



Bijdrage tot de algemeene pharmacologie van digitalisachtig werkende stoffen

<https://hdl.handle.net/1874/256940>

No. 192

Med. 17 Oct. 1911

Bijdrage tot de algemeene
Pharmacologie van
Digitalisachtig werkende
stoffen.



Diss.
Utrecht

1911

A. Æ. S. Sluyterman.

Diss. Utrecht 1911

Bijdrage tot de algemeene Pharmacologie /a
* van Digitalisachtig werkende stoffen. *

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, NA
MAGTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
DR. A. A. NIJLAND, HOOGLEERAAR IN DE FACUL-
TEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACUL-
TEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 17 OCTOBER 1911 DES NAMIDDAGS 3 UUR

DOOR

ALBERTUS ÆMILIUS SIJNO SLUYTERMAN

GEBOREN TE WORKUM.



* H. DE VROEDE. — UTRECHT. *

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT



1902 4268

Aan mijne moeder.

Aan het begin van deze dissertatie betuig ik U, Hooggeleerde STRAUB, mijn oprechten dank voor de steun, die ik bij het samenstellen daarvan, van U mocht ondervinden. Het werken in Uw laboratorium en mijn verblijf in Freiburg zullen mij steeds een blijde herinnering zijn.

Hooggeleerde Magnus, Hooggeachte Promotor, wees overtuigd van mijne groote erkentelijkheid voor al hetgeen Gij in deze voor mij gedaan hebt.

Het verheugt mij bij de aanbieding van dit proefschrift de gelegenheid te hebben U, Hooggeleerden en Lectoren der Medische en Philosophische Faculteiten, mijn welgemeenden dank te doen weten voor het onderwijs dat ik van U mocht ontvangen.

U, Doctor FÜHNER, mijn dank voor de vriendschappelijke belangstelling, mij bij mijn arbeid betoond.

Dat deze studie op Duitschen bodem werd gemaakt, was geen reden haar ook in die taal het licht te doen zien; daartoe hebben andere omstandigheden geleid.

Zur allgemeinen Pharmakologie digitalisartig wirkender Substanzen.

Von
Albertus Sluyterman.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

(Mit 19 Textfiguren.)

(Der Redaktion zugegangen am 14. Juli 1911.)

Als Digitaliskörper im weitesten Sinne kann man diejenigen Substanzen bezeichnen, die den Ventrikel des Froschherzens zum sog. systolischen Stillstande bringen.

Diese weitest gehende Definition umfaßt Substanzen, die chemisch ganz heterogen sind — neben den therapeutisch bewährten Glykosiden auch die Saponinglykoside, den basischen Farbstoff Methylviolett und das anorganische Salz Bariumchlorid.

Schon diese chemische Beziehungslosigkeit vieler systolisch wirkender Körper verlangt weitere physiologische Gruppenmerkmale um ein pharmakologisches System aller Digitaliskörper weitesten Sinnes aufstellen zu können.

Der systolische Stillstand ist allen obigen Körpern gemeinsam nur wenn sie unmittelbar am physiologischen Element — der Herzmuskelzelle — zur Wirkung gebracht werden, d. h. am ausgeschnittenen Froschherzen geprüft werden.

Eine Teilung der ganzen Gruppe in zwei Untergruppen resultiert schon, wenn man die Körper von dem mehr praktischen Gesichtspunkte der Resorbierbarkeit ansieht, also das Eintreten oder Ausbleiben des systolischen Stillstandes bei bestehender

Zirkulation und subkutaner Applikation des Giftes verfolgt; denn dann scheiden alle Saponinglykoside inklus. des Digitalinins als praktisch unwirksam aus, während das Methylviolett zwischen beiden, aber näher an der Gruppe der unwirksamen, steht.

Neuerdings hat sich nun herausgestellt, daß der systolische Stillstand ein Digitalismerkmal von bedingter Gültigkeit ist, insofern er von der Konzentration der verwendeten Giftlösung¹⁾ oder von dem Orte der Applikation²⁾ abhängt. Es ist deshalb wünschenswert, auch noch andere pharmakologische Merkmale zur Charakterisierung der Digitaliswirkung heranzuziehen. Von solchen Merkmalen gibt es eine ganze Auswahl, die Blutdrucksteigerung bei intravenöser Injektion sehr grosser Dosen, die relative Widerstandsfähigkeit venöser Herzabschnitte, derzufolge erst der Ventrikel vergiftet wird u. a. m. Besonderes Interesse scheint mir aber das allgemein chemische und das allgemein physiologische Verhalten der Wirkung zu verdienen. Für das erstere ist charakteristisch die geringe Reversibilität der Wirkung sowie deren Abhängigkeit von der Konzentration der Giftlösung (Straub a. a. O.), für das letztere die Herabsetzung der Erregbarkeit des Ventrikelmuskels für künstlichen Reiz, in der die innere Ursache der Rhythmushalbierung liegt.³⁾

Auf Veranlassung von Professor Straub habe ich jene allgemeinchemischen und allgemeinphysiologischen Charakteristika der Digitaliswirkung herausgegriffen und die oben erwähnten Substanzen mit systolischer Wirkung in dieser Richtung untersucht.

I. Abteilung. Allgemein-chemisches Verhalten.

Die Untersuchung von Straub⁴⁾ über den Chemismus der Strophanthinwirkung führten zur Aufstellung eines physiologi-

1) N. Werschinin, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1909, Bd. 60 S. 328. — W. Straub, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 28 S. 400.

2) Jakobj, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1900, Bd. 44 S. 398.

3) Straub, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 45 S. 356 — Brandenburg, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 53.

4) a. a. O.

schen Maßstabes der Wirkungsintensitäten. Ich habe deshalb untersucht, ob und inwieweit sich ein solcher Maßstab auch für die Substanzen meines Themas aufstellen läßt.

Untersucht wurden das Antiarin, Helleborein und Oleandrin als lösliche Glykoside. Letzteres ist allerdings sehr wenig löslich. Digitoxin konnte leider nicht untersucht werden, da es in Ringer unlöslich ist und verdünnt alkoholische Lösungen am isolierten Herzen undiskutierbare Resultate geben¹⁾. An Stelle des Digitoxins verwandte ich den Infus der Folia Digitalis, wobei ich noch die Sonderabsicht verfolgte, festzustellen, ob sich die Methode, nach Straub am ausgeschnittenen mit nur wenig Volum einer Füllflüssigkeit gespeisten Herzen zu arbeiten, auch für den Infus, also ein Gemenge von zum Teil unbekanntem Substanzen, verwenden läßt²⁾.

Schließlich wurden noch das Chlorbarium und das Methylviolett untersucht.

A. Antiarin.

1. Maßstab.

Über die Methodik, die ich befolgte, ist im Hinblick auf die Publikation Straubs nichts Besonderes mehr zu erwähnen. Da bei lange dauernden Versuchen, besonders solchen, die zu einem diastolischen Stillstande führen, die Atrioventrikularklappe manchmal insuffizient wird, habe ich in sehr vielen Versuchen die Hohlvenen ligiert. Versuchstiere waren stets ungarische Esculenten. Zunächst wurde die Beziehung zwischen Konzentration und Intensität der Wirkung ermittelt, d. h. ein Maßstab festgestellt.

Ich bespreche die Resultate an der Hand der Kurven.

1) Trendelenburg, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1909, Bd. 61, auch Pohl, Therapeutische Monatshefte 1909, Bd. 23.

2) A priori kann man darüber gar keine Meinung haben, denn ein ausgeschnittenes Froschherz, das von nur wenigen ccm Flüssigkeit gespeist wird, ist ein außerordentlich empfindliches Präparat, das auf die unscheinbarsten Milieuänderungen in der merkwürdigsten Weise antworten kann, wie jeder weiß, der z. B. mit falschen Ringerlösungen an einem derartigen Präparat gearbeitet hat.

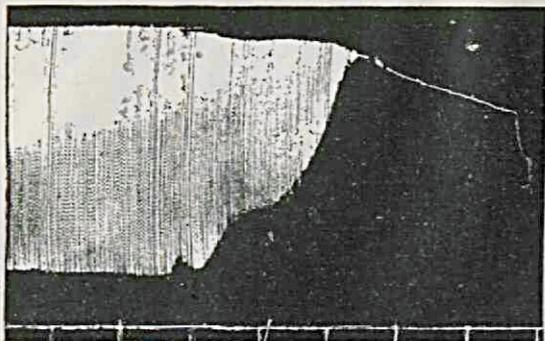


Fig. 1.

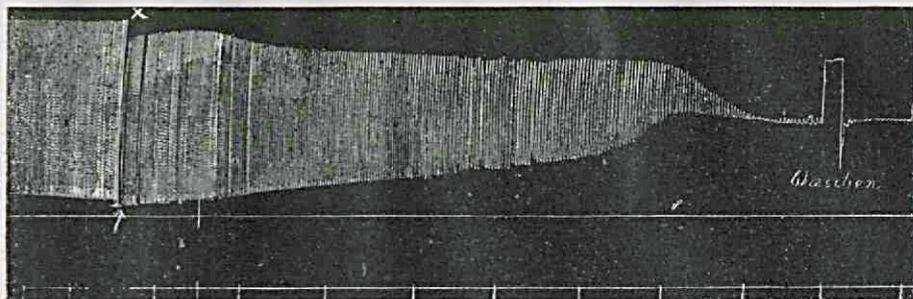


Fig. 2.

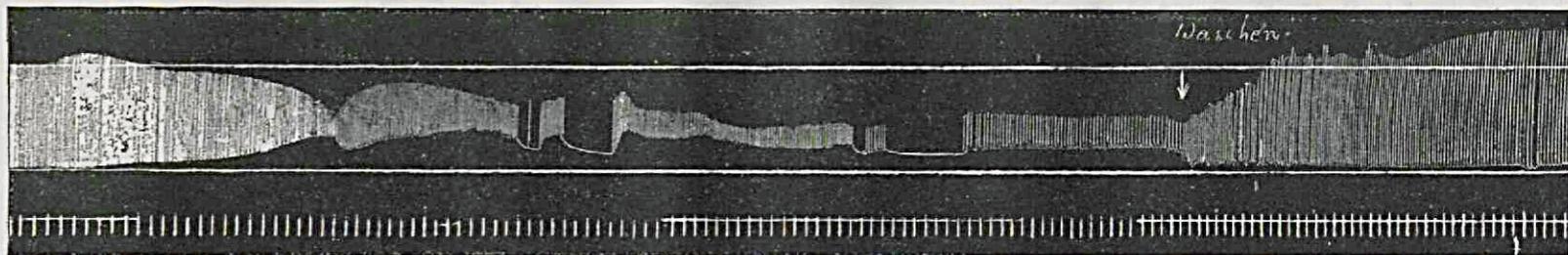


Fig. 3.

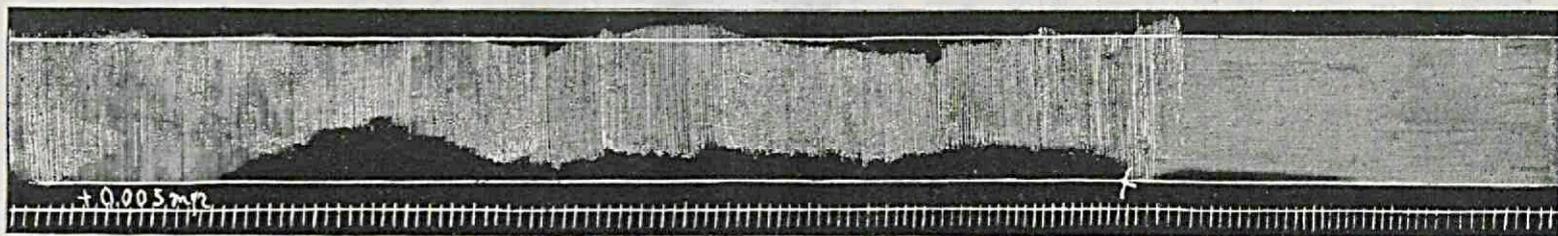


Fig. 4.

Fig. 1. Wirkung von 0,1 mg in 1 ccm Ringerlösung. Rascher maximaler systolischer Stillstand, durch Auswaschen nicht mehr zu beheben. Froschgewicht 75 g.

Fig. 2. Wirkung von 0,05 mg. Nach baldiger Halbierung Stillstand in Mittelstellung, gleichfalls irreversibel. Froschgewicht 79 g.

Fig. 3. Wirkung von 0,01 mg. Regelmäßige Halbierung, geringe systolische Wirkung, abgeschwächte Tätigkeit in Gruppen durch Waschen zu einem gegen die Norm stark verlangsamten Rhythmus zu beleben. Froschgewicht 59 g.

Fig. 4. Wirkung von 0,005 mg. Kaum systolische Wirkung, nur Arrhythmus ohne Abschwächung der Hubhöhen, nach Waschen vollständige Erholung zum alten Rhythmus.

2. Aufbrauchversuch.

Der Wirkungsgrad der Fig. 3 läßt sich mit der Füllung, die ein erstes Herz zum möglichen Maximum vergiftet hat, an einem zweiten frischen noch einmal erzielen, erst vom dritten Herzen ab tritt merkbliche Abschwächung ein, die etwa beim vierten den Wirkungsgrad der Fig. 4 erreicht. Es gelten also für Antiarin dieselben allgemeinen Wirkungsbedingungen wie für Strophanthin¹⁾.

B. Helleborein.

Für Helleborein (Präparat Böhringer) läßt sich gleichfalls eine Wirksamkeitsskala ermitteln, deren detaillierte Mitteilung mir aber ohne Interesse zu sein scheint. Aufbrauchversuche habe ich mit diesem Glykosid nicht angestellt.

C. Der Digitalisinfus.

Die Meßbarkeit des Infuses auf spezifische Wirksamkeit bietet praktisches Interesse, ich gehe deshalb etwas ausführlicher auf dieses Kapitel ein.

1,0 g Folia Digitalis titrata von Cäsar und Loretz mit einem Valor 4 nach Focke werden mit 100 ccm Ringerlösung

1) Straub a. a. O.

5 Minuten lange bei Siedetemperatur erhalten, sodann vom Feuer entfernt, 30 Minuten lange stehen gelassen und dann durch Papier filtriert. Diese Behandlungsart ist eine intensive; ich habe sie mit Absicht so gewählt, denn ich wollte feststellen, ob überhaupt mit dem isolierten Herzen Infuse gemessen werden können, nicht aber eine Meßmethode selbst ausarbeiten. Für meinen Zweck mußte ich die ungünstigen Momente des galenischen Präparates maximal halten; diese sind die unbekanntes Beimengungen, wie Farbstoffe, Gerbstoffe, deren Art und Menge außerhalb jeder Diskussion stehen. Daher die intensive Erschöpfung der Droge. Diese unbekanntes Beimengungen sind denn auch der schwache Punkt der Messung mit dem isolierten Herzen. Läßt sich trotz ihrer ein sicherer Maßstab mit erschöpfenden Infusen gewinnen, so ist a fortiori zu erwarten, daß die pharmakopoeegerechte, mäsigere Infundierung genügend sicher zu titrieren sein wird. Bei der von Focke geübten Methode der subkutanen Applikation des Infuses wird im strömenden Blute und damit im Herzen wohl kaum jene Konzentration der unbekanntes Beistoffe des Infuses herrschen, die man in das isolierte Organ einbringen muß. Nur eine Beimengung des Infuses habe ich entfernt, nämlich die freie Säure, die die Azidität aller Infuse bedingt. Die Infuse wurden durch Soda lackmusneutral gemacht; die Azidität mußte vermieden werden, denn diese ertragen isolierte Herzen am allerwenigsten. Ich bin mir aber wohl bewußt, daß durch die Neutralisierung mit Soda eine neue »Unnatürlichkeit« in meine Versuche hereingebracht werden kann, nämlich eine Kalkverarmung der zur Infundierung benutzten Ringerlösung. Physiologisch kann das eine Verminderung des Tonus des mit einer derartigen Ringerlösung gespeisten Ventrikels bedeuten. Diese unvermeidliche Schädigung wird um so mehr zurücktreten, je stärker der primäre Infus zur Erzielung der physiologischen Maximalwirkung am Herzen verdünnt werden muß.

Versuche.

Fig. 5. 1,0 ccm des Infuses — entsprechend 0,010 g Folia titrata mit 1,0 ccm normalen Ringers aufs doppelte Volum ge-

bracht (Kalkersatz) bewirken unter schwacher systolischer Wirkung, die durch die Halbierung wieder gelöst wird, einen Stillstand, der auch durch intensives Waschen nicht wieder behoben werden kann — also maximale Wirkung. Frosch von 64 g Gewicht.

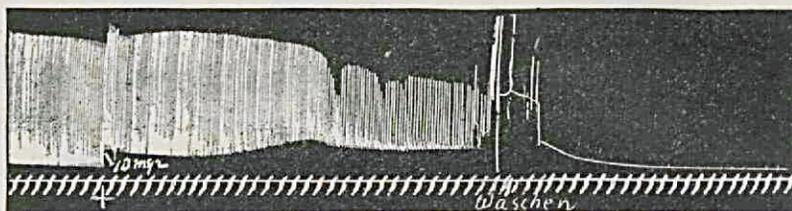


Fig. 5.

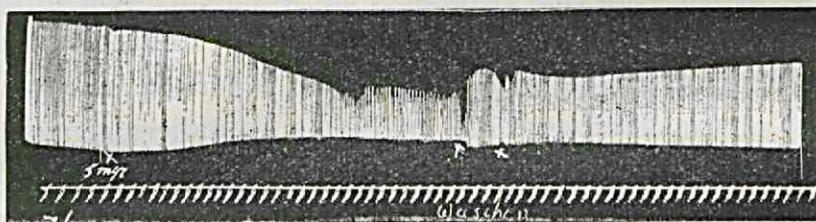


Fig. 6.

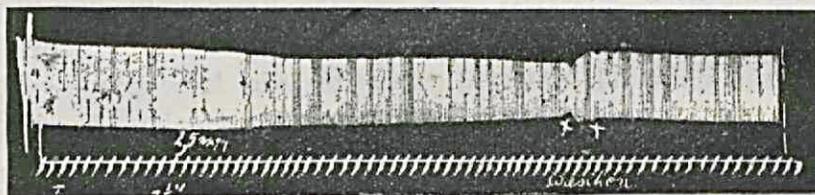


Fig. 7.

Fig. 6. Die Hälfte dieser Dosis, d. h. 0,5 ccm Infus mit mit 1,5 ccm Ringer auf 2 ccm Volum gebracht, also 0,005 g Folia, machen starke Abschwächung der Hubhöhen und eine unvollständige Halbierung, beim Wechsel des Inhalts gegen normalen Ringer tritt sofort normaler Rhythmus und kontinuierliche Zunahme der Hubhöhen ein, die zur völligen Erreichung des Normalzustandes tendiert. Froschgewicht 64 g.

Fig. 7. Die Hälfte der vorigen Dosis, d. h. 0,25 Infus, entsprechend 0,0025 g Folia, mit 1,75 ccm Ringer auf 2,0 ccm Volum gebracht. Keine Änderung der Frequenz, nur sehr allmähliche Abnahme der Hubhöhen, die eigentlich erst beim

Wechsel des Inhalts gegen normalen Ringer zur Geltung kommt. Frosch von 62 g Gewicht.

Die Wirkung Fig. 5 ist ebenso sicher Maximum wie die von Fig. 7. Minimum. Ein Maßstab läßt sich also prinzipiell mit Infus wohl aufstellen.

Das Auffallende dieser Kurven ist der Mangel ausgesprochener systolischer Wirkung, selbst bei der maximal, weil tödlich wirksamen Infusmenge. Das ist eine Ausnahme gegenüber den Versuchen mit reinen Glykosiden, die möglicherweise in der Jahreszeit, d. h. im Zustande der Versuchstiere ihre Erklärung findet. Die Versuche der Fig. 5—7 sind in der schlechtesten Jahreszeit der Frösche, im März, angestellt. Sonst ergaben sich aber alle Charakteristika der Wirkung reiner Substanzen bei der gleichen Versuchsanordnung; gegenüber diesen scheint die ja ohnehin nur an größere Giftkonzentrationen geknüpfte systolische Wirkung an Spezifität zurückzutreten, während dem Grade der Reversibilität erhöhte Bedeutung zukommen dürfte.

Unter solchen Umständen sind dann miteinander vergleichbar die Grenzdosen der irreversiblen Stillstände, unbekümmert um deren systolische oder diastolische Erscheinungsform. Man wird also äquivalent setzen die Wirkung Fig. 5 meines Infuses mit der Wirkung von ca. 0,05 mg Antiarin (s. o. Fig. 2 S. 115) oder 0,01 mg Strophanthin¹⁾ in Übereinstimmung mit dem Vorschlag Schmiedebergs²⁾ der den Gehalt des Infuses an wirksamen Bestandteilen auf eine reine Substanz eingestellt haben will.

Besonderheiten.

In den Fig. 8, 9 und 10 teile ich Versuche mit, die von 5. bis 7. Dezember mit der Infusdosis 0,005 g Folia = Fig. 6 angestellt wurden. Auf den ersten Eindruck hin erscheinen diese Bilder grundverschieden gegen die Fig. 6, mit der sie sich eigentlich decken sollten. Das ändert sich indessen, wenn man von der systolischen Wirkung absieht, dann bleibt für alle vier Fälle ein Vergiftungsgrad, der unter Halbierung, Abschwächung

1) Straub a. a. O.

2) Schmiedeberg, Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 1910, S. 62.

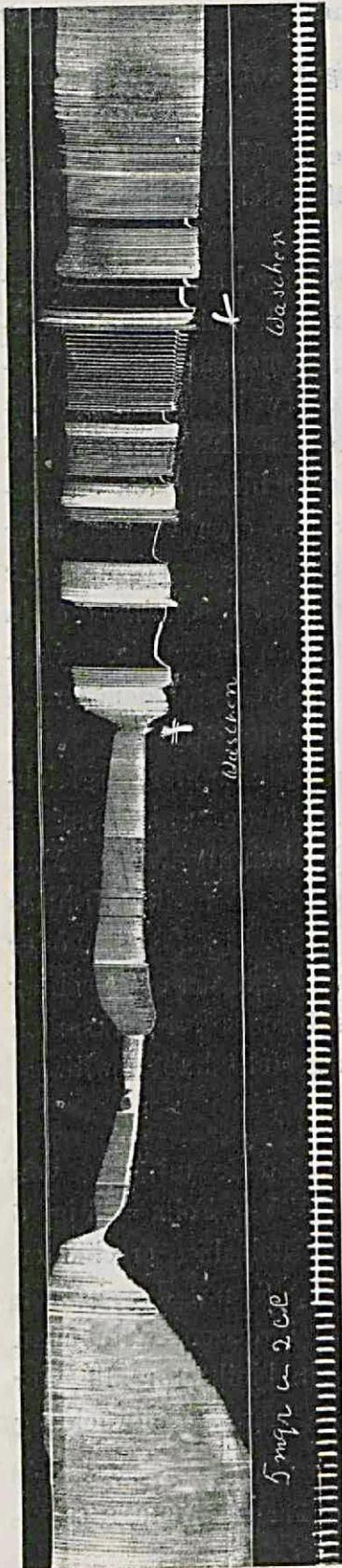


Fig. 8.

der Hubhöhen einhergeht und durch Waschen behoben werden kann. Als Unterschied bleibt zugunsten der stärkeren Wirkung in Fig. 8, 9, 10 nur der Umstand, dafs hier erst mehrmaliges Waschen das erreicht, was in Fig. 6 durch einmaliges erzielt wird. Ignoriert man also die systolische Wirkung und legt das Hauptgewicht auf die Reversibilität, so sind tatsächlich die Wirkungsintensitäten der Fig. 8 bis 10 einerseits und 6 anderseits von gleicher Gröfsenordnung. Zur geringeren Bewertung der systolischen Wirkung und stärkeren des Reversibilitätsgrades scheint mir aber alle Veranlassung vorzuliegen; denn die systolische Wirkung ist eine mit dem eigentlichen Vergiftungsvorgange weit loser zusammenhängende physiologische Reaktion als die Umkehrung des chemischen Grundvorgangs durch den physikalischen Eingriff des Waschens.

Es ist immerhin auffallend, dafs ein und dieselbe Infuskonzentration im März nicht mehr systolisch wirkt. Die Erklärung mufs bei den Versuchstieren liegen, die ja zu Ende ihrer Winterschlafsaion erschöpft sein müssen. Die (s. o.) kalkarme Ringerlösung des Infuses wird im Verein mit einem vielleicht gleichfalls kalkarmen Herzmuskel der Entwicklung tonischer Zustände sicher hinderlich sein.

Versuche mit altem Infus.

Bekanntlich sind die Digitalisinfuse nicht haltbar, solange sie ihre natürliche saure Reaktion haben. Jul. Löwy¹⁾ fand im Pohlischen Laboratorium eine in kürzester Zeit verlaufende

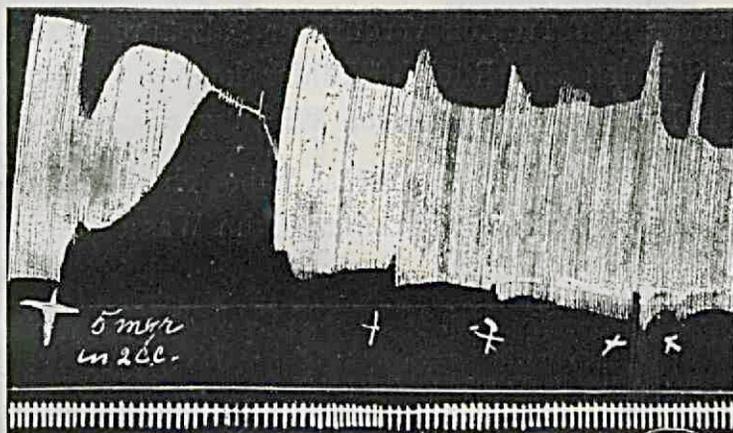


Fig. 9

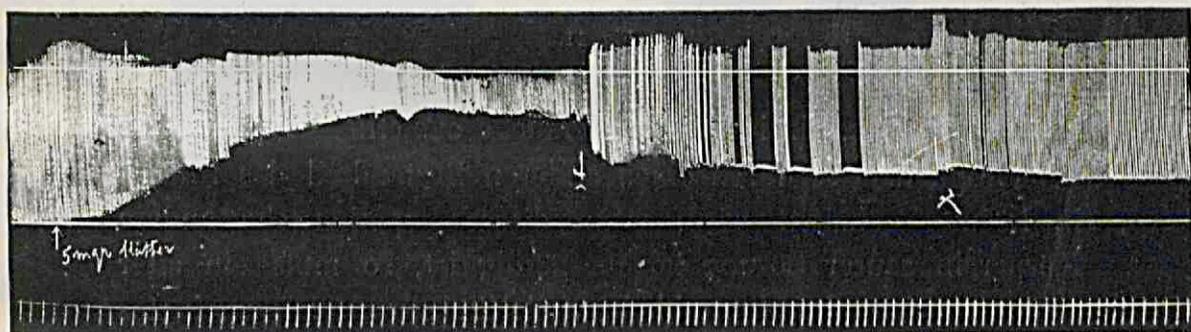


Fig. 10.

Wirksamkeitseinbuße, wenn er am Herzen in situ bei subkutaner Applikation prüfte. Ich habe den gleichen Vorgang messend verfolgt und dabei zu ermitteln versucht, wie weit man durch absichtliche chemische Mißhandlung die Zerstörung der wirksamen Glykoside treiben kann.

Zu diesem Zwecke wurde der oben beschriebene Infus im sauren Zustande einen Monat lang im Thermostaten bei 38°

1) J. Loewy, Wiener klinische Wochenschr. 1906, Bd. 19 Nr. 39.

aufbewahrt. Nach dieser Zeit war die Wirksamkeit, die im normalen Zustande der Fig. 5 S. 118 entsprach, so herabgesetzt wie sie Fig. 11 zeigt, also auf einen Wert, der etwa zwischen der Hälfte und einem Viertel des Normalwertes liegt. Damit ist aber auch das Maximum erreicht, denn als ich dasselbe Infus, mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure deutlich angesäuert, 2 Stunden am Rückflusskühler kochte, erhielt ich am messenden Herzen genau dieselbe Wirkung wie vorher.

Die maximal entwerteten Infuse habe ich noch zu anderem benutzt. Das Digitoxin ist bekanntlich im Wasser nicht löslich;

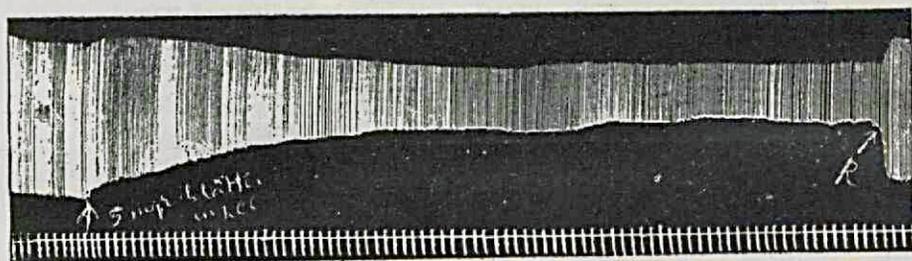


Fig. 11.

es war zur Zeit, als ich meine Versuche anstellte, die Annahme berechtigt, daß es durch einen anderen Bestandteil des Infuses in Lösung gehalten wird; wenn dieser hypothetische andere Körper in saurer Lösung kochbeständig ist, so muß ein alter abgeschwächter Infus merklich, vielleicht sogar viel zugefügtes reines Digitoxin lösen können. Das wollte ich durch Messung ermitteln. Zu diesem Zwecke wurde der neutralisierte Infus, der den Versuch Fig. 11 geliefert hatte, im Achatmörser mit Digitoxin krist. purissimum von Merk — einem sehr reinen Präparate — intensiv verrieben, filtriert und am Herzen geprüft. Die Wirkung war tatsächlich intensiver geworden, wie Fig. 12 zeigt, die fast systolischen Stillstand und nur unvollständige Erholung nach Waschen zeigt. Indessen ist das im Verhältnis zum großen Überschuss des verwandten Digitoxins — etwa 30 mg — doch nur eine sehr geringe Reaktivierung. Außerdem ist sie aber auch nicht durch einen spezifischen lösenden Körper

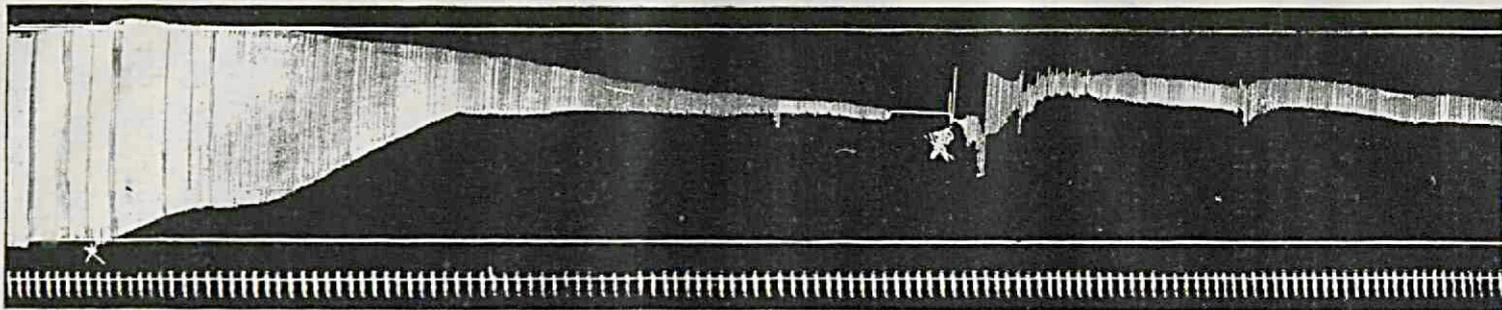


Fig. 12.
Altes Infus aus Fig. 11 nach Verreiben mit einem Überschufs von Digitoxin krist. Merck.

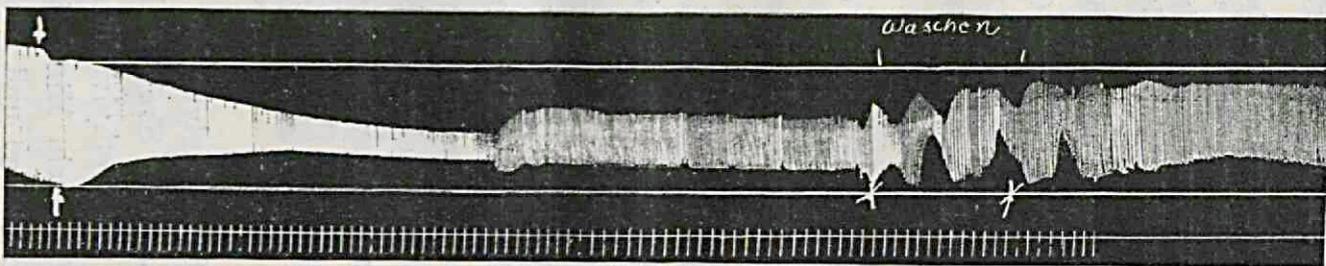


Fig. 13.
Ringerlösung mit Digitoxin gesättigt.

bedingt, denn gewöhnliche Ringerlösung löst bei analoger Behandlung mit Digitoxin eine Menge von diesem, die etwa den gleichen Wirkungsgrad hat, wie die durch den Infus hergestellte. (Vergl. Fig. 12 mit 13 S. 123.)

Anm. Der Vergleich der beiden Kurven zeigt auch, wie das Bild einer typischen Digitaliswirkung mit reiner Substanz durch die nichtspezifischen Infusbeimengungen entstellt wird und wie als sicheres Kriterium nur die Abnahme der Hubhöhen und der Reversibilitätsgrad bleibt.

Die Frage nach dem Modus der Lösung des Digitoxins im Infus ist inzwischen von Gottlieb¹⁾ in ganz andere Richtung geklärt worden, der angibt, daß das Glykosid als lösliches Tannoid in der Pflanze enthalten ist.

Oleandrin.

Dieses von der Firma Böhlinger überlassene Glykosid ist in Wasser so wenig löslich, daß es an größeren Warmblütern wirkungslos ist. Die Löslichkeit in alkalischem Ringer ist indessen gut genug, um am isolierten Herzen maximal zu wirken. Quantitativ habe ich die Löslichkeit nicht bestimmt.

Die Wirkungerscheinungen sind ganz wie bei Strophanthin, so daß ich von der Mitteilung von Figuren absehe. Der Reversibilitätsgrad ist dadurch bestimmt, daß die tödliche Grenzkonzentration bei vierfacher Verdünnung bis zur nahezu völligen Erholung durch Auswaschen reversibel wird.

Saponin-Digitonin.

Die Saponinglykoside sind inkonstant in ihrer Wirkung, so daß sich eine Skala nicht aufstellen läßt. Die Wirkungsart steht der des Methylvioletts (S. u.) nahe, indem mit zunehmender Vergiftung ein Mittelstillstand, unter Verkürzung der Einzelkurven von unten und oben stattfindet.

1) R. Gottlieb und Tambach, Münch. med. Wochenschr. 1911, Bd. 58 S. 10.

Methylviolett.

Dieser Farbstoff ist nach Fühners Untersuchungen¹⁾ insoferne von digitalisartiger Wirkung, als er auch bei subkutaner Applikation den Ventrikel systolisch zum Stillstand bringt.

Dies zeigen auch meine messenden Versuche.

Die Vergiftung des ausgeschnittenen Herzens mit dem gefärbten Gifte hat einen besonderen Vorzug und Reiz darin, daß man das mögliche und jeweilige Maximum der Giftaufnahme sieht, denn in dem Maße als die Wirkung fortschreitet, verblasst die Giftlösung und färbt sich das Herz, und man kann wirksame Giftlösungen während des Vergiftungsvorganges sich zur wasserklaren Flüssigkeit entfärben sehen, während das Herz sich dabei intensiv färbt. Eine maximale Vergiftung liegt mit aller Sicherheit auch bez. der rein chemischen Begleiterscheinungen dann vor, wenn die Lösung beim Herztode noch Farbstoff enthält.

Eine solche Maximumwirkung ist durch Fig. 14 repräsentiert bei der 0,001 g Methylviolett im System war. Sie ist nicht

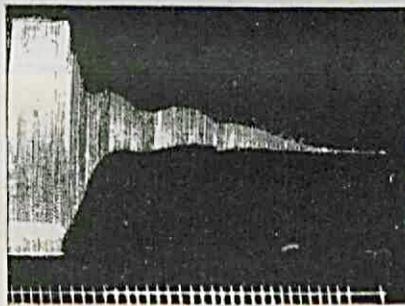


Fig. 14.

intensiver als die von 0,0004 g Fig. 15 und lehrt, daß es sich dabei eigentlich doch nicht um einen reinen systolischen Stillstand im Sinne echter Digitalisglykoside handelt, sondern um einen Mittelstillstand, der im gleichen Grade und gleichzeitig diastolisch ist, denn die Hubhöhen nehmen vom Momente der Vergiftung an gleichmäßig nach oben und unten ab. Bei submaximalen Vergiftungsintensitäten, bei denen also der Herzinhalt

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1908, Bd. 59 S. 164.

entfärbt ist, (Fig. 16) überwiegt der diastolische Anteil der Schädigung.

Die Reversibilität des Vorganges ist eine sehr geringe, nur bei ganz geringen Vergiftungsgraden konnte durch Waschen eine merkliche Besserung erzielt werden. Das deckt sich wieder

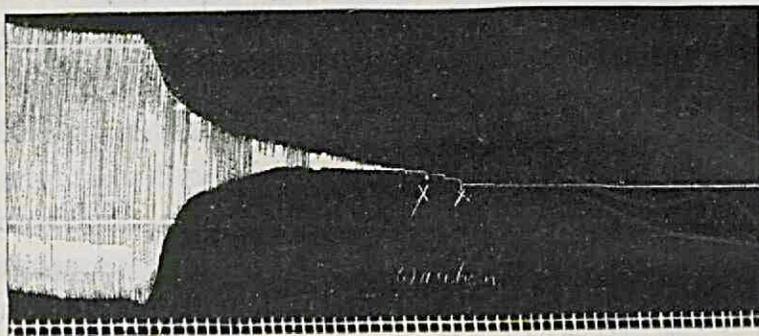


Fig. 15.

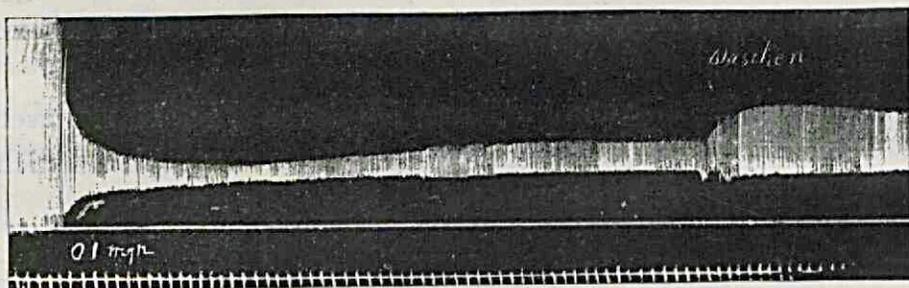


Fig. 16.

mit der Beobachtung, denn die Waschwässer sind nicht merklich gefärbt. Das Herz ist sehr »echt« gefärbt, und sichtbare Mengen des giftigen Farbstoffes sind eigentlich erst durch Alkohol auszuwaschen.

Anm. Die hier zu tage tretende Beziehung zwischen Färbung und einer Digitaliswirkung verspricht Aufklärung in der allgemeinen Toxikologie der Digitaliswirkung, der gelegentlich nachgegangen werden soll.

Chlorbarium.

Das Maximum von Wirkung ist bei meiner Anordnung etwa von 0,1 mg Bariumchlorid (Fig. 17) zu erreichen. Bei der engen Verzeichnung der Kurve verschwinden die Einzelheiten; sie bestehen aber darin, dafs fast mit der Geschwindigkeit einer

Ionenreaktion der normale Rhythmus mit Mittelstellung des Ventrikels in den Halbrhythmus übergeht; dadurch vergrößern sich nach bekannten Gesetzen die Hubhöhen wieder, wodurch in der Fig. 17 das Bild der Einschnürung entsteht. Nach kurzer Zeit führt aber auch dieser Halbrhythmus zu einem Stillstand

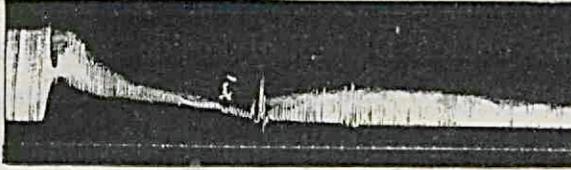


Fig. 17.

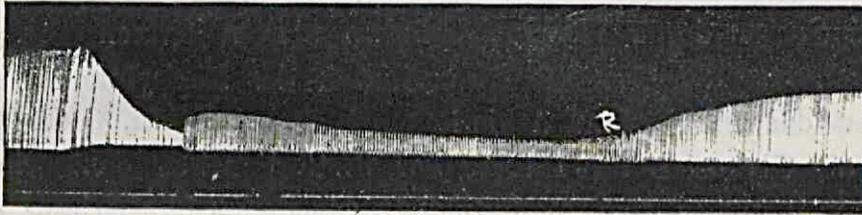


Fig. 18.



Fig. 19.

des Ventrikels, während dessen der Vorhof meist noch rhythmisch schlägt. Die Wirkung ist prinzipiell reversibel. Eine Wirkung geringeren Grades gibt (Fig. 18) 0,033 mg mit langsamerem, zeitlichem Verlauf und völliger Reversibilität, während die unterste Grenze etwa bei 0,01 mg liegt. (Fig. 19.)

Chlorbarium hat also alle Wirkungscharaktere der Digitaliskörper, Spezifität, Halbrhythmus, Reversibilität wie auch systolische Wirkung; letztere allerdings ist vergleichsweise wenig ausgeprägt.

Resultate des ersten Teiles der Untersuchung.

Eine Skala der Wirksamkeit verschiedener Verdünnungsgrade läßt sich für Antiarin, Digitalisinfus und Chlorbarium gut aufstellen, nicht aber für Saponinglykoside (Digitonin), Methylviolett, unsicher für Helleborein. An absoluter Wirksamkeit stehen die echten Digitalisglykoside zusammen mit dem Methylviolett an erster Stelle, an letzter das Chlorbarium.

Auch über den Reversibilitätsgrad bekommt man aus den Versuchen Aufschluß. Als Maß der Reversibilität kann der Konzentrationsunterschied gelten zwischen derjenigen Lösung, die eben noch unrettbar tödlich wirkt, und jener (verdünnteren), deren Folgen durch Waschen behoben werden können. So gemessen, hat die geringste Reversibilität das Methylviolett, die größte das Chlorbarium, Antiarin (auch Strophanthin, Oleandrin und die Glykoside des Infuses der Blätter) stehen dazwischen, aber weit näher dem Methylviolett wie dem Chlorbarium; die Reversibilität der Saponine ist jedenfalls eine geringere wie die des Antiarins.

Der Reversibilitätsgrad ist ein Faktor von praktischer Bedeutung. Eine große Reversibilität (Chlorbarium) wird therapeutisch keine Wirkung von langer Dauer erzielen lassen; als Medikament wird das Chlorbarium vielleicht höchstens imstande sein, den *circulus vitiosus* der Kompensationsstörung zu sprengen¹⁾. Zur nachhaltigeren Heilwirkung sind die Glykoside mit höherem, nicht maximalem aber wahrscheinlich optimalem Reversibilitätsgrade befähigt, die ja als die bewährten Medikamente bekannt sind (Antiarin²⁾, Oleandrin³⁾, Digitalis).

1) Über Therapie mit Chlorbarium siehe bes. die Monographie von H. Schedel. Stuttgart 1903, Enke.

2) Antiarin wird allerdings praktisch nicht verwendet, das hat aber seinen Grund nur darin, daß die Substanz nicht im Handel ist.

3) Bei Oleandrin reicht die geringe Wasserlöslichkeit nicht aus zur praktischen Verwendbarkeit, gegen die sonst pharmakologisch kaum etwas einzuwenden wäre.

2. Abteilung. Verhalten der refraktären Phase des Ventrikels bei den systolisch wirkenden Herzgiften.

Die echte Digitaliswirkung hat bekanntlich keinen unmittelbaren Einfluß auf den Rhythmus des Herzschlags. Wie man am Herzen in situ bei natürlichem Kreislauf beobachten kann, pulsieren am Frosch noch lange nach dem systolischen Ventrikeltode Sinus und Hohlvenen im Rhythmus des Normalzustandes; da diese Pulsationen aber das Signal zustandegekommener Herzreize sind, ist deren Frequenz eben durch Digitalisvergiftung nicht beeinflussbar. Digitalisempfindlich in physiologisch einflußreichem Grade sind besonders die dynamischen Erfolgsorgane, in erster Linie der Ventrikelmuskel, und zwar u. a. darin, daß seine Reizbarkeit abnimmt. Daraus folgt mittelbar eine Frequenzverminderung, die einem Sprung auf die Hälfte gleichkommen muß und bekanntlich auch gleichkommt¹⁾. Da diese Gesetze der Reizbarkeit des Ventrikelmuskels unter Digitaliswirkung m. W. bisher nur für Antiarin und Digitalisblätteryglykoside genauer untersucht worden sind, habe ich sie auf alle jene Körper ausgedehnt, die systolischen Stillstand bewirken können.

Über die spezielle Versuchsanordnung brauche ich nichts Weiteres zu sagen, sie ist durch die bekannten Untersuchungen Engelmanns und deren spezielle Verwendung durch Straub gegeben. Soweit es sich um echte Digitaliskörper handelte, hatte ich auch keine Schwierigkeiten; diese stellten sich erst bei jenen Körpern ein, die den Rhythmus unmittelbar alterieren u. z. verlangsamen. Diese Verlangsamung ist meist geringgradig, um Bruchteile eines natürlichen Intervalles. Solange sie sich nur auf wenige Zehntel dieses beschränkte, konnte sie vernachlässigt werden, wenn sie aber größer wird, ist eine gefundene Verlängerung der Refraktärphase nicht mehr beweisend. Um große Differenzen zu bekommen habe ich immer mit solchen Extrareizen operiert, die bei möglicher Schwäche in Gipfelferne der natürlichen Zuckung wirksam sind, d. h. mit

1) S. darüber Straub, a. a. O.

Schwellenwerten. Die gefundenen Änderungen der refraktären Periode haben natürlich nur Relativitätswert.

In der Darstellung der Resultate bedeutet F die Frequenz, gemessen als Länge der Kurvenabszisse vom Beginn der einen Ventrikelsystole bis zu dem der nächsten in Millimeter ausgedrückt. Auf die ja sinngemäfsere Umrechnung in Sekunden, habe ich verzichtet, da die ganze Untersuchung mit einer Trommelgeschwindigkeit angestellt ist. R ist die Reizgröfse im cm-Rollenabstand des verwendeten Induktoriums. $R. P.$ die — in meinem Falle relative — refraktäre Phase, wiederum gemessen in Millimetern Abszissenlänge.

Bei Giften, die den systolischen Stillstand nach einem Stadium des Halbrhythmus herbeiführen, habe ich getrachtet, möglichst im Halbrhythmusstadium die Messung auszuführen.

I. Strophanthin-Böhringer.

Normal $F = 16,5$ mm $R = 80$ mm $R. P. 10,8$ mm
0,005 mg

Strophanthin $F = 33,0$ » $R = 80$ » $R. P. 21,2$ »
(Halbiert)

Zum Vergleich wurde die Messung in einem Versuch mit dem Herzen in situ nach subkutaner Giftapplikation ausgeführt:

Normal $F = 18,0$ mm $R = ?$ $R. P. = 8,0$ mm
Strophanthin $F = 35,0$ » $R. P. = 16,2$ »
(Halbiert)

Resultat: Strophanthin verhält sich also genau so typisch wie Antiarin in den Versuchen Straub's, oder das Digitalin in denen Brandenburgs¹⁾.

2. Helleborein (Böhringer).

Helleborein ist auch am isolierten Herzen ein schwach wirksames Gift, 3,3 mg geben nach 6 Min. Halbierung, nach 13 Min. Stillstand in Mittelstellung. Reversibel.

1) Brandenburg, Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 53.

a) Normal $F = 16,5$ mm $R = 50$ mm $R.P.$ 11,0 mm
 10,0 mg Helleborein $F = 37,0$ » $R = 50$ » $R.P.$ 23,2 »
 (Halbiert)

b) Normal $F = 24,0$ » $R = 60$ » $R.P.$ 11,3 »
 1,0 mg Helleborein $F = 24,0$ » $R = 60$ » $R.P.$ 18,0 »

Resultat: Auch das Helleborein verhält sich wie Antiarin und Strophanthin. Die refraktäre Phase ist schon im Stadium des noch nicht veränderten Rhythmus verlängert.

3. Oleandrin.

Es wurde ein von Böhringer zur Verfügung gestelltes Präparat benutzt. Oleandrin ist in Wasser wenig löslich (s. o.). Für die Arbeit am ausgeschnittenen Herzen genügt die Löslichkeit in Ringerlösung, die weit besser als die in Wasser ist, so daß mit Oleandrin-Ringerlösungen sogar bei subkutaner Applikation an kleinen Fröschen noch Halbierung erzielt wird.

a) Normal $F = 15,5$ mm $R = 50$ mm $R.P.$ 11,6
 Oleandrin $F = 31,0$ » $R = 50$ » $R.P.$ 21,1
 (Halbiert)

b) Normal $F = 15,5$ mm $R = 50$ mm $R.P.$ 10,6
 Oleandrin $F = 16,0$ » $R = 50$ » $R.P.$ 14,0
 (Norm. Rhythm.)

c) bei subkutaner Applikation:

Normal $F = 14,5$ mm $R.P.$ 10,0
 Oleandrin $F = 29,5$ » $R.P.$ 26,2
 (Halbiert)

Resultat: Oleandrin wie die bisherigen Glykoside.

4. Saponin.

Saponin (purissimum, albissimum Merck) hat die Eigenheit, daß sich durch Dösierung eine bestimmte oder gewollte Intensität der Wirkung nicht regelmäsig erreichen läßt. Weiterhin tritt niemals Halbrhythmus ein; zur Erklärung letzterer Erscheinung nehme ich an, daß die Substanz auf alle Herzabschnitte gleichzeitig und in gleicher Intensität wirkt.

a) Normal	$F = 15,5$ mm	$R = 55$ mm	R. P. 9,2
8 Min. nach 0,01 Saponin	$F = 16,0$ »		R. P. 11,6
12 Min. nach abermals			
0,02 mg Saponin	$F = 16,0$ »		R. P. 10,2
b) Normal	$F = 16,0$ mm	$R. 50$ mm	R. P. 10,1
Nach 0,03 mg Saponin	$F = 18,0$ »		R. P. 7,5

ebenso war in drei weiteren Versuchen die refraktäre Phase nie verlängert. Warum sie im Falle b sogar verkürzt war, habe ich nicht weiter untersucht. Wie Saponin verhält sich auch das Digitonin aus dem Digitalissamen, das ja auch chemisch ganz den Saponincharakter hat. Mitteilung der Messungen erübrigt sich. Das Präparat war von Prof. Kiliani freundlichst überlassen.

Methylviolett.

Die systolische Wirkung auch beim möglichen Maximum (3,0) ist im besten Falle ein Mittelstillstand, Halbierung tritt nie ein.

a) Normal	$F = 16,0$ mm	$R = 60$ mm	R. P. 8,2
5 Min. nach 0,1 mg K. V.	$F = 15,0$ »	$R = 60$ »	R. P. 11,2
b) Normal	$F = 18,5$ mm	$R = 40$ mm	R. P. 11,5
wie bei a)	$F = 20,0$ »	$R = 40$ »	R. P. 11,8

gleichsinnig die weiteren Versuche. Methylviolett verhält sich also auch hinsichtlich der refraktären Phase wie Saponin und Digitonin, d. h. sie ist nicht verlängert.

Bariumchlorid.

Chlorbarium gibt am ausgeschnittenen Herzen die Halbierung nach Digitalisart nicht mit der gleichen Sicherheit wie die echten Digitalisglykoside, wohl weil dieses anorganische Salz mit großer Geschwindigkeit das ganze Herz vergiftet. Den entscheidenden Versuch über das Verhalten der refraktären Phase habe ich deshalb am Herzen in situ angestellt, wo bekanntlich (Schedel a. a. O.) der Halbrhythmus eine gesetzmäßige Erscheinung ist.

a) Normal	$F = 26,0$ mm	$R. P. 11,0$
0,05 g Chlorbarium	$F = 46,0$ »	$R. P. 19,6$
	(Halbiert)	

am ausgeschnittenen Herzen

b) Normal	$F = 25,0$ mm	$R = 70$ mm	$R. P. 11,6$
3 Min nach 0,3 mg Chlorbarium	$F = 25,0$ »	$R = 50$ »	$R. P. 14,0$

In diesem Versuch war der Halbrhythmus noch nicht eingetreten, die refraktäre Phase ist aber deutlich verlängert, obwohl die Reizgröße des Normalzustandes unterschwellig geworden war, und beträchtlich verstärkt werden mußte.

Die Bariumwirkung ist glatt reversibel, mit ihr auch die Veränderung der Reizbarkeit:

c) Normal $F = 19,0$ mm $R = 55$ mm $R. P. 11,8$
 das Herz wird mit 0,03 mg Chlorbarium vergiftet, nach 10 Min. ist es auch für stärkste Reize ($R = 0$ mm) unerregbar, obwohl es noch rhythmisch schlägt. Die Pulse sind so klein, daß die Messung der refraktären Phase nicht ausgeführt werden konnte. Nach 45 Min. wird die Füllung des Herzens gegen Ringer gewechselt, das Herz erholt sich dabei zu äußerlich normaler Tätigkeit wieder:

wobei:

$$F = 20,5 \text{ mm} \quad R = 10 \text{ mm} \quad R. P. 15,5$$

wird, d. h. auch in der Erregbarkeit die Tendenz der völligen Wiederherstellung unverkennbar ist.

Die Erscheinung, daß die Reizschwelle unter der Bariumwirkung so außerordentlich sinkt, trat in allen Versuchen am ausgeschnittenen Herzen auf, sie kann sich schon zeigen in einem Stadium der Vergiftung, in dem dynamisch die Herz-tätigkeit noch gar nicht alteriert erscheint. Ich habe noch keine Erklärung für das noch ganz merkwürdige Vorkommen, es macht fast den Eindruck, als hätte das Präparat unter Bariumwirkung einfach seine Leitfähigkeit für den reizenden Strom verloren. Die Erscheinung braucht und verdient jedenfalls noch genaueres Studium.

Resultate der zweiten Abteilung.

Die Reizbarkeit des Ventrikelmuskels, gemessen an der Dauer der refraktären Phase ist vermindert bei (Antiarin), Strophanthin, Helleborein, Oleandrin und Chlorbarium, sie wird nicht verändert durch Saponin-Digitonin und durch Methylviolett. Die refraktäre Phase ist also verlängert bei denjenigen systolisch wirkenden Giften, deren subkutane Applikation das Phänomen des Halbrhythmus verursacht, eine Erscheinung, die ja gerade durch die Reizbarkeiteinbuße ihre Erklärung findet.

Klassifizierung der Digitaliskörper.

Der systolische Stillstand ist kein fixes Merkmal einer Digitaliswirkung; um eine Substanz als Digitaliskörper zu charakterisieren, bedarf es noch anderer Qualitäten. Als ein zweites Kriterium kann man die Verlängerung der refraktären Phase des Ventrikelmuskels oder, was dasselbe ist, die Rhythmushalbierung gelten lassen. Für sich allein ist diese aber nicht ausreichend, denn es gibt Substanzen, die wohl Halbierung, aber keinen systolischen Stillstand machen, wie z. B. das Carpain¹⁾ und die Glyoxylsäure²⁾. Demnach wird man als Substanzen von Digitaliswirkung diejenigen bezeichnen müssen, die systolischen Stillstand und Rhythmushalbierung verursachen, unter den von mir untersuchten also die Glykoside mit Ausnahme der Saponinglykoside sowie auch das Chlorbarium, also gerade diejenigen, die sich auch therapeutisch bewähren.

1) N. H. Alcock und Hans Meyer, Archiv f. (Anat.) u. Physiol. 1903, S. 225.

2) E. Starkenstein, Zeitschrift f. Exp. Patholog. u. Therapie 4, 1907.

STELLINGEN.

I.

De halfrhythmus veroorzaakt door digitalislichamen berust hoogst waarschijnlijk op verlenging van de relatieve refractaire periode.

II.

Het geïsoleerde Esculentenhart is, bij de in deze dissertatie gevolgde methode, geen geschikt praeparaat ter bepaling van de werkingsterkte van verschillende soorten digitalisbladen.

III.

Behalve de longen zijn ook vele andere organen zeer vatbaar voor pneumococcen infectie.

IV.

Apoplexie komt bij hersenbloeding weinig voor.

V.

Excisie van het ulcus durum verdient geen aanbeveling.

VI.

Een centraalskotoom na schedelbasisfractuur behoeft niet te worden toegeschreven aan werkelijke verscheuring van vezels van de papillo-maculaire bundel of aan bloeding uit de vena posterior nervi optici, zooals Pichler meent.

VII.

Bij inwendige keering is de ligging van Trendelenburg af te keuren.

VIII.

Onderbinding van de vena Portae veroorzaakt atrophie van het leverweefsel.

IX.

Het is niet zeker dat glioma retinae altijd tot den dood voert.

X.

De pylorus van de leege maag ligt in de mediaan lijn of in de onmiddelijke nabijheid daarvan.

XI.

Het afzetten met militaire cordons van een door pest of cholera besmet gebied is geen doeltreffende maatregel.

XII.

Om eene gehuwde vrouw een operatie te doen ondergaan, is de toestemming noodig van haarzelf en niet die van haren man.

Feb 18

