und erweist sich physiologisch wirksam.

Bei Zusatz von Aether zu dieser Lösung A entsteht eine Trübung, die sich nach einigen Stunden aufhellt, wobei sich am Boden und an den Wänden des Glases farblose Körnchen und Nadeln absetzen. Diese Krystalle lösen sich schwer in Alkohol, dagegen leicht in Wasser; die Lösung schmeckt indifferent oder süsslich, je nach der Concentration, ist physiolo-

gisch unwirksam, reducirt Fehling'sche Lösung sowohl beim Erwärmen als bei längerem Stehen in der Kälte; sie stellt mithin eine Lösung von Glycose dar.

Die gelbe Lösung **A** wurde in einer Glasschale, mit Fliesspapier bedeckt, vor directem Sonnenlicht geschützt, dem langsamen Verdunsten überlassen.

Mit der fortschreitenden Verdunstung schied sich im oberen Theile der Schale an der Wand eine zusammenhängende, gelbliche Schicht aus, die unter der Lupe zahlreiche verfilzte Nadelkrystalle zeigt, dazwischen auch vereinzelte, traubenförmige Krystalldrusen; am Boden der Schale setzten sich spärliche farblose Nadeln und Körnchen ab.

Nach einigen Tagen, als keine merkliche Ausscheidung dieser Nadeln und Körnchen mehr erfolgte, wurde die Flüssigkeit in eine andere Schale (**B**) abgegossen und in derselben Weise dem Verdunsten überlassen. Der entstandene Bodensatz (**C**) wurde gesondert behandelt. Es schieden sich in der Flüssigkeit **B** weissliche Flocken ab, auf der Oberfläche bildeten sich dünne Plättchen.

Die Flocken für sich aufgefangen und mit geringen Mengen Wasser (in dem sie schwer löslich sind) gewaschen, erweisen sich unter dem Mikroskope als Conglomerate traubenförmiger, stark lichtbrechender Krystalldrusen. Um diese Flocken für sich zu untersuchen, wurde die Flüssigkeit von ihnen abfiltrirt (**a**), sie selbst auf dem Filtrum mit Wasser aus-



gewaschen und dann mit geringen Mengen absoluten Alkohols aufgenommen; die gelbliche alkoholische Lösung (b), die intensiv bitter schmeckt, trocknet zu einer gelblichen Schicht ein, die unter dem Mikroskope als ein Conglomerat traubenförmiger Krystalldrusen erscheint, die in Wasser schwer, in Alkohol leicht löslich sind und schon in Gaben von $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{10}$ Miligramm bei Fröschen die charakteristische Wirkung hervorrufen.

Die oben erwähnten Plättchen bleiben auf dem Filtrum zurück, da sie in Alkohol schwer, in Wasser gar nicht löslich, in reinem Aether unlöslich, leichter löslich in ätherisirtem Alkohol sind.

Die Flüssigkeit a, in der sich noch weitere Flocken der oben geschilderten Art ausschieden, wurde nach erfolgtem Eintrocknen mit geringen Mengen absoluten Alkohols aufgenommen, dem einige Tropfen Aether zugefügt wurden, um desto sicherer den Zucker auszuschalten. Es ballten sich ungelöst zusammen amorphe, bräunliche harzige Massen, mit beigemengten Conglomeraten der oben beschriebenen Nadelkrystalle; die schwach gelbliche alkoholische Lösung wurde abgossen und dem Verdunsten überlassen. Es besteht das Ganze, nach erfolgtem Eintrocknen, aus Conglomeraten traubenförmiger, baumartig verästelter Drusen stark lichtbrechender Krystalle, die bei stärkerer Vergrößerung fünfeckig erscheinen. Dazwischen sieht man auch zahlreiche amorphe Schollen, offenbar die

oben geschilderten Plättchen, die in die alkoholisch-ätherische Lösung mit übergangen. Um die Krystalle von ihnen zu reinigen, wurde das Ganze in viel Wasser gelöst, die Lösung von den suspendirten weisslichen Partikeln abfiltrirt und das wasserklare, intensiv bittere Filtrat unter der Luftpumpe über Schwefelsäure getrocknet. Die so erhaltene weisse Substanz ist in Alkohol leicht löslich; beim Verdunsten der alkoholischen Lösung scheidet sie sich ganz gleichmässig in der oben beschriebenen Krystallform aus.

In Wasser löst sich die Substanz schwer, ungefähr 0,0005 in 1 Ccm. Wasser.

In derselben Weise gewinnt man diese Substanz aus dem erwähnten Bodensatze C, indem man ihn mit kleinen Mengen absoluten Alkohols behandelt, dem man am Besten noch etwas Aether zusetzt; die wirksame Substanz geht in Lösung, scheidet sich in derselben Krystallform aus und wird ebenso durch Auflösen in Wasser von den beigemengten amorphen Plättchen gereinigt. Ungelöst ballen sich zusammen dieselben harzigen Massen mit Conglomeraten von Zuckerkrystallen. Auf diese harzige Substanz komme ich noch weiter unten zurück.

Die so isolirte Substanz erscheint als ein einheitliches Ganzes, wofür die Constanz und die Gleichmässigkeit der Krystallform spricht.

Sie reducirt Fehling'sche Lösung erst bei starkem Kochen, aber nicht in der Kälte, sogar bei längerem

stehen, während der oben beschriebene, beigemennt gewesene Zucker die Reduction schon bei gelindem Erwärmen bewirkt, sowie auch in der Kälte energisch reducirt.

Kocht man die Lösung der Substanz mit Salzsäure, so wird sie milchig trübe beim Erkalten und reducirt, nach erfolgter Neutralisation, Fehling'sche Lösung schon bei gelindem Erwärmen.

Ich glaube daher annehmen zu können, dass der fragliche Körper ein Glycosid ist.

Was die Bezeichnung anbetrifft, so wäre wohl die der Substanz von Herrn Prof. Hans Meyer gegebene Bezeichnung „Evonymin“ beizubehalten.

Die oben erwähnte, restirende, braune harzige Masse löst sich leicht in Wasser. Die Lösung schmeckt bitter, reducirt Fehling'sche Lösung beim Erwärmen und erweist sich am Frosch wirksam.

Unter der Luftpumpe über Schwefelsäure eingetrocknet, wurde diese harzige Masse mit einem grösseren Quantum absoluten Alkohols aufgenommen, wobei ein Theil in Lösung ging (α); es blieb ungelöst ein braunes Harz, das sich nur in Wasser löst, unangenehm, aber nicht bitter schmeckt und physiologisch unwirksam ist.

Die alkoholische Lösung (α) ist gelb, schmeckt intensiv bitter, erweist sich am Frosch als wirksam. Auf Zusatz von Aether entsteht eine starke Trübung, indem weissliche Partikel (wohl beigemennter Zucker) sich absetzen, von denen abfiltrirt, die gelbe alkoho-

lische Lösung dem langsamen Verdunsten an der Luft überlassen wird. Sie trocknet zu einer homogenen, amorphen, hellgelben klebrigen Substanz ein, die in Wasser etwas leichter löslich ist als in Alkohol. Die Lösung schmeckt intensiv bitter und ruft bei Fröschen die weiter unten zu schildernde Wirkung hervor, die sich vollkommen mit der Wirkung des krystallinischen Evonymins deckt.

Ob nun diese Substanz ein Gemenge des krystallinischen Evonymins mit Substanzen, die die Krystallisation verhindern, oder ein selbständiger Körper ist — die Entscheidung dieser Frage muss ich weiteren Untersuchungen überlassen, da äussere Umstände mich drängen meine Arbeit abzuschliessen und mich auf die genauere Untersuchung des krystallinischen Evonymins zu beschränken.

Ich will noch bemerken, dass ich das Evonymin aus der Wurzelrinde dargestellt habe; doch scheint mir die Astrinde, von der mir leider nur geringe Mengen zur Verfügung standen, reicher zu sein an der wirksamen Substanz als die Wurzelrinde.

Das Kapitel von der Darstellung des krystallinischen Evonymins abschliessend kann ich nicht umhin zu erwähnen, dass die Rinden der *Evonymus europea* diese Substanz nicht enthalten, da sowohl das wässerige als das alkoholische Extract dieser Rinden bei Fröschen gar keine Wirkungen hervorrufen.

II. Versuche mit dem Evonymin an Fröschen.

Da die Frösche bei der Darstellung des Evonymins mir als Reagens dienten, um die Gegenwart oder Abwesenheit dieser Substanz in den Zwischenproducten der Darstellung zu constatiren, so habe ich an ihnen recht zahlreiche Versuche angestellt (etwa 150). Alles von mir an Fröschen beobachtete stelle ich in Folgendem kurz zusammen und verzichte auf die Veröffentlichung der Versuchsprotokolle, da sich, wie aus Nachfolgendem erhellt, die von mir studirte Wirkung des Evonymins auf das Froschherz mit der genau studirten und erschöpfend beschriebenen Wirkung der Körper der Digitalingruppe vollkommen deckt.

Die Frösche wurden auf Brettchen aufgebunden und nach Abpräparirung eines dreieckigen Hautlappens mit der Basis nach oben das Brustbein in der Mitte durchtrennt. Durch Anziehen der oberen Extremitäten würde das Herz freigelegt und dann der Herzbeutel eröffnet. Das Herz wurde einige Minuten beobachtet, bevor die Lösung in den Lymphsack mittelst einer Pipete oder Pravaz'schen Spritze eingebracht wurde.

Bei allen Beobachtungsobjecten stellt sich einige Zeit nach der Injection kräftigere, vollere Systole ein, das Herz arbeitet sichtlich mit höherer Energie, die

Kammer wird in der Systole vollständiger blutleer, blasser und contrahirt sich auf ein geringeres Volumen, als vor der Injection. Manchmal trat jetzt eine merkliche Verlangsamung ein, aber ich betone, dass ich diese ausgesprochene Verminderung der Frequenz der Herzcontractionen eben nur in einem geringen Theile der Versuche beobachtete.

Nach einiger Zeit stellen sich Unregelmässigkeiten ein, als Vorboten des zweiten Stadiums der Wirkung. Man sieht deutlich, dass die Vorhöfe das Blut mit grösserer Anstrengung in den Ventrikel gewissermassen hineinpresse. An manchen Herzen sah ich jetzt auf eine Ventrikelcontraction zwei Vorhofcontractionen kommen; an anderen sah ich die Ventrikeldiastole in zwei Absätzen erfolgen; bei anderen wieder sah ich die Ventrikelsystole länger dauern als die Systole der Vorhöfe. In diesem Stadium beobachtete ich häufiger eine Verminderung der Frequenz der Herzschläge, bis auf 16 in der Minute, mit diastolischen Stillständen von 5—10 Secunden.

Am häufigsten aber sieht man schon jetzt einzelne Partien des Ventrikels länger contrahirt bleiben als die andern, oder einzelne Partien in der Diastole nicht wie die anderen erweitert werden, sondern schnellend zu einem kleinen Buckel oder Falte aufgetrieben werden. Manchmal wird auch der Ventrikel in der Diastole mehr in die Länge gezogen, wobei die Herzspitze zu einem rothen Buckel aufgetrieben wird.

Nach wechselnder Dauer dieser Vorboten tritt das Stadium der sogenannten Herzperistaltik ein, deren Gestaltung und Ablauf sehr variabel ist. Bei manchen Fröschen sah ich eine ausgesprochene fortschreitende Welle von der Basis zur Spitze verlaufen, bei anderen ein Hin- und Herwälzen von links nach rechts und umgekehrt, oder ein wurmartiges Herumwälzen im Kreise. Häufig sah ich rothe Buckel entstehen, getrennt durch blasse, breitere oder schmalere Streifen; oder es wurde die Herzspitze zu einem Buckel aufgetrieben und verharnte noch in diesem Zustande, als schon der übrige Theil des Ventrikels blass, contrahirt war. Manchmal wiederum sah ich die Spitze und einen breiten Streifen in der Mitte blass, contrahirt bleiben, während der übrige Theil des Ventrikels regelmässig fortpulsirte.

Einige mal trat auch ohne ausgesprochene Peristaltik ein fortschreitendes Erblassen des Ventrikels Stück für Stück ein, bis in 1—2 Minuten der ganze Ventrikel, einen blassen, ad maximum contrahirten Kegel darstellte. Es trat in diesen Fällen, gewissermassen mit Umgehung des zweiten Stadiums der Wirkung, des der Peristaltik, direct das dritte Stadium des systolischen Stillstandes ein. Ich beobachtete dieses, wenn ich grössere Menge concentrirterer Lösungen applicirte.

Vorstehendes resumirend muss ich mich dahin aussprechen, dass fast jedes Froschherz seinen eigenen

Modus der Peristaltik hat, auch bei gleichen Gaben des Giftes.

Nach längerer oder kürzerer Dauer der Peristaltik bleibt der Ventrikel in maximaler Systole starr contrahirt stehen, während die Vorhöfe noch einige Zeit fortarbeiten. Von Zeit zu Zeit gelingt es ihnen durch wiederholte Anstrengungen noch etwas Blut in den Ventrikel hineinzupressen, bis auch sie schliesslich und zwar in Diastole still stehen.

Bei manchen Fröschen folgte auf eine Periode ausgesprochener Peristaltik eine Pause regelmässiger Contractionen, auf die wieder Peristaltik und schliesslich systolischer Stillstand folgte.

Ich will noch bemerken, dass ich einige mal nach schön ausgeprägter Peristaltik *Restitutio ad integrum* eintreten sah, indem das Herz sich erholte und in normaler Weise stundenlang weiter functionirte. Wahrscheinlich war die Gabe in diesen Fällen eine zur Hervorbringung des systolischen Stillstandes zu geringe.

Das Evonymin ruft die oben geschilderte Wirkung auf das Froschherz hervor in Gaben von $\frac{1}{20}$ bis $\frac{1}{10}$ Miligramm.

Alle Versuche sind an der *Rana temporaria* angestellt worden, sowohl an überwinterten als an Sommerfröschen, (an Männchen wie an Weibchen). Die Wirkung trat bei allen gleich prompt ein, nur genügten bei Sommerfröschen geringere Gaben als bei überwinterten.

Es gelang mir auch den diastolischen Muscarinstillstand des Froschherzens durch das Evonymin aufzuheben und in den systolischen Stillstand überzuführen.

Aus diesen Versuchen geht zur Evidenz hervor, dass die Wirkung des Evonymins auf das Froschherz mit der Wirkung der Körper der Digitalingruppe identisch ist und dass mithin das Evonymin in diese Gruppe einzureihen ist.

Ich kann nicht umhin an dieser Stelle eine von mir an einem Froschherzen gemachte Beobachtung mitzutheilen, die mir von Interesse zu sein scheint.

Das betreffende Herz hatte normale Vorhöfe, auch der Ventrikel hatte in der Diastole normale Grösse und Gestalt. In der Systole aber zeigte es sich, dass nur die obere Hälfte des Ventrikels sich contrahierte, während die untere unverändert blieb, sich weder in der Systole verkleinerte, noch in der Diastole sich stärker füllte, sondern in statu quo verharrte, einen rothen elastischen Sack darstellend.

Auch in der Diastole war die Grenze des activen und inactiven Theiles des Ventrikels durch eine seichte Furche markirt.

Nachdem ich dieses Herz mehrere Minuten lang beobachtet hatte, injicirte ich dem Frosche $\frac{1}{10}$ Mgr. Evonymin in den Lymphsack. Die Contractionen der oberen, activen Hälfte des Ventrikels wurden zusehends energischer, voller; nach 15 Minuten stellte sich ausgesprochene Peristaltik ein, der nach 5 Mi-

nuten systolischer Stillstand folgte. Diese Vorgänge spielten sich, wie gesagt, nur an der oberen, activen Hälfte des Ventrikels ab, der untere Theil betheiligte sich an diesen Vorgängen gar nicht, sondern verharrete in seiner Unbeweglichkeit.

Nachdem nun der active Theil des Ventrikels in Systole bleibend still stand, begann auch der untere, bisher inactive Theil, Stück für Stück, von links oben nach rechts unten, zu erblassen, sich zu contrahiren, bis nach 4—5 Minuten alles Blut auch aus diesem Theile des Ventrikels verdrängt war, auch dieser Theil sich auf sein geringstes Volumen zusammengezogen hatte, der ganze Ventrikel nun einen kleinen, gleichmässigen, blassen, harten Kegel darstellte und von der früheren Grenzfurche, die den activen Theil des Ventrikels vom inactiven theilte, nichts mehr zu sehen war.

Bekanntlich erklärt Schmiedeberg den durch die Körper des Digitalisgruppe hervorgerufenen systolischen Stillstand des Froschherzens nicht durch einen Krampf oder Tetanus des Herzmuskels, wie man früher annahm, sonder durch eine moleculare Veränderung der Muskelsubstanz, eine Veränderung des Elasticitätszustandes. Dafür spricht der Umstand, dass man diesen systolischen Stillstand aufheben kann, indem man auf die Innenfläche des Ventrikels einen gewissen Druck ausübt; es treten dann wieder regelmässige Contractionen ein, die so lange fort dauern als der Druck anhält.

Ferner verharret der Ventrikel in diesem Zustande maximaler Systole auch nach erfolgter Lähmung des Herzens, während doch bei einem Krampfe mit dem Eintritte der Lähmung der Ventrikel erschlaffen würde. Die oben angeführte Beobachtung an dem offenbar schon anfangs gelähmten Theile des Ventrikels, wo doch von einem Muskel- oder Nervenreize nicht die Rede sein konnte und doch der Zustand maximaler systolischer Contraction sich einstellte, scheint mir die Schmiedeberg'sche Erklärung direct zu stützen.

Versuche mit dem Evonymin an Katzen.

Ich beschränkte mich bei meinen Vergiftungsversuchen mit dem Evonymin auf Katzen, weil sie hier am Orte am leichtesten in beliebiger Menge zu beschaffen sind.

Da es bei den Versuchen hauptsächlich die Wirkung auf das Herz war, die uns interessirte, so wurde die Frequenz der Herzschläge vor der Application des Giftes und in gewissen Intervallen nach Einverleibung des Giftes bestimmt und zwar unter möglichst gleichen Bedingungen, indem ich zuerst die Thiere einige Zeit sich beruhigen liess; auch zählte ich einige mal nach, um mich von der Constanz der gefundenen Frequenz zu überzeugen. Es liess sich

jedoch nicht bei allen Katzen und nicht jederzeit der Herzschlag gut fühlen, so dass in manchen meiner Protokolle die diesbezüglichen Angaben nicht vollständig sind oder auch ganz fehlen.

Ich habe an 10 Katzen elf Vergiftungsversuche mit subcutaner Injection des Mittels in wässriger Lösung gemacht und zwar achtmal mit einer Einzeldosis und dreimal refracta dosi. Ausserdem wurden drei Katzen per os vergiftet mit Hilfe der Schlundsonde.

Ich stelle zunächst die Protokolle zusammen von den Versuchen mit einer subcutan applicirten Einzeldosis. Von den betreffenden acht Versuchen war in fünf der Ausgang ein letaler, während in drei Restitutio ad integrum eintrat.

Versuch I.

Katze von 2 Kilogramm Körpergewicht. Zahl der Herzschläge in der Minute 160.

15./VI. 9 Uhr 45 Min. Morgens. Injection von 1,2 Miligr. Evonymin subcutan.

10.30. Häufiges Belecken der Schnauze, Erbrechen von Speiseresten.

10.45. Erbrechen von Speichel.

10.50. Der Herzschlag ist merklich verstärkt, seine Frequenz — 108.

10.55. Erbrechen von Speichel.

11.10. Erbrechen von Speichel.

- 11.15. Herzschlag gleichmässig, stark, 150 in der Min.
Speichelfluss.
- 11.25. Herzschlag nicht gleichmässig, 160 in der Minute.
- 11.30. Erbrechen von Speichel.
- 11.40. Herzschlag gleichmässig, schwächer, 180 in der Min.
- 12. 5. Erbrechen von Speichel.
- 12.10. Zahl der Herzschläge 220.
- 12.30. Idem.
- 1.45. Speichelfluss, häufiges Lecken, Zahl der Herzschläge 186.
- 4.15 Nachmittags. Die Katze scheint sich wohler zu fühlen, kein Speichelfluss mehr.
- 16./VI. Katze bei Wohlbefinden, frisst gehörig, Zahl der Herzschläge 160—170.
- 17./VI. Die Katze frisst nicht, Dejectionen catarrhalisch, Zahl der Herzschläge 160.
- 18./VI. Idem.
- 19./VI. Idem.
- 20./VI. Idem.
- 21./VI. Dejectionen nicht mehr so flüssig, auch weniger häufig; frisst ein wenig.
- 22./VI. Dejectionen fest; die Katze ist munter, frisst gierig.

Versuch II.

Katze von 2,25 Kilogramm Körpergewicht. Zahl der Herzschläge 168.

- 18./VI. Um 12 Uhr Mittags. 1,2 Miligr. Evonymin subcutan.
 - 1.— Nachmittags. Status idem.
 - 2.15. Es fand sich viel Erbrochenes vor, der Herzschlag ist verstärkt, 128 in der Minute.
 - 2.35. Der Herzschlag ist noch stärker, 108 in der Min.
 - 2.45. Erbrechen von Speichel.

- 2.55. Zahl der Herzschläge 102.
- 3.15. Erbrechen von Speichel.
- 3.30. Zahl der Herzschläge 144.
- 3.40. Erbrechen.
- 3.45. Der Herzschlag ist schwächer, 168 in der Minute.
- 4.10. Idem.
- 6.—. Abends. Zahl der Herzschläge 174, die Katze scheint sich wohler zu fühlen.
- 8.—. Zahl der Herzschläge 180.

19./VI. 10 Uhr Morgens. Im Laufe der Nacht kein Erbrechen dagewesen, der Herzschlag ist kräftig, 174 in der Minute. Die Katze ist munter, frisst gehörig.

Versuch III.

Katze von 3,2 Kilogramm Körpergewicht. Zahl der Herzschläge in der Minute 180.

19./VI. Um 11 Uhr Morgens. 1,5 Miligr. Evonymin subcutan.

- 12.—. Mittags. Status idem.
- 1.—. Nachmittags. Status idem.
- 4.30. Der Herzschlag ist merklich verstärkt, 120 in der Minute.
- 5.30. Zahl der Herzschläge 116.
- 6.—. Abends. Der Herzschlag ist noch stärker, hämmernd, 108 in der Minute.
- 6.45. Zahl der Herzschläge 120.
- 7.15. Idem.
- 8.—. Idem.
- 10.—. Idem.

20./VI. 9.30 Morgens. Der Herzschlag ist schwächer, 164 in der Minute, die Katze ist sehr träge.

- 10.45. Der Herzschlag merklich schwächer als gestern, 176 in der Minute.
 12.45. Zahl der Herzschläge 180.
 6.—. Abends. Idem.
 21./VI. Die Katze ist munter, frisst gehörig.

Versuch IV.

Katze von 1,9 Kilogramm Körpergewicht. Zahl der Herzschläge 162.

- 24./VI. 10.45 Morgens. 1,6 Miligr. Evonymin subcutan.
 11.50. Mittags. Erbrechen von Speiseresten, eine feste Darmentleerung.
 12.—. Herzschlag verstärkt, 120 in der Minute.
 12.10. Zahl der Herzschläge 110, häufiges Lecken, Respiration beschleunigt, mit aufgesperrtem Maule.
 12.25. Herzschlag ungleichmässig, 132 in der Minute. Speichelfluss.
 12.30. Eine dünnbreiige Darmentleerung. Dyspnoë.
 12.50. Dyspnoë. Der Herzschlag ist nicht zu zählen. Die Bewegungen des Thieres sind nicht ganz sicher.
 12.55. Grosse Unruhe. Der Gang ist etwas taumelnd. Der Herzschlag ist schwach, 132 in der Minute.
 1.20. Der Herzschlag ist sehr beschleunigt, schwach, nicht zu zählen. Dyspnoë, grosse Unruhe.
 1.25. Das Thier sinkt unter einigen schwachen Zuckungen zusammen. Stillstand des Herzens.

Section um 1.40: Ventrikel und Vorhöfe mit Blut gefüllt, Darm stark contrahirt.

Versuch V.

Katze von 2,3 Kilogramm Körpergewicht. Zahl der Herzschläge 168.

17./VIII. Um 4 Uhr Nachmittags 1,8 Miligramm Evonymin subcutan.

5.15. In der Zwischenzeit 3mal erbrochen.

5.20. Der Herzschlag ist verstärkt, 180 in der Minute. Respiration beschleunigt.

5.30. Der Herzschlag ist schwächer, ungleichmässig.

5.35. Der Herzschlag ist kaum fühlbar.

5.38. Das Thier, das bis jetzt ruhig dagesessen, sinkt unter Geschrei zusammen, macht vergebliche Versuche sich zu erheben; hochgradige Dyspnoë, klonische Krämpfe bei freiem Sensorium.

5.40. Tod.

Section nach 2 Minuten: Vorhöfe und Ventrikel schlaff, mit Blut gefüllt, Darm stark contrahirt.

Versuch VI.

Katze von 3 Kilogramm Körpergewicht. Zahl der Herzschläge 180.

18./VIII. 10.20 Morgens. 2,4 Miligr. Evonymin subcutan.

11.—. Lecken, Erbrechen von Speiseresten.

11.10. Der Herzschlag ist verstärkt, 212 in der Minute. Speichelfluss.

11.15. Erbrechen von Speichel.

11.25. Zahl der Herzschläge 212.

11.30. Erbrechen von Speichel.

12.—. Mittags. Eine flüssige Darmentleerung. Die Katze, die bis jetzt ruhig dagesessen, springt auf, sinkt zusammen, macht vergebliche Versuche sich zu erheben und bleibt schlaff liegen. Keine Krämpfe. Das Herz schlägt sehr schwach und vereinzelt.

12.2. Tod.

Section um 12.10: Venen stark gefüllt; der rechte Ventrikel ist schlaff, der linke stark contrahirt, vom rechten durch eine tiefe Furche getrennt. Der Darm ist bis zum Schwund des Lumens contrahirt.

Versuch VII.

Katze von 3,3 Kilogramm Körpergewicht. Zahl der Herzschläge 160 in der Minute.

20./VIII. Um 5.50 Nachmittags. 2,3 Miligramm Evonymin subcutan.

7.30. Abends. Lecken, Erbrechen von Speichel.

7.35. Der Herzschlag ist verstärkt, 102.

7.45. Lecken, Erbrechen.

7.50. Zahl der Herzschläge 96.

8.—. Herzschlag noch stärker, 88.

8. 5. Erbrechen.

8.20. Zahl der Herzschläge 92.

8.35. Erbrechen.

9.40. Der Herzschlag ist schwächer, 130 in der Minute.

9.55. Der Herzschlag ist ungleichmässig, etwas arhythmisch, 150.

10.10. Herzschlag schwächer, regelmässig, 186.

11.30. Lecken, Erbrechen.

11.45. Zahl der Herzschläge 220.

21./VIII. 8.45 Morgens. Der Herzschlag ist schwächer als gestern, 240.

11.—. Zahl der Herzschläge 240.

12.30. Mittags. Zahl der Herzschläge 254.

4.15. Nachmittags. Die Katze ist somnolent, Zahl der Herzschläge 216.

8.—. Abends. Zahl der Herzschläge 220.

10.30. Idem.

22./VI. Der Tod ist im Laufe der vergangenen Nacht erfolgt.

Section: Todtenstarre, beide Ventrikel schlaff.

Versuch VIII.

19./VI. Der Katze von Versuch II, die am 18. eine heftige Vergiftung mit 0,5 Miligr. pro Kilo überstanden und heute vollkommen munter ist, wird um 4 Uhr Nachmittags 0,5 Miligr. Evonymin subcutan injicirt, so dass ihr im Ganzen also auch 0,7 pro Kilo wie der Katze in Versuch VII einverleibt worden ist.

5. —. Keine Veränderung. Zahl der Herzschläge 174, wie vor der Injection.

7. —. Abends. Status idem.

20./VI. 9.30 Morgens. Im Laufe der vergangenen Nacht kein Erbrechen dagewesen. Zahl der Herzschläge 156.

11.15. Zahl der Herzschläge 150.

7. — Abends. Keine Veränderung.

21./VI. 4.50 Nachmittags. Die Katze hat heute nichts gefressen, winselt kläglich, der Herzschlag ist verstärkt, 112 in der Minute.

7. — Abends. Zahl der Herzschläge 120.

22./VI. 9 Uhr Morgens. Stärke des Herzschlages wie gestern, Frequenz 120. Im Laufe der Nacht einige flüssige Dejectionen; die Katze frisst sehr wenig.

4.30. Nachmittags. Zahl der Herzschläge 114; Diarrhöe anhaltend.

23./VI. Der Tod ist im Laufe der vergangenen Nacht erfolgt.

Section: Todtenstarre; der linke Ventrikel ist etwas contrahirt, der rechte schlaff.

Fassen wir nun das Bild der Vergiftung zusammen, wie es uns in den vorstehenden Versuchsprotokollen entgegentritt, so sehen wir als erste Erscheinung Nausea und Erbrechen auftreten. Das Erbrechen tritt 40 Minuten bis anderthalb Stunden nach erfolgter Injection des Giftes ein und wiederholt sich in wechselnden Intervallen. Es werden zuerst Speisereste erbrochen, später verschluckter Speichel. Die Speichelsecretion ist offenbar bedeutend gesteigert, da ausser dem Verschluckten und erbrochenen Speichel den Thieren der Speichel aus dem Maule in bedeutender Menge abfliesst.

Es fehlt übrigens das Erbrechen und der Speichelfluss in den Versuchen VIII und III. In Versuch III wurde nur 0,47 Miligr. pro Kilo einverleibt, welche Dosis offenbar nicht ausreicht Erbrechen und Speichelfluss hervorzurufen, obwohl sie eine merkliche Verstärkung und Verlangsamung der Herzthätigkeit verursachte. In Versuch VIII wurde 0,5 Miligr. einverleibt einer Katze die am Tage vorher mit 0,5 Mgr. pro Kilo vergiftet worden. Es schliesst sich dieser Versuch in dieser Hinsicht den weiter unten zu beschreibenden zwei Versuchen an, in denen die Thiere *refracta dosi* vergiftet wurden; in diesen beiden Versuchen fehlt sowohl der Speichelfluss als das Erbrechen. Wir können mithin das Erbrechen und die gesteigerte Speichelsecretion als constantes Symptom der Vergiftung mit Gaben von 0,5—0,8 Mgr. pro Kilo bei Katzen betrachten.

Mit dem Eintritte des Erbrechens ist in der Regel auch schon eine bedeutende Herabsetzung der Frequenz des Herzschlages und eine bedeutende Verstärkung desselben zu constatiren. Ich sage in der Regel und nicht immer, weil ich bei meinen Versuchen mit dem Evonymin zwei Ausnahmen zu verzeichnen habe. So finden wir in Versuch VI 50 Minuten nach der Injection keine Herabsetzung der Pulsfrequenz, sondern eine Erhöhung derselben von 180 auf 212 bei verstärktem Herzschlage. Auch in Versuch XI fehlt die Herabsetzung der Pulsfrequenz.

Bekanntlich ist die Herabsetzung der Pulsfrequenz unter dem Einflusse der Digitalinkörper bei Katzen keine constante.

So hat Koppe¹⁾ unter dem Einflusse des Digitoxins bei Katzen eine Herabsetzung der Pulsfrequenz nur bei sehr grossen, die Letaldosis übersteigenden Gaben gefunden. Auch Görz²⁾ fand die Verlangsamung der Herzthätigkeit unter dem Einflusse der Digitalinpräparate bei Katzen nicht constant.

Wie aus den oben angeführten und den weiter anzuführenden Protokollen über meine Versuche mit dem Evonymin ersichtlich, vermisste ich die Pulsverlangsamung nur in drei von meinen 14 Versuchen.

1) Robert Koppe. Untersuchungen über die pharmacologischen Wirkungen des Digitoxins, Inauguraldissertation Dorpat 1874.

2) Nicolai Görz. Untersuchungen über die Nativelle'schen Digitalinpräparate, Inauguraldissertation Dorpat 1873.

Ich möchte daher die Herabsetzung der Pulsfrequenz durch das Evonymin bei Katzen als Regel hinstellen.

Die Ausnahmen liessen sich vielleicht aus physiologischen Abweichungen des Vagustonus bei verschiedenen Individuen derselben Gattung erklären.

War die einverleibte Dosis keine letale, so sehen wir das Erbrechen seltener werden und schliesslich aufhören, auch die gesteigerte Speichelsecretion zur Norm zurückkehren, während der verstärkte Herzschlag schwächer wird und die herabgesetzte Pulsfrequenz allmähig zu der vor der Vergiftung beobachteten zurückkehrt, wohl auch, wie in Versuch I, dieselbe für einige Zeit überschreitet, um nach einiger Zeit die normale Pulsfrequenz zu erreichen. Am nächsten oder zweitnächsten Tage sind die Thiere wieder munter und fressen wieder gehörig.

Bei der letalen Dosis dagegen, als welche sich in unseren Versuchen 0,7 und 0,8 Mgr. pro Kilo Körpergewicht herausstellte, können wir einen acuten Verlauf wie er bei 0,8 pro Kilo in den Versuchen IV, V und VI sich gestaltete unterscheiden von einem mehr chronischen in den Versuchen VIII und VII bei 0,7 pro Kilo.

In den Versuchen IV, V und VI sehen wir den verstärkten und verlangsamten Herzschlag schwächer und beschleunigter werden, bis er schliesslich so schwach und frequent wird, dass er nicht mehr zu zählen ist. Bemerkenswerth ist, dass die Thiere, die ganz ruhig dagesessen, plötzlich zusammensinken, sich nicht mehr

erheben können, ganz schlaff liegen bleiben. Der Herzschlag ist jetzt kaum zu fühlen. Nun tritt Dyspnoë ein, Erstickungskrämpfe bei freiem Sensorium und Tod.

Eine gewisse Muskelschwäche, Unsicherheit des Ganges trat nur in dem einen Versuche IV ein, etwa 20 Minuten vor dem Tode. Jedoch stellte sich in diesem Versuche hochgradige Dyspnoë viel früher ein als in den anderen Versuchen, wo die Dyspnoë erst einige Minuten vor dem Tode sich beobachten liess; es wäre also auch in diesem Versuche die Hinfälligkeit und der taumelnde Gang auf die Circulationsstörung zurückzuführen, die in diesem Falle offenbar früher eintrat und länger vertragen wurde, als in den anderen zwei Versuchen.

Im Versuche VII sehen wir die anfänglich herabgesetzte Pulsfrequenz sich allmählig heben, die Norm weit übersteigen und sich auf dieser abnormen Höhe den ganzen nächsten Tag erhalten. Das Erbrechen hörte mit dem Eintritte der Beschleunigung auf. Leider erfolgte der Tod in der Nacht, so dass das terminale Stadium sich der Beobachtung entzog.

Auch im Versuche VIII sehen wir den Tod erst nach 2½ Tagen erfolgen, die Verlangsamung hielt 2 Tage lang an. Auch in diesem Falle entzog sich das Endstadium der Beobachtung, da der Tod in der Nacht erfolgte.

Als Beispiel einer sehr lange anhaltenden Wirkung einer subcutan applicirten Einzeldosis führe ich hier folgenden Versuch an.

Versuch IX.

Katze von 2,25 Kilogramm Körpergewicht. Zahl der Herzschläge in der Minute 150.

27./VIII. Um 11 Uhr Vormittags. 1,8 Miligramm Evonymin subcutan.

12.30. Mittags. Lecken. Erbrechen von Speichel.

1.—. Erbrechen von Speichel.

1.20. Der Herzschlag ist bedeutend verstärkt, **72** in der Minute. Speichelfluss.

1.40. Zahl der Herzschläge 76. Speichelfluss.

1.50. Erbrechen von Speichel.

5.—. Abends. Zahl der Herzschläge 96.

6.—. Zahl der Herzschläge 100. Speichelfluss geringer.

8.—. Zahl der Herzschläge 100. Kein Speichelfluss mehr.

28./VIII. 9.30. Morgens. Zahl der Herzschläge 100. Kein Speichelfluss mehr.

5 Uhr Abends. Zahl der Herzschläge 104. Die Katze frisst etwas.

5.30. Zahl der Herzschläge 102.

29./VIII. 10 Uhr Morgens. Zahl der Herzschläge 102. Die Katze frisst gehörig. Wohlbefinden.

5. Abends. Zahl der Herzschläge 104.

30./VIII. 11. Morgens. Zahl der Herzschläge 96. Wohlbefinden.

5. Abends. Zahl der Herzschläge 106.

31./VIII. 11. Morgens. Zahl der Herzschläge 104.

5. Abends. „ „ 102.

1./IX. 11. Morgens. „ „ 102.

5. Abends. „ „ 104.

2./IX. 11. Morgens. „ „ 104.

5. Abends. „ „ 106.

3./IX. 11. Morgens. „ „ 102.

5. Abends. „ „ 108.

4./IX.	11. Morgens.	Zahl der Herzschläge	106.
5./IX.	11. Morgens.	„ „	98.
6./IX.	11. Morgens.	„ „	106.
	5. Abends.	„ „	114.
7./IX.	11. Morgens.	„ „	114.
	5. Abends.	„ „	124.
8./IX.	11. Morgens.	„ „	120.
	5. Abends.	„ „	132.
9./IX.	11. Morgens.	„ „	148.
10./IX.	11. Morgens.	„ „	152.

Wir sehen hier eine beträchtliche Herabsetzung der Pulsfrequenz mit geringen Schwankungen elf Tage lang anhalten, um erst am zwölften Tage sich der Norm zu nähern, erst am dreizehnten Tage sehen wir die normale Pulsfrequenz zurückkehren.

Bemerkenswerth ist dabei, dass die Katze durch 0,8 Mgr. pro Kilo, die wir als letale Dosis in den anderen Versuchen feststellten, nicht zu Grunde ging. Sie erholte sich am zweiten Tage vollständig und erfreute sich von da ab während der ganzen Zeit vollständigen Wohlbefindens. Die Dejectionen waren während der ganzen Dauer der Beobachtung von normaler Consistenz.

In den folgenden zwei Versuchen wurden die Thiere refracta dosi vergiftet.

Versuch X.

Katze von 2 Kilogramm Körpergewicht wurde refracta dosi mit einer Evonyminlösung von unbestimmtem Gehalte vergiftet. Pulsfrequenz 180.

12./V. 11 Uhr 5 Min. Morgens. 1 Pravaz'sche Spritze der Lösung subcutan.

- 4. 20. Keine Veränderung. 2 Spritzen voll subcutan.
- 6. Keine Veränderung. 2 Spritzen subcutan.
- 9. Abends. Pulsfrequenz 180. Wohlbefinden.
- 13./V. 10.15. Morgens. Pulsfrequenz 162. Die Katze frisst gehörig und ist munter. 2 Spritzen subcutan.
- 11.45. Es tritt plötzlich grosse Unruhe ein, hochgradige Dyspnoë.
- 11.50. Tonische Krämpfe bis zum Opisthotonus. Tod.

Die nach 15 Minuten vorgenommene Section ergab: Beide Ventrikel im Zustande maximaler Contraction; die Lungen durch interstitielles Emphysem aufgetrieben, subcutanes Emphysem am Halse; die Lungen blutleer, die Venen stark gefüllt, Leber sehr blutreich, der Darm stark contrahirt.

Versuch XI.

Der Katze, der in Versuch XII ohne Erfolg 12,5 Milligramm Evonymin per os einverleibt worden, deren Pulsfrequenz während der Zeit zwischen 180 und 200 schwankte, werden nun an drei Tagen je 0,8 Miligr. Evonymin subcutan applicirt.

- 28./VIII. 5 Uhr Abends. 0,8 Miligr. subcutan.
- 29./VIII. Wohlbefinden. Herzschlag nicht sicher zu zählen.
- 30./VIII. Wohlbefinden. 12 Uhr Mittags 0,8 Miligr. Evonymin subcutan.

- 5. Abends. Katze deprimirt.
- 31./VIII. 11. 40. 0,8 Miligr. Evonymin subcutan.
- 12. 30. Die Katze wird unruhig, es tritt Dyspnoë ein; das Thier sinkt zusammen, kann sich nicht erheben; klonische Krämpfe bei freiem Sensorium. Tod um 12. 35.

Die nach 4 Stunden vorgenommene Section ergab: der linke Ventrikel ist ad maximum contrahirt, vom schlaffen blutgefüllten rechten Ventrikel durch eine tiefe Furche getrennt.

Das Characteristische dieser 2 Versuche ist, dass die Thiere sich vollkommen wohl fühlten, weder Erbrechen noch Speichelfluss sich einstellte, auch der Appetit nicht im mindesten gestört war. 1—1½ Stunden nach Application der letzten Dosis trat die cumulative Wirkung ein; die Thiere sanken plötzlich zusammen, es stellte sich Dyspnoë ein, praemortale Krämpfe bei freiem Sensorium, kurz das Terminalstadium gestaltete sich genau wie in den drei Versuchen, wo die Thiere mit einer letalen Einzeldosis vergiftet wurden.

Es ist bemerkenswerth, dass in diesen beiden Versuchen bei der Section der linke Ventrikel sich ad maximum contrahirt erwies.

Es erübrigt noch die drei Versuche zu besprechen, in denen die Thiere per os vergiftet wurden.

Versuch XII.

- Katze von 2,5 Kilogramm Körpergewicht. Pulsfrequenz 180.
- 21./VIII. 4 Uhr 30 Min. Nachm. 1,8 Miligr. Evonymin in wässriger Lösung durch die Schlundsonde in den Magen gebracht.
- 22./VIII. Katze munter, frisst gehörig. Pulsfrequenz 180.
4. 30. Nachm. 1,8 Miligramm mit Hilfe der Schlundsonde in den Magen.
- 6.—. Abends. Keine Veränderung.
- 23./VIII. Die Katze ist munter, frisst gehörig. Pulsfrequenz 192.
- 4.30. Nachm. 1,8 Miligr. Evonymin in den Magen.
- 6.30. Keine Veränderung.
- 24./VIII. Wohlbefinden. Pulsfrequenz 180.
- 25./VIII. Keine Veränderung.

26./VIII. Um 12 Uhr Mittags. 7 Miligr. Evonymin durch die Schlundsonde in den Magen.

27./VIII. Keine Veränderung.

Die Faeces waren während der ganzen Zeit von normaler Consistenz.

Versuch XIII.

Katze von 2,6 Kilogramm Körpergewicht. Pulsfrequenz 140.

26./VIII. 12. 15. Mittags. 8 Miligr. Evonymin in wässriger Lösung durch die Schlundsonde in den Magen gebracht.

6.—. Abends. Pulsfrequenz 106. Wohlbefinden.

7.—. Pulsfrequenz 96.

27./VIII. 10.30. Morgens. Pulsfrequenz 114. Wohlbefinden.

28./VIII. 11.15 Morgens. Pulsfrequenz 120. 15 Miligr. Evonymin durch die Schlundsonde in den Magen gebracht.

6.30. Pulsfrequenz 92. Wohlbefinden.

29./VIII. 10. Morgens. Pulsfrequenz 96.

11.—. Pulsfrequenz 76.

5.—. Abends. Pulsfrequenz 108. Wohlbefinden.

30./VIII. 11 Morgens. Pulsfrequenz 84.

5.—. Abends. Pulsfrequenz 108. Catarrhalische Dejectionen, die Katze frisst heute wenig.

31./VIII. 11 Morgens. Pulsfrequenz 84.

5.—. Abends. Pulsfrequenz 104. Catarrhalische Dejectionen, die Katze ist deprimirt, frisst sehr wenig.

1./IX. Durchfall anhaltend. Pulsfrequenz 11. Morgens 104, 5. Abends 108.

2./IX. Pulsfrequenz am Morgen um 11 Uhr 106 am Abend um 5 Uhr 108. Durchfall anhaltend.

- 3./IX. Pulsfrequenz um 11. Morgens 104, 5. Abends 108.
Durchfall anhaltend.
- 4./IX. Pulsfrequenz 108.
- 5./IX. 10.30. Pulsfrequenz 86. Herzschlag verstärkt. 10.40.
Erbrechen.
- 4.—. Nachmittags. Pulsfrequenz 98, der Herzschlag ist
merklich verstärkt.
- 6./IX. Pulsfrequenz 104. Dejectionen minder häufig, weniger
flüssig.
- 7./IX. Dejectionen fest, die Katze frisst gehörig. Pulsfrequenz
108—110.
- 8./IX. Pulsfrequenz am Morgen 90, am Abend 96.
- 9./IX. Pulsfrequenz 92. Der Herzschlag ist noch immer
verstärkt.
- 10./IX. Pulsfrequenz 96. Der Herzschlag ebenso stark.
- 11./IX. Pulsfrequenz am Morgen 96, am Abend 102. Die
Katze hat Schnupfen, ist etwas heiser.
- 12./IX. Pulsfrequenz 96.
- 13./IX. Pulsfrequenz am Morgen 96, am Abend 92.
Die Katze befindet sich noch in Beobachtung.

Versuch XIV.

Katze von 3 Kilogramm Körpergewicht. Pulsfrequenz 126.

- 5./IX. Um 11.20 Morgens 20 Miligr. Evonymin in wässriger
Lösung durch die Schlundsonde in den Magen
gebracht.
- 6.—. Abends. Pulsfrequenz 120. Wohlbefinden.
- 6./IX. 10 Uhr Morgens. Pulsfrequenz 96, 5 Uhr Abends 84.
Wohlbefinden, Appetit gut, Dejectionen fest.
- 7./IX. Pulsfrequenz 96. Wohlbefinden.
- 8./IX. Pulsfrequenz 102. Wohlbefinden.
- 9./IX. Pulsfrequenz 84. Wohlbefinden.
- 10./IX. Pulsfrequenz am Morgen 80, am Abend 90.

11./IX. Pulsfrequenz am Morgen 84, am Abend 84.

12./IX. Pulsfrequenz 84.

13./IX. Pulsfrequenz 84.

Die Katze befindet sich noch in Beobachtung.

Was uns bei Betrachtung der vorstehenden drei Versuchsprotokolle am meisten auffällt, ist, dass die Resorption vom Magen aus sich bei verschiedenen Individuen derselben Gattung verschieden gestaltet. So sehen wir bei der Katze in Versuch XIII durch 8 Miligramm per os schon nach 7 Stunden die Pulsfrequenz von 140 auf 96 herabgesetzt, während die Katze in Versuch XII auf 7, resp. 12,5 Miligr. gar nicht reagierte,

Ferner fällt uns in den Versuchen XIII und XIV auf, dass durch eine Gabe, die hinreichen wurde 5--6 Katzen bei subcutaner Application in $1\frac{1}{2}$ - $2\frac{1}{2}$ Stunden zu tödten, nur eine beträchtliche Herabsetzung der Pulsfrequenz erzielt wurde, aber weder Erbrechen, noch Speichelfluss, noch Diarrhoë, noch irgend welche Alteration des Allgemeinbefindens sich einstellte, nicht einmal der Appetit war gestört.

Allerdings sehen wir in Versuch XIII Diarrhoë eintreten, aber erst am vierten Tage. Auf diese Erscheinung komme ich noch weiter unten zurück.

Das Auffallendste bei der Application des Evonymins auf die Magenschleimhaut ist die überaus lange anhaltende Herabsetzung der Pulsfrequenz. So sehen wir in Versuch XIII die Verlangsamung über 19 Tage, in Versuch XIV über 9 Tage sich erstrecken.

Wie wäre diese Erscheinung zu erklären?

Man könnte zunächst daran denken, dass vom Darm aus die Substanz sehr langsam in kleinen Mengen resorbiert wird; dass successive kleine Mengen in den Kreislauf eintreten, die die einmal gesetzte Veränderung der Herzaction unterhalten. Es müssten also während der ganzen Dauer der Wirkung für die ausgeschiedenen Mengen des Giftes neue Mengen aus dem Darmkanal in den Blutkreislauf eintreten. Auch müssten wir noch die Voraussetzung machen, dass die ganze im Blute circulirende oder im Herzmuskel abgelagerte Giftmenge ein gewisses Mass nicht überschreitet, da bei Anhäufung einer grösseren Menge sofort die heftigen Vergiftungserscheinungen eintreten müssten, wie wir sie bei der subcutanen Application einer grösseren Dosis unfehlbar eintreten sehen.

Doch diese Hypothese, dass der Darmkanal gewissermassen ein Depot darstellt, aus dem lange Zeit hindurch kleine Giftmengen in den Kreislauf übertreten, zum Ersatz der ausgeschiedenen Giftmengen, müssen wir fallen lassen, wenn wir bedenken, dass die Substanz im Darmkanal kaum länger als 10–12 Stunden verweilen kann, da sie im Laufe dieser Zeit entweder resorbiert oder mit den Faeces ausgeschieden werden muss.

Die zweite Erklärungsmöglichkeit wäre die, dass durch eine grössere, auf einmal resorbierte, Menge des Giftes eine dauernde Veränderung des Herzmuskels bewirkt wird, die die langdauernde Veränderung

der Herzaction verursacht. Doch müsste diese Menge grösser sein als die Letaldosis und ist auch diese Voraussetzung mithin kaum haltbar.

Viel ungezwungener liesse sich die Sache erklären, wenn wir annehmen, dass die grossen Unterleibsdrüsen, die Leber und die Milz, oder eine von ihnen, das Depot darstellen, in dem die aus dem Darmkanal resorbirten grösseren Giftmengen abgelagert werden und aus welchem das Gift immer nur successive in geringen Mengen in den Blutkreislauf gelangt, während zugleich entsprechende Giftmengen in verändertem oder unverändertem Zustande ausgeschieden werden, wodurch die Anhäufung einer letalen Giftmenge im Blutkreislaufe oder im Herzmuskel selbst verhindert würde. Von Zeit zu Zeit könnte infolge irgendwelcher Nebenumstände ein stärkerer Schub stattfinden, eine grössere Menge in den Kreislauf übertreten, dann würden heftigere Vergiftungserscheinungen eintreten. Es könnte vielleicht so der Eintritt des Erbrechens in Versuch XIII am 10. Tage erklärt werden, mit dem zugleich auch eine weitere Verlangsamung und Verstärkung des Herzschlages eintrat.

In derselben Weise, durch die Annahme eines Depot's in den grossen Unterleibsdrüsen liesse sich vielleicht auch die vereinzelt dastehende Beobachtung einer elf Tage lang anhaltenden Herabsetzung der Pulsfrequenz in Versuch IX nach einer subcutanen Einzeldosis des Evonymins erklären.

Es liesse sich vielleicht diese Frage lösen, wenn man die per os vergifteten Thiere nach einiger Zeit tödten und untersuchen würde, ob und in welchem Grade man mit dem Extracte der Leber oder Milz bei Fröschen die charakteristische Evonyminwirkung hervorrufen kann. Man könnte auch versuchen, das Evonymin aus diesen Extracten zu isoliren. Eine solche Untersuchung würde bei positivem Ergebnisse von weittragender Bedeutung sein für die Frage von der Zurückhaltung von Giften in der Leber; doch würde eine derartige Untersuchung die Grenzen überschreiten, die ich mir für meine vorliegende Arbeit gesteckt habe.

Es erübrigt noch einer Erscheinung zu erwähnen, die in einem Theile der Vergiftungen zum Vorschein kam, nämlich der Darmentleerungen, welche in den letal verlaufenen Vergiftungsversuchen IV, VI und VIII sich einstellten und der Diarrhoë die in den Versuchen I und XIII eintrat.

In den Versuchen IV, VI und VIII sehen wir dünnbreiige oder flüssige Darmentleerung auf der Höhe der Vergiftung eintreten. Dieses Symptom weist mit dem heftigen Erbrechen, welches wir in den letal verlaufenen Vergiftungen beobachten, auf eine directe Beeinflussung des Darmkanals durch das Evonymin hin. Demgemäss finden wir in den meisten Sectionsprotokollen eine hochgradige Contraction der Darmmuskulatur verzeichnet, die auf eine lebhaft Peristaltik hinweist.

Im Versuche I sehen wir dagegen die Diarrhoë erst eintreten, nachdem das Erbrechen und der Speichelfluss aufgehört hatten, auch die Pulsfrequenz zur Norm zurückgekehrt und das Thier 24 Stunden lang ganz munter war, gehörig frass und überhaupt ganz hergestellt erschien.

Auch im Versuch XIII trat die Diarrhoë nicht am ersten Tage in Erscheinung, wie es bei der Application des Giftes auf die Magendarmschleimhaut zu erwarten wäre, sondern erst am 4. Tage, hielt 7 Tage an, worauf dann die Dejectionen fest wurden.

Wenn man in diesen beiden Fällen nicht etwa andere ursächliche Momente zulässt, so dürfte man vielleicht annehmen, dass Zersetzungsproducte des Evonymins den Kreislauf durch die Darmschleimhaut verlassend, in diesen beiden Fällen in grösserer Menge ausgeschieden wurden und die Schleimhaut direct reizten. Dass das Evonymin selbst bei Katzen die Magendarmschleimhaut nicht afficirt, ersehen wir aus den 3 Versuchen, in denen 7, 20, 23 Miligramm per os eingeführt wurden und nur in dem einen Versuche (XIII) Diarrhoë eintrat, aber zu einer Zeit wo das Gift den Darmkanal längst verlassen haben musste.

Wenn auch aus den obigen zwei Beobachtungen sichere Schlüsse zu ziehen mehr als gewagt wäre, so dürfte doch die Möglichkeit einer Ausscheidung der Zersetzungsproducte des Evonymins durch die Darmschleimhaut nicht ausser Acht zu lassen sein.

Das Erbrechen, das wir als constantes Symptom bei subcutaner Application einer grösseren Evonymingabe beobachten, scheint mir entschieden centralen Ursprungs zu sein, da es bei directer Application weit grösserer Giftmengen auf die Magenschleimhaut ausbleibt.

Versuche über den Einfluss des Evonymins auf den Blutdruck.

Die folgenden fünf Versuche über den Einfluss des Evonymins auf den Blutdruck wurden an vier Katzen und einem Kaninchen angestellt.

Versuch I.

Katze von 2,5 Kilogramm Körpergewicht. Curarisirt.

24./VI. Um 12.18. Injection. von 5 Mgr. Evonymin in schwach alkoholischer Lösung in die Vena jugularis externa.

Der Blutdruck fängt sofort an zu sinken, fällt um 12.20. bis zur Abscisse ab. Herzstillstand.

Die sofort vorgenommene Section ergab: Der linke Ventrikel ad maximum contrahirt, der rechte schlaff, mit Blut gefüllt.

Versuch II.

Kaninchen, curarisirt.

Angabe der Zeit.	Mittl. Druck in Mm. Hg.	Schwan- kungen zwischen	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
7 h. 40 Min. In- jection von 1,2 Miligr.inschwach- alkoholischer Lö- sung in die Vena jugularis.	128	—	—	Bei der Injection floss ein Theil vorbei in das subcutane Zellgewebe.
7 h. 41 Min.	148	—	—	Der Secundenzeiger schreibt nicht.
7 h. 42 Min.	182	—	—	
7 h. 45.	176	—	—	
7 h. 50.	170	—	23	
8 h. 10.	140	—	46	
8. 25. Injection von 1,2 Miligrm. intravenös.	150	—	—	kleine frequente Excur- sionen.
8. 27	—	—	—	rascher Abfall fast bis zur Abscisse; wegen ein- getretener Gerinnung wird der Versuch unter- brochen.

Versuch III.

Katze, curarisirt. Um 7 Uhr künstliche Respiration eingeleitet.

Angabe der Zeit.	Mittl. Druck in Mm. Hg.	Schwankungen zwischen	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
7 h.	138	—	27	
7 h. 1 Min. Injection v. 0,8 Miligramm. intravenös.	—	—	—	
7 h. 2 Min.	182	—	24	
Injection von 0,8 intravenös.	—	—	—	
7 h. 3 Min.	158	180 u. 136	21	
7 h. 5 Min.	204	—	33	
7 h. 6 Min.	130	176 u. 84	—	Grosse unregelmässige Schwankungen.
7 h. 6 Min. 30 Sec.	60	—	—	
7 h. 6 Min. 45 Sec.	36	—	—	Rascher Abfall.
7. 7.	96	—	—	Stillstand des Herzens um 7 h. 8 Min.
7. 8. Herzstillstand.	—	—	—	Section: der linke Ventrikel stark contrahirt, der rechte mit Blut gefüllt.

Versuch IV.

Katze, curarisirt. Künstliche Respiration um 12 Uhr eingeleitet.

Angabe der Zeit.	Mittl. Druck in mm. Hg.	Schwan- kungen zwischen	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
12 h. 5 Min.	142	—	37	
12 h. 10 Min. In- jection von $\frac{1}{4}$ Mgr. intravenös. Schon während der In- jection, die etwa 10 Sec. dauerte, stieg der Druck.	—	—	—	
12 h. 10 Min. 15 Sec.	162	—	—	
12 h. 11 Min.	198	—	36	
12 h. 13 Min.	202	—	30	
12. 15.	176	—	30	
12. 17.	192	—	27	
12. 18.	202	—	28	
12. 19.	174	—	26	
12. 20.	191	222 u. 160	22	
12. 23.	164	—	25	
12. 25.	150	—	28	
12. 30. $\frac{1}{4}$ Mgr. intravenös.	152	—	28	
12. 31.	170	—	25	
12 h. 33 Min.	192	—	31	
12. 34.	150	—	31	} kleine Pulse.
12. 35.	136	—	—	
12. 38.	122	—	33	
12. 40.	142	160 u. 124	—	

Angabe der Zeit.	Mittl. Druck in Mm. Hg.	Schwankungen zwischen	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
12. 41.	165	192 u. 138	32	} Grosse unregelmässige Schwankungen. } Grosse unregelmässige Schwankungen, diastolische Pausen von 2—6 Secunden.
12. 43.	131	—	33	
12. 45.	135	152 u. 118	—	
12. 47.	117	122 u. 112	—	
12. 49.	132	150 u. 114	30	
12. 50.	110	116 u. 106	—	
12. 51.	146	174 u. 118	35	
12. 52. $\frac{1}{4}$ Mgr. intravenös.	134	—	—	
12. 54.	147	154 u. 140	—	
12. 57.	118	138 u. 98	—	
12. 59.	140	174 u. 106	—	
1 h.	91	136 u. 46	—	
1. 1.	113	188 u. 38	—	
1. 3.	95	150 u. 49	—	
1. 4.	—	170 u. 48	—	
1. 5.	Abfall bis z. Abscisse.			Herzstillst. um 1 h. 5 M. Section: Beide Ventrikel mit Blut gefüllt, aus dem linken spritzt das Blut beim Anschneiden im Strahle.

Versuch V.

Katze, curarisirt.

Angabe der Zeit.	Mittl. Druck in Mm. Hg.	Schwan- kungen zwischen	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
12 h. 40 Min.	148	—	—	} Grosse Schwankungen.
12. 42 Injection v. $\frac{1}{2}$ Mgr. intravenös.				
12 h. 42 M. 15 Sec	150	—	—	
12 h. 42 M. 40 Sec.	192	—	—	
12. 43—12. 44.	166	—	—	
12. 45.	194	—	—	
12. 47.	144	—	—	
12. 49.	146	—	—	
12. 50—12. 51.	157	206 u. 108	—	
12. 52.—12. 53	161	208 u. 114	—	
12. 54.	117	126 u. 108	—	
12. 55.	110	116 u. 104	—	
12. 57.	95	98 u. 92	—	
12. 58.	180	—	—	
12. 59.	106	—	—	
1 h.	Abfall bis z. Abscisse.			Herzstillstand um 1 Uhr Section: Beide Ventri- kel mit Blut gefüllt.

Wir ersehen aus den vorstehenden Versuchen, dass das Evonymin den Blutdruck erheblich steigert und zwar schon in Gaben von $\frac{1}{4}$ Miligramm (intravenös). So sehen wir in Versuch II den Blutdruck von 128 auf 182, in Versuch III von 138 auf 204, in Versuch IV von 142 auf 202 und in Versuch V von 148 auf 194 sich erheben. Die Pulsfrequenz ist dabei herabgesetzt.

Diese Blutdrucksteigerung hält, je nach der Dosis, verschieden lange an, darauf tritt Abfall des Blutdruckes unter grossen Schwankungen bei erhöhter Pulsfrequenz und schliesslich Stillstand des Herzens ein.

Was den Sectionsbefund in den letal ausgegangenen Vergiftungen mit dem Evonymin anbetrifft, so finden wir systolische Contraction des linken Ventrikels nur fünfmal verzeichnet, und zwar zweimal bei intravenöser und dreimal bei subcutaner Application des Giftes. Siebenmal dagegen finden wir Schlaffheit und Blutfülle beider Ventrikel. Wovon das Zustandekommen des systolischen Stillstandes des Herzens beim Säugethiere abhängt, unter welchen Bedingungen es eintritt, darüber lassen sich nach meinen Versuchsprotokollen nicht einmal Vermuthungen aufstellen. Ich will nur bemerken, dass in beiden Versuchen, wo die Thiere refracta dosi vergiftet wurden, sich der linke Ventrikel ad maximum contrahirt fand.

Koppe¹⁾ fand bei den Sectionen von mit Digt-
toxin vergifteten Thieren kein einziges Mal den Ven-
trikel contrahirt, während Görz²⁾ diese Erscheinung
bei keiner seiner Sectionen vermisste.

Möglicherweise ist das Zustandekommen des systo-
lischen Stillstandes des Ventrikels abhängig vom Ver-
laufe der Vergiftung, von der Heftigkeit der Krämpfe,
von der Dauer der Dyspnoë etc. Es müsste dies an
einem grösseren Beobachtungsmateriale zu eruiren sein.

Constant fand ich dagegen in allen acuten Ver-
giftungen den Darm stark contrahirt, bis zum Schwunde
des Lumens. Es steht dieser Befund wohl im innig-
sten Zusammenhange mit dem häufigen Erbrechen und
den einige Mal beobachteten Darmentleerungen.

Resume.

Das Ergebniss meiner Untersuchungen über das
Evonymin zusammenfassend komme ich zu folgenden
Schlüssen:

- 1) Das Evonymin ist ein krystallinisches Glycosid.
- 2) Seine Darstellung bietet keine besonderen Schwierigkeiten.

1) a. a. O.

2) a. a. O.

- 3) Es ruft bei Fröschen die charakteristische Digitalinwirkung hervor.
- 4) Es verursacht bei Katzen Herabsetzung der Pulsfrequenz, Verstärkung der Herzaction und Steigerung des Blutdrucks, kurz es wirkt identisch mit dem Digitalin.
- 5) Die Beeinflussung der Herzthätigkeit in der angegebenen Weise durch das Evonymin ist eine sehr langanhaltende bei der Einverleibung einer grossen Einzeldosis per os.
- 6) Das Evonymin beeinflusst weder die psychomotorischen, noch die musculomotorischen Apparate, noch auch die willkürlichen Muskeln.
- 7) Es ist in Wasser, wenn auch schwer, löslich.
- 8) Es eignet sich zur subcutanen Application, da es weder Schwellung noch Entzündung an der Applicationsstelle verursacht.

In Anbetracht dieser Eigenschaften des Evonymins sind therapeutische Versuche mit demselben an Menschen geboten.

Aus einem Versuche, den ich an mir selbst anstellte, habe ich in Erfahrung gebracht, dass 0,03 refracta dosi im Laufe von 48 Stunden genommen, keine Erscheinungen verursachen.

Thesen.

1. Die Tuberculose hat ein Latenzstadium.
2. Bei der Rachendiphtherie soll die Tracheotomie mit darauffolgender antiseptischer Tamponade des Kehlkopfs als Prophylaxe der Larynxdiphtherie frühzeitig ausgeführt werden.
3. Die Aetiologie der meisten Krankheitsprocesse gipfelt in socialen Misständen; es ist daher eine wirksame Prophylaxis nur auf dem Wege socialer Reformen möglich.
4. Digitalis darf als Antipyreticum nicht gebraucht werden.
5. Gegen die acute Urämie sind heisse Bäder mit nachfolgenden feuchtwarmen Einpackungen sehr wirksam.
6. Für den kranken Organismus ist der Alkohol nicht nur als Excitans und Antipyreticum, sondern auch als Nahrungsstoff von Bedeutung.
7. Bei den fungösen Gelenkaffectionen muss die Resection möglichst früh ausgeführt werden.
8. Consultationen mit Homöopathen sind unzulässig.