

XXI.

Aus der therapeutischen Klinik der medicinisch-chirurgischen Akademie zu St. Petersburg.

I.

Ueber die Einwirkung des Digitalin auf den Stoffwechsel und auf den mittleren Blutdruck in den Arterien.

Von Dr. Winogradoff in St. Petersburg.

Es ergiebt sich häufig die Gelegenheit, während der Untersuchungen von Kranken mit organischen Herzfehlern, mit Aufhebung der Compensation und mit Erscheinungen des verringerten Blutdruckes in den Arterien, zu beobachten, dass das Digitalin keine noch grössere Verringerung des mittleren Blutdruckes hervorbringt, wie man es doch nach der fast allgemein verbreiteten Meinung erwarten musste. Herr Professor Botkin veranlasste mich daher, diese Arbeit zu übernehmen, um die Wirkung der Digitalis auf den Blutkreislauf und zugleich auf den Stoffwechsel zu erklären, als des Mittels, welches mit Erfolg bei krankhaften Zuständen (Entzündungen mit Fiebererscheinungen) gebraucht wird, in welchen der Stoffwechsel des Organismus von der Norm abweicht.

Das Digitalin gehört zu den stark wirkenden und in der medicinischen Praxis häufig gebrauchten Mitteln. Daher giebt es auch eine ziemlich grosse Literatur über die Wirkungen desselben. Es versteht sich von selbst, dass diese Abhandlung fern davon ist, alle Untersuchungen, die über Digitalis und Digitalin gemacht worden sind, umständlich zu betrachten. Jedoch will ich, bevor ich zur Auseinandersetzung meiner Arbeiten und der erhaltenen Resultate über diesen Gegenstand übergehe, ganz in Kürze erwähnen, was bisher über die Wirkung des Digitalins bekannt und erforscht worden ist.

Digitalin wirkt, wie bekannt, hauptsächlich auf das System des Blutkreislaufes und besonders auf die Thätigkeit des Herzens, indem

diese in gewisser Art verändert wird. Diese Wirkung äussert sich darin, das die Contractionen des Herzens, besonders wenn seine Thätigkeit bei fieberhaftem Zustande krankhaft verstärkt ist, verlangsamt werden. Im physiologischen Zustande des Organismus wirkt das Digitalin ebenfalls auf die Herzthätigkeit, doch nur in geringerem Maasse, wenn es nicht etwa in toxischen Dosen gereicht wird.

Die durch Digitalin verringerte Herzthätigkeit führt zur Frage, was diese für einen Einfluss auf die Blutcirculation und auf den mit ihr eng verbundenen Stoffwechsel haben muss. Die zweite Frage, die bei einer so augenscheinlichen Wirkung des Digitalins auf das Herz hervortreten muss, ist — auf welche Art und auf welchem Wege dieses Mittel auf das Herz einwirkt.

Die am meisten bekannte Arbeit über die Wirkung des Fingerhutkrautes auf das System des Blutkreislaufes ist jedenfalls die von Dr. Traube (Ueber die Wirkungen der Digitalis etc., Annalen des Charité-Krankenhauses zu Berlin, 1. Jahrg., 4. Quartalheft, S. 622 1850 und 2. Jahrg., 1. Quartalheft, S. 19, 1851). Nachdem er sehr viele Beobachtungen an Kranken und Thieren über die Wirkung des Fingerhutkrautes gemacht hatte, kam er, wie bekannt, zu folgenden Hauptresultaten: Digitalis, gereicht in grossen Dosen, verlangsamt bei entzündlichen und fieberhaften Zuständen den Pulsschlag und verringert die Temperatur des Körpers bis zur Norm, oder setzt sie noch niedriger herab, und, indem es seine Wirkung noch lange nach seiner Verabreichung äussert, hemmt es den Entzündungsprozess. Die herabgesetzte Herzthätigkeit wird nach Traube bedingt durch eine Reizung, die die Digitalis auf die Medulla oblongata und die Nervi vagi ausübt, indem dadurch der regulatorische Einfluss dieser Nerven auf die musculomotorischen Nerven des Herzens vergrössert wird. In Folge dieser selben Wirkung, glaubt Traube, werde der Seitendruck des Blutes in den Arterien verringert. Er begründet seine letzte Meinung nicht auf seine factischen Beobachtungen, sondern auf die von Hoffa unter der Leitung von Ludwig gemachten Versuche (Einige neue Versuche über Herzbewegung, in der Zeitschrift für rationelle Medicin, Bd. IX, Heft 1.), aus denen hervorgeht, dass bei der Reizung des N. vagus mittelst eines schwachen galvanischen Stromes der mittlere Druck

des Blutes in den Arterien nach 27 Secunden von 113 Mm. bis auf 59 Mm. herabgesetzt wurde. Auf diese Thatsachen gestützt, nimmt Traube an, dass die Digitalis einen Reiz auf den N. vagus ausübe, wodurch sich die Verlangsamung der Circulation und die von ihm gefundene Verringerung des mittleren Druckes in den Arterien erklären würde. Auch glaubt er, dass die Verringerung der Temperatur und die antiphlogistische Wirkung abhängt von dem Einflusse des Digitalins auf die Blutcirculation.

Obgleich diese Meinung von Traube die allgemein verbreitete ist, so sind doch einige Autoren dagegen, Stannius z. B. (Untersuchungen über die Wirkung der Digitalis und des Digitalin, in d. Archiv für physiolog. Heilkunde, Zehnter Jahrg. 2 Heft 1851, S. 176 bis 209) leitet aus seinen Beobachtungen an Thieren den Schluss, dass das Digitalin direkt auf das Herz wirkt, aber nicht durch den Reiz des N. vagus. Die Untersuchungen von Lenz (Experimenta de ratione inter pulsus frequentiam, sanguinis pressionem lateralem et sanguinis fluentis celeritatem obveniente, Dissertatio inauguralis, Dorpat. 1853) widersprechen auch der Meinung von Traube. Lenz hat gefunden, dass bei langsamerem Pulse, in Folge von kleinen Dosen von Digitalin, der Druck des Blutes anfänglich verstärkt und danach später verringert wird; bei sehr grossen Dosen von Digitalin ist der Blutdruck, während die Pulsfrequenz zunimmt, auch verstärkt, und erst nach und nach wird er langsamer. Auf die Schnelligkeit der Blutcirculation hat Digitalin, nach der Meinung von Lenz, gar keinen Einfluss. Gestützt auf diese Untersuchungen, welche in gleicher Weise bei Reizung und Durchschneidung des N. vagus ausgeführt waren, zieht Lenz seinen Schluss, dass die Digitalis nicht durch den Reiz des N. vagus, sondern direkt auf das Herz wirkt.

Zur Erklärung der Wirkung des Digitalin auf den Stoffwechsel ist bis jetzt noch wenig geleistet worden. Aufmerksamkeit in dieser Hinsicht verdient die Arbeit von Siegmund (Einwirkung des Digitalin und der Durchschneidung des N. vagus auf die Harnstoffausscheidung, in d. Archiv für pathol. Anat. etc. von Virchow, 6. Bd. 2. Heft, S. 238, 1853), welcher aus seinen Untersuchungen schliesst, dass das Digitalin, indem es die Quantität des Urins vermehrt, den Gehalt des Harnstoffs verringert, und dass im Gegensatz

die Durchschneidung des N. vagus die Quantität des Harnstoffs verstärkt. Diese Beobachtungen hat Siegmund an Kaninchen gemacht.

Was die diuretische Wirkung der Digitalis betrifft, so war sie schon von Withering bemerkt worden (An account of the Fux-gloue and some of its medical use with practical remarks on dropsy, Birmingham 1775); ebenfalls von Joerg (Materialien zur künftigen Heilmittellehre durch Versuche etc. Bd. 1, 1824) und Hutchison (Journal des progrés, T. VI, p. 218, 1827). Andere behaupten, dass die diuretische Wirkung der Digitalis sich bloss bei serösen Anhäufungen äussert, welche bei Herzfehlern durch anomale Blut-circulation bedingt sind.

Als ich diese Arbeit begann, hatte ich meine Aufmerksamkeit auf folgende Fragen gerichtet:

- 1) Was für einen Einfluss hat Digitalin, welches unstreitig die Herzbewegungen verringert, auf die Stärke des Blutdruckes in den Arterien?
- 2) Werden wirklich die verringerten Herzbewegungen durch den Reiz der Medulla oblongata und N. vagi, mittelst verstärkten regulatorischen Einflusses auf die musculomotorischen Nerven des Herzens hervorgebracht?
- 3) Was für eine Wirkung hat Digitalin auf den Stoffwechsel?

Um die ersten zwei Fragen zu lösen, habe ich experimentirt an Thieren mittelst des Manometers, welcher in der letzten Zeit von J. M. Setschenow construirt, und zur Prüfung der Petersburger Akademie der Wissenschaft vorgelegt worden ist. Zur Beschreibung dieses Instrumentes habe ich theils gar kein Recht, theils passt es nicht in den Umfang meiner Abhandlung, und ausserdem wird aller Wahrscheinlichkeit nach die Beschreibung dieses Instrumentes bald in der Literatur erscheinen. Ich halte es bloss für nöthig, zu sagen, dass dieses Instrument grossen Vortheil und Zeitgewinn bei der Bestimmung des mittleren Blutdruckes gewährt, indem es einen besonderen Mechanismus besitzt, mittelst dessen die Pulsschwankungen und die Atemwallungen im Manometer aufgehoben werden; auf diese Weise bekommt man ohne lange Berechnung die Grösse des mittleren Druckes.

Gehen wir jetzt zu den eigentlichen Experimenten über.

1. Experiment am 6. Februar. Ein ziemlich grosser, junger, gesunder Hund. Die Art. carot. comm. der linken Seite ist geöffnet und in Verbindung mit der Röhre des Manometers gebracht; auf der rechten Seite ist geöffnet und unterbunden die Vena saphena; Alles vorbereitet zur Experimentirung um 10 Uhr 56 Minuten früh.

Stund.	Min.	Puls	Pulsschwan- kungen des Quecksilbers in Millim.	Mittlerer Blutdruck in Millim.	Besondere Anmerkungen.
10	58	80	6	110	Das Thier ist ganz ruhig.
10	59	76	6	110	
11	2	80	6	110	Es ist eingespritzt worden in die Vene $\frac{1}{2}$ Gr. Digitalin, gelöst in 10 Ccm. Weingeist.
11	3	44	20	110	
11	4	44	20	110	
11	6	66	7	110	
11	8	44	20	110	
11	11	44	20	110	
11	13	56	10	110	
11	14	48	18	110	Es ist noch $\frac{1}{2}$ Gr. Digitalin eingespritzt worden.
11	17	96	—	110	Der Puls ist unregelmässig; das Athmen oberflächlich und selten.
11	18	150	—	—	Das Quecksilber fällt schnell im Manometer.
11	20	—	—	0	Es ist unmöglich, den Puls wegen zu grosser Schnelligkeit zu zählen. Convulsionen der Extremitäten. Tod.

Resultate des ersten Experimentes.

- 1) $\frac{1}{2}$ Gr. Digitalin, in die Vene des Hundes gespritzt, hat den mittleren Blutdruck in den Arterien weder verstärkt noch verringert.
- 2) Gleich nach der Einspritzung wurde der Puls bedeutend langsamer, mit einigen dazwischen tretenden Schwankungen.
- 3) Die Pulsschwingungen des Quecksilbers im Manometer wurden mit Schnellerwerden des Pulses geringer, und bei der Verlangsamung — grösser; dieser Unterschied der Pulshöhe setzte die verschiedene Schnelligkeit des Pulses ins Gleichgewicht, sodass der mittlere Blutdruck sich immer gleich blieb.
- 4) In Folge der wiederholten Einspritzung von Digitalin ($\frac{1}{2}$ Gr.) wurde der Puls so schnell, dass es fast unmöglich war, ihn zu zählen; darauf verschwand er und mit ihm zugleich die Contraction des Herzens.
- 5) Mit der Beschleunigung des Pulses wurde das Athmen ausnehmend langsam.

6) Inzwischen verstärkte sich der mittlere Blutdruck sogar im ersten Moment der Beschleunigung des Pulses nicht im geringsten, sondern sank im Gegentheil bald bis auf Null.

2. Experiment, am 8. Februar. Ein junger, ziemlich grosser Hund. Um 1 Uhr 30 Minuten war Alles bereit; die Art. carotis dextra war geöffnet und mit dem Manometer in Verbindung gebracht.

Stund.	Min.	Puls	Blutdruck in Millim.	Mittlerer	Besondere Anmerkungen.
1	35	108	112		Das Thier ist unruhig.
1	40	82	112		Es wurde ruhiger, die Pulsschläge sind schwach.
1	41	88	110		
1	42	80	110		
1	43	80	110		Es ist in die Vene $\frac{1}{4}$ Gr. Digitalin eingespritzt worden.
1	44	52	110		
1	45	44	110		
1	46	48	110		
1	47	60	110		
1	48	76	110		
1	51	64	110		Es wurde der N. vagus durch einen schwachen unterbrochenen elektrischen Strom gereizt.
1	52	60	—		Desgleichen.
1	53	144	—		Desgleichen.
1	54	120	—		Desgleichen.
1	55	96	60		
1	56	80	60		
1	57	84	70		

Resultate des zweiten Experimentes.

1) $\frac{1}{4}$ Gr. Digitalin; injicirt in die Vene, hat den mittleren Blutdruck weder verstärkt noch verringert.

2) Es wurde unter der Einwirkung des Digitalin ebenso wie in dem vorhergehenden Experimente eine Verlangsamung des Pulses beobachtet.

3) In Folge der Reizung des N. vagus mit dem galvanischen Strome hob sich der Puls schnell, sank bald darauf, aber nicht bis zu dem Grade, wie bei der Einwirkung des Digitalin.

4) Der mittlere Blutdruck verringerte sich, nachdem der N. vagus gereizt war, um ein Bedeutendes.

3. Experiment, am 17. Februar. Ein kleiner, junger, ganz gesunder Hund; um 11 Uhr 15 Minuten früh Alles bereit zur Experimentirung.

Mittlerer				Besondere Anmerkungen.
Stund.	Min.	Puls	Blutdruck in Millim.	
11	15	124	100	Das Thier ist ganz ruhig. Temperatur d. Körpers 37,7 C. Das Thermometer war ins Rectum eingeführt.
11	18	120	100	
11	20	120	100	Es ist in die Vene $\frac{1}{4}$ Gr. Digitalin eingespritzt worden.
11	30	110	100	Es wurde noch $\frac{1}{6}$ Gr. Digitalin injicirt.
11	44	64	100	
11	46	60	100	
11	51	52	100	Injicirt $\frac{1}{4}$ Gr. Digitalin.
11	53	40	100	Temperatur des Körpers = 35,5 C.
11	54	40	100	
11	55	32	100	Das Blut gerann in der Röhre.
11	57	24	100	
11	59	20	100	

Resultate des dritten Experimentes.

1) Dieses Experiment dient in Hinsicht der Wirkung des Digitalin auf den mittleren Blutdruck zur vollständigen Befestigung der vorhergehenden.

2) Ausserdem sieht man aus diesem Experiment, dass das Digitalin, in grossen Dosen gereicht, die Temperatur des Körpers nicht bloss in fieberhaften, sondern auch im physiologischen Zustande des Organismus herabsetzt.

4. Experiment, am 18. Februar. Ein junger Hund, mittlerer Grösse. Um 11 Uhr 15 Minuten Alles bereit.

Mittlerer				Besondere Anmerkungen.
Stund.	Min.	Puls	Blutdruck in Millim.	
11	15	96	—	
11	21	94	100	
11	22	80	100	
11	23	80	100	
11	24	80	100	
11	25	52	96	$\frac{1}{6}$ Gr. Digitalin ist in die Vene eingespritzt worden.
11	27	56	96	
11	28	48	100	
11	29	—	—	Das Blut ist in der Röhre geronnen; diese wurde stark ausgewaschen; grosser Blutverlust; die Bewegung des Blutes in der Röhre ist wieder hergestellt.
11	35	60	—	
11	40	68	80	
11	41	60	80	
11	42	68	80	Noch $\frac{1}{3}$ Gr. Digitalin ist eingespritzt.

Stund.	Min.	Puls	Mittlerer Blutdruck in Millim.	Besondere Anmerkungen.
11	43	52	80	
11	44	50	80	
11	45	46	80	
11	46	44	80	

Resultate des vierten Experimentes.

Dieses Experiment dient zur Bestätigung der 3 ersten. Hier brachte das Digitalin ebenfalls eine Verlangsamung der Herzcontraktionen ohne Einfluss auf den mittleren Blutdruck hervor. Der grosse Blutverlust während des Experimentes hatte die Herabsetzung des mittleren Blutdruckes zur Folge. Eine neue grosse Dosis von Digitalin vermehrte diese Herabsetzung nicht.

Aus diesen Experimenten kann man einen hinreichenden Schluss ziehen zur Beantwortung der ersten 2 Fragen; erstens sieht man nämlich aus diesen Experimenten, dass das Digitalin im physiologischen (fieberlosen) Zustande des Organismus, indem es die Herzcontraktionen verlangsamt, gar keinen Einfluss auf die Stärke des mittleren Blutdruckes in den Arterien hat (natürlich wenn die Dosis nicht so gross war, um Paralyse des Herzens hervorzubringen). Im ersten Experimente ist deutlich zu sehen, dass während der verschiedenen Schnelligkeit des Pulses, unter der Einwirkung des Digitalin, die Pulsschwankungen im Manometer mit der Beschleunigung der Herzcontraktionen geringer und im Gegensatz bei der Verlangsamung grösser wurden; der mittlere Blutdruck blieb ohne Veränderung. Hieraus kann man in practischer Hinsicht einen sehr wichtigen Schluss ziehen, dass nämlich das Digitalin, da es den mittleren Blutdruck nicht verringert, ohne Gefahr bei krankhaften Zuständen mit verringertem Blutdruck in den Arterien (besonders bei Herzkrankheiten mit Störungen der Compensation) gegeben werden kann.

Was die Beantwortung der zweiten Frage betrifft, so löst sie sich durch die vorhergehenden Experimente — negativ. Im zweiten Experiment sieht man deutlich, dass die Einspritzung des Digitalin und die Reizung des N. vagus ganz verschiedene Wirkung auf das Herz hervorbringen, nämlich: der Reiz des N. vagus durch den schwachen galvanischen Strom setzt den Puls herab, und verringert zugleich den mittleren Blutdruck in den Arterien. Ganz anders

ist, wie wir es oben gesehen haben, die Wirkung der Digitalis, und daraus folgt, dass das Digitalin, im physiologischen Zustande des Organismus (nicht fieberhaften), nicht, wie Viele nach Traube annehmen, durch den Reiz des N. vagus und Erhöhung des regulatorischen Einflusses auf die musculomotorischen Nerven des Herzens auf das Herz wirkt.

Traube gründet diese Meinung auf die Experimente von E. Weber, Ludwig und Hoffa, aus denen zu sehen ist, dass der N. vagus, durch den schwachen galvanischen Strom gereizt, eine Verlangsamung der Herzcontraktionen und eine Verringerung des mittleren Blutdruckes verursacht; die Durchschneidung der N. vagi bringt im Gegensatz eine ungeheuere Verstärkung der Herzthätigkeit hervor. Indem Traube annimmt, dass gewisse Dosen des Digitalin auf den N. vagus dieselbe Wirkung, wie der Reiz dieses Nerven durch einen schwachen galvanischen Strom hervorbringen, und dass im Gegentheil sehr grosse Dosen des Digitalin die Paralyse des N. vagus verursachen, also dieselbe Wirkung wie die Durchschneidung des Vagus haben, findet er eine Bestätigung seiner Meinung über die specifische Wirkung des Digitalin auf den N. v. in der Erscheinung, dass, nach der Durchschneidung des N. v., Digitalin keinen Einfluss auf die Contraction des Herzens mehr besitzt. Dieses dient aber noch gar nicht zum Beweise, dass das Digitalin aufs Herz durch den N. vagus wirkt. Meiner Meinung nach zeigt diese Erscheinung nur, dass nach der Durchschneidung des N. vagus die Innervation des Herzens so verändert ist, dass die Wirkung des Digitalin auf die musculomotorischen Nerven des Herzens nicht hinreichend ist, um die Verlangsamung der Herzcontraktionen hervorzubringen; sie ist bloss dann möglich, wenn das Digitalin zugleich mit dem normalen Einflusse des N. vagus einwirkt. Die Richtigkeit der Meinung von Traube ist noch mehr zu bezweifeln, da es einige Bedingungen giebt, die uns leider nicht bekannt sind, unter welchen das Digitalin auch nach der Durchschneidung des N. v. seinen gewöhnlichen Einfluss aufs Herz behält. Solche Beobachtungen sind Traube selbst bekannt. Er bemüht sich, sie dadurch zu erklären, dass in dergleichen Fällen die von der Medulla oblongata getrennten und mit dem Herzen in

Verbindung stehenden Segmente des N. vagus die Eigenschaft, durch das im Blute befindliche Digitalin gereizt zu werden, behalten. Aber wenn das Digitalin wirklich eine solche specifische Wirkung auf den N. vagus hätte, so müsste der erwähnte Reiz auf die durchschnittenen Nerven, gleich wie der galvanische Reiz, eine so constante — so nothwendige Folge der Gegenwart des Digitalin im Blute sein, dass es anderseits ganz unmöglich wäre zu erklären, warum dieser Reiz doch in so seltenen Fällen hervorgebracht wird.

Zuletzt ist aus dem ersten Experiment zu sehen, dass unter zu grosser Dosis des Digitalin die Contractionen des Herzens ungemein schnell wurden, so dass es schwer war, den Puls zu zählen. Wenn man sich an die Meinung von Traube hält, müsste man hier die Häufigkeit des Pulses durch die Paralyse des N. v., hervorgebracht durch zu grosse Reizung, erklären; aber warum bringt diese Paralyse, gleich der Durchschneidung des N. vag., sogar in der ersten Zeit keine Verstärkung des mittleren Blutdruckes hervor?

Um den Einfluss des Digitalin auf den Stoffwechsel des Körpers zu bestimmen, habe ich die quantitative Analyse des Harns an Subjecten, welche sich möglichst im physiologischen Zustande befanden, gemacht. So diente zu meinen unten beschriebenen Beobachtungen als erstes Subject ein Mann von 40 Jahren, Recovalescent nach einer leichten Varioliois. Nach dem Verlauf dieser Krankheit bis zum Anfange meiner Experimente waren 2 Wochen verflossen, und während der Zeit meiner Experimente bekam der Kranke immer ein und dieselbe Speise, so dass hier keine Schwankung des Stoffwechsels, welche vom pathologischen Zustande des Organismus, der Diät oder Lebensart abhängig gewesen wäre, zu befürchten war. Als Subject für die 2 te Beobachtung diente ein 16jähriger Knabe, der 2 Wochen vor dem Anfange meiner Experimente genesen war und keine Abweichungen vom normalen Zustande des Organismus zeigte, mit Ausnahme einer geringen Heiserkeit, in Folge eines chronischen Leidens des Larynx, welches ihn noch zum Bleiben im Klinikum nöthigte.

In beiden Fällen habe ich anfänglich im Laufe einiger Tage die quantitative Analyse des Harns, die Zahl des Pulses, der Re-

spiration, das Gewicht und die Temperatur des Körpers ohne Einwirkung des Digitalin bestimmt, um dadurch die mittlere Grösse des normalen Stoffwechsels zu erhalten; darauf verfuhr ich einige Tage auf dieselbe Weise nur unter der Einwirkung des Digitalin. Es versteht sich von selbst, dass die beiden Subjecte im Laufe der ganzen Zeit immer dieselbe Quantität und Qualität flüssiger und fester Speise bekamen. Durch die grösste Aufmerksamkeit auf diese Leute habe ich es dahin gebracht, dass sie eine gleiche Lebensart führten und dass ich aufs genaueste ihre Ausgaben und Einnahmen kannte. Zugleich bemühte ich mich, die Bestimmung der Zahl des Pulses, der Respiration, der Temperatur des Körpers unter gleichen Umständen zu vollbringen. Zu diesem Zwecke machte ich erstens diese Untersuchungen täglich (2 Mal) zu ein und derselben Stunde; zweitens liess ich eine halbe Stunde zuvor die beiden Subjecte sich niederlegen und sich ruhig verhalten, so dass der Einfluss der Bewegung auf Respiration und Blutcirculation beseitigt wurde.

Was überhaupt die analytische Methode der Harnuntersuchung anlangt, so wandte ich folgende an:

- 1) Zur Bestimmung der Quantität des Harnstoffes diente die Methode von Liebig, mittelst der Titrirung durch salpetersaures Quecksilberoxyd, mit vorhergegangener Ausscheidung der Chloride.
- 2) Zur Bestimmung der Quantität der Chloride — die Methode von Mohr, mittelst der Lösung von salpetersaurem Silber.
- 3) Der Grad der sauren Reaction wurde bestimmt durch die Titrirflüssigkeit von Aetznatron.

Alles übrige, d. h. Schwefelsäure, feuerfeste Salze, phosphorsaure Erden, Phosphorsäure (die letzte in Form von pyrophosphorsaurer Magnesia), wurde bestimmt mittelst des Wiegens.

Zum Schlusse füge ich hinzu, dass das Digitalin (in Weingeist gelöst), welches ich bei den Experimenten benutzte, mir von Ph. Trapp gegeben worden war und alle Eigenschaften und Reactionen des reinen Digitalin hatte.

Ich gehe jetzt zu den Experimenten selbst über, welche hier zur grösseren Deutlichkeit in Tabellen zusammengestellt sind.

Erstes Experiment. Ein Mann von 40 Jahren, festen Körperbaues; alle Functionen normal; während der ganzen Zeit der Untersuchung bekam er im Laufe des Tages 3112 Grm. Suppe, 800 Grm. Bröd und 180 Grm. Fleisch; außerdem trank er 1595 Grm. Wasser.

Monat und Datum.										Anmerkungen.										
Puls.	Re-spira-tion.	Körper-Temperatur nach C.	Zim-mer-nach R.	Abends.	Fruh.	Abends.	Fruh.	Abends.	Fruh.	Abends.	Abends.	Fruh.	Abends.	Fruh.	Abends.	Fruh.	Abends.	Fruh.	Abends.	
Jan.										Jan.										
60	64	20	24	35,9	36,6	16	16	73 131	—	159,5	—	—	—	59,760	50,400	3,420	1,144	6,420	2,160	
58	60	24	24	36,6	37	16	16	71 818	6 59	1 016	49,894	Spuren	59,760	55,800	2,660	1,656	3,568	3,600		
58	60	24	24	36,7	36,6	16	16	72 564	0	1 020	56,196	0,252	70,800	55,800	2,660	1,656	4,045	4,656		
56	64	24	24	36,2	36,8	15	16	71 360	421	1 595	3 880	0 015	65,814	Spuren	50,057	52,380	1,437	1,086		
57.	56 60	22	24	36,7	37,1	16	17	72 152	1 42	1 595	3 400	0 18	44,268	Spuren	72,080	56,100	1,272	0,986	2,844	2,726
56	68	24	24	36,7	36,7	16	16	71 930	6 44	1 595	3 470	1 014	41,487	Spuren	61,072	48,580	2,282	1,024	3,750	2,409
66	60	24	24	37,1	37,1	16	17	72 619	3 58	1 595	3 760	0 18	41,510	Spuren	70,021	56,400	2,441	1,278	6,926	0
64 62	22	24	37,1	36,9	16	17	71 979	184	1 595	3 860	0 19	42,383	Spuren	75,913	67,890	2,486	1,312	16,631	1,930	
62 57	24	26	36,9	37	16 16	71 480	1 921	1 595	3 370	1 017	33,104	Spuren	53,466	41,125	1,843	7,371	1,011	1,75		
61	61 69	24	24	37	37	16 16	72 659	3 72	1 595	2 760	1 020	35,370	Spuren	48,240	39,450	2,593	1,782	4,817	1,620	
2.	62 84	24	26	37	36,8	16 16	72 837	3 69	1 595	3 320	1 019	49,603	0 166	38,995	40,500	3,610	1,228	4,459	4,316	
3.	62 68	24	24	36,8	37	14 15	73 878	3 64	1 595	3 330	1 020	48,651	Spuren	68,598	49,950	3,141	1,115	5,771	2,664	
4.	64 84	24	28	36,8	37,2	15 16	73 824	4 36	1 595	2 440	1 020	38,690	Spuren	47,615	40,260	2,642	0,976	4,526	4,636	
5.	68 77	26	28	36,9	37,1	15 15	73 824	5 88	1 595	2 960	1 020	47,893	Spure	53,280	41,440	2,680	unbe-stimmt	4,894	2,960	
6.	67 64	23	26	36,85	37,2	15 16	74 734	1 71	1 595	2 500	1 021	36,205	Spuren	55,500	44,500	2,002	0,875	4,814	2	
7.	67 77	24	26	37,1	37,2	15 15	73 997	3 29	1 595	2 650	1 015	36,268	Spuren	37,800	33,390	2,218	0,678	5,098	2,385	

Diese Tabelle giebt folgende mittlere Grössen:

Mittlere Grösse	Ohne Digitalin	Mit Digitalin
Quantität des Harns	3590 Ccm.	3089 Cem.
Specifiches Gewicht des Harns . .	1016,6 -	1018,9 -
Quantität des Harnstoffs	51,831 Grm.	40,907 Grm.
- der feuerfesten Salze . .	62,932 -	54,976 -
- Chloride	52,662 -	45,460 -
- Schwefelsäure	2,014 -	2,571 -
- phosphorsauren Erden . .	1,179 -	1,120 -
- Phosphorsäure	6,137 -	6,520 -
Grade der sauren Reaction	3,110 -	2,342 -

Resultate des ersten Experimentes.

1) $2\frac{1}{2}$ Gr. Digitalin ist in 10 Tagen eingenommen worden und hat keine besondere Wirkung hervorgebracht; grosse Dosen ($1\frac{3}{4}$ Gr. des Tages), in der letzten Zeit gereicht, brachten keine Intoxikations-Symptome hervor.

2) Im vorliegenden Falle ist folglich keine kumulative Wirkung des Digitalin bemerkt worden, sondern im Gegentheil eine Accommodation.

3) Die erste Wirkung des Digitalin äusserte sich durch geringe Beschleunigung des Pulses mit darauf folgender unbedeutender Verlangsamung.

4) Diese Verlangsamung war bemerkbar in dem Falle, wo Digitalin einige Tage (3 Tage) hintereinander in gleichen Dosen gereicht wurde; im Gegentheil brachten immer mehr und mehr verstärkte Dosen eine Beschleunigung des Pulses hervor.

5) Mit der Beschleunigung des Pulsschlages wurde auch die Respiration frequenter.

6) Das Digitalin wurde in diesem Falle immer in steigender Dosis gegeben, nur in den ersten und letzten drei Tagen war die Dosis beständig gleich. Da die erste Wirkung des Digitalin sich auf den Puls äussert und der Organismus die Fähigkeit der Accommodation an dieses Mittel besitzt, so muss eine folgende verstärkte Dosis ebenso wirken wie die erste, d. h. im Anfange den Puls vermehren; hieraus ergiebt sich, warum in diesem Falle, bei Gegenwart des Digitalin, die mittlere Schnelligkeit des Pulses und der Respiration und die mittlere Grösse der Temperatur des Körpers

die mittleren Grössen ohne Digitalin überschreiten, wie es durch folgende Tabelle bestätigt wird.

Mittlere Grössen.	Ohne Digitalin.			Unter der Wirkung des Digitalin.		
	Früh	Abends	Mittlere Grösse	Früh	Abends	Mittlere Grösse
Puls	59,2	62,6	60,3	64,3	70,2	67,25.
Respiration	23	24	23,5	23,9	25,6	24,75.
Temperatur	36,6	36,6	36,6	36,9	37,5	37,2.

Aus dieser Tabelle kann man nicht den Schluss ziehen, dass das Digitalin die Eigenschaft hat, den Puls und die Respiration zu beschleunigen und die Temperatur des Körpers zu vermehren. Zwei Gründe verbieten dieses: erstens hatte das zuerst untersuchte Subject, anfänglich vielleicht in Folge des vorhergegangenen Fiebers, eine Herabsetzung des Pulses und der Temperatur, und zweitens wurde die Dosis des Digitalin fast fortwährend verstärkt.

7) Unter der Einwirkung des Digitalin verringerte sich die Quantität des Harns bis auf 501 Cem. im Laufe des Tages; sein specifisches Gewicht wurde grösser.

8) Unter der Einwirkung des Digitalin verringerte sich auffallend der Harnstoff, die Chloride und die feuerfesten Salze.

9) Die Quantität der Schwefelsäure im Harn wurde unter der Einwirkung des Digitalin unbedeutend vermehrt; phosphorsaure Erden wurden verringert, Phosphorsäure wurde um ein Unbedeutendes vermehrt.

10) Ueber Harnsäure kann man aus diesem Experimente gar keinen Schluss ziehen, weil ihre Quantität überhaupt sehr gering war.

Zweites Experiment. Ein Knabe von 16 Jahren; alle Functionen normal. Im Laufe der Untersuchungen bekam er täglich 1750 Grm. Suppe, 600 Grm. Brod, 150 Grm. Fleisch und trank 1280 Grm. Wasser.

Puls. Monat	Re- spira- tion. Abends	Körper- Temperatur nach C. Abends	Zim- mer- Temperatur nach R. Abends	Anmerkungen.					
				Früh. Abends	Früh. Abends	Früh. Abends	Früh. Abends	Früh. Abends	Früh. Abends
Feb. 11.	70	68	28 26 37,7 37,4	15	16	51 060	—	—	—
12.	68	66	24 24 37,9 37,3	16,5	16,5	50 699	198	1280	34,745 Spuren
13.	72	68	28 26 37,5 37,3	15	16	51 092	415	1280 2160	1015 37,670
14.	70	66	24 22 37,7 37	15	16	50 509	140	1280	1014 43,917 Spuren
15.	72	64	24 38	37,4	15	51 166	119	1280	1015 37,389 Spuren
16.	72	68	24 22 38,1 37,2	15	16	51 643	243	1280	2130 1014 32,845 Spuren
17.	70	66	24 24 37,7 37,2	15	17	51 007	222	1280	2075 1018 35,752 Spuren
18.	70	64	25 24 37,5 37	16	17	51 039	171	1280	1970 1015 40,503 Spuren
19.	63	60	24 24 37,8 36,8	15	16	51 643	184	1280	2230 1011 33,495 Spuren
20.	70	65	25 24 37,4 37,1	15	16	51 294	222	1280	2130 1015 30,727 Spuren
21.	66	—	24 —	37	—	—	52 007	200	1280 2260 1011 30,413 Spuren
									18,381 11,430 2,462 1,310 5,790 2,481 Das Mittel wird ausgesetzt.

Diese Tabelle gibt folgende mittlere Grössen.

Mittlere Grössen	Ohne Digitalin	Unter dem Einfluss des Digitalin
Quantität des Harns	2144 Cem.	2149 Cem.
Specificisches Gewicht	1013,4 -	1014 -
Quantität des Harnstoffs	37,313 Grm.	34,179 Grm.
- der feuerfesten Salze . . .	16,900 -	16,831 -
- Chloride	13,579 -	13,255 -
- Schwefelsäure	2,092 -	2,527 -
- phosphorsauren Erden	3,056 -	1,263 -
- Phosphorsäure	3,073 -	3,506 -
Der Grad der sauren Reaction . .	1,636 -	1,978 -

Resultate des zweiten Experiments.

1) Im Laufe von 5 Tagen nahm der 16jährige Knabe $\frac{4}{5}$ Gr. Digitalin ein (am letzten Tage — $\frac{2}{3}$ Gr. des Tages), und dieses brachte keine besonderen Erscheinungen hervor, die auf eine Intoxication deuteten; unterdessen wurden die Dosen schnell verstärkt.

2) In diesem wie im vorhergehenden Falle existirte eine Accommodation, was theils daraus zu sehen war, dass bedeutende Dosen des Digitalin, welche in der letzten Zeit dem Knaben gegeben wurden, keine Intoxicationserscheinungen hervorbrachten, theils aus dem Einflusse des Digitalin auf den Puls und die Temperatur des Körpers; der Puls fiel anfänglich durch den Gebrauch des Digitalin bis auf 60 in einer Minute, in der Folge aber hob er sich bis auf 70.

3) Im Allgemeinen aber brachte Digitalin in diesem Falle eine Verlangsamung des Pulses und der Respiration, gleich wie eine Herabsetzung der Körpertemperatur hervor, wie es aus folgender Tabelle sich ergiebt.

Mittlere Grössen.	Ohne Digitalin.			Unter dem Einflusse des Digitalin.		
	Früh	Abends	Mittlere Grösse	Früh	Abends	Mittlere Grösse
Puls	70,5	66,4	68,45	67,8	64,6	66,2.
Respiration	25	24,4	24,7	24,4	23,6	24.
Temperatur	37,8	37,28	37,54	37,48	37,06	37,27.

4) Die Quantität des Harns wurde unter dem Einflusse des Digitalin wenig verändert, sie wurde nämlich um 5 Cem. auf den Tag vermehrt, das specifische Gewicht wurde etwas erhöht.

5) Die Quantität des Harnstoffs war vermehrt um 3,134 Grm.

für den Tag. Merkwürdig war, dass in den ersten 2 Tagen beim Einflusse des Digitalin die Quantität des Harnstoffes sich vermehrte, aber in der Folge sich bedeutend verringerte.

6) Die Quantität der Chloride und der feuerfesten Salze wurde verringert, obgleich weniger bedeutend, als im vorhergehenden Falle.

7) Die Quantität der phosphorsauren Salze wurde auch unter dem Einflusse des Digitalin verringert, und dabei in bedeutenderem Grade, als im vorhergehenden Falle.

8) Die Quantität der Schwefelsäure und Phosphorsäure (in Verbindung mit Alkalien) wurde unter dem Einflusse des Digitalin ebenso wie im vorhergehenden Falle vermehrt.

9) Die Quantität der Harnsäure war auch in diesem Falle leider zu gering.

Allgemeine Folgerungen.

Aus allem oben Erwähnten zusammengenommen lässt sich schliessen:

1) Dass für Digitalin, ebenso wie für viele (wenn auch nicht für alle) anderen Mittel, in unserem Körper eine Accommodation vorhanden ist und dass die Richtigkeit der Meinung über die kumulative Wirkung des Digitalin sehr zu bezweifeln ist. Hervieux beobachtete bei 0,04—0,06 Grm. von Digitalin — eine Verlangsamung des Pulsschlagcs bis auf $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{2}$, Ubelkeit, Schwindel, fliegende Funken vor den Augen und Erbrechen. Homolle und Quevenne sahen dieselben Erscheinungen schon beim Gebrauch von 0,002—0,003 Grm. ($\frac{1}{25}$ — $\frac{1}{15}$). Während aus den vorhergehenden Experimenten zu sehen ist, dass man bei allmälicher Verstärkung der Dosen bis auf $\frac{3}{10}$ und $\frac{2}{7}$ Gr. Digitalin steigen kann, ohne irgend die oben erwähnten Erscheinungen befürchten zu müssen. Ausserdem sieht man die Accommodation für dieses Mittel schon aus der Art der Einwirkung auf den Puls und die Temperatur des Körpers, wie es auch schon oben erwähnt worden ist.

2) Aus den oben mitgetheilten Experimenten lässt sich schliessen, dass das Digitalin kein harntreibendes Mittel im eigentlichen Sinne des Wortes ist; ziemlich grosse Dosen von Digitalin, welche im

2ten Experimente, im Laufe von 5 Tagen gebraucht wurden, brachten eine geringe Vermehrung des Harns hervor — um 5 Cem. des Tages — und im 1sten Experimente, wo Digitalin im Laufe von 10 Tagen in ziemlich grossen Dosen gereicht worden ist, hat sich die Quantität des Harnes nicht bloss nicht vermehrt, sondern sogar verringert bis auf 501 Cem.

3) Aus der Verringerung der Quantität des Harnstoffes, der Chloride, der feuerfesten Salze, die in beiden Experimenten unter dem Einflusse des Digitalin bemerkt wurde, lässt sich schliessen, dass dieses Mittel den Stoffwechsel verringert.

4) Die Verringerung der Quantität des Harnstoffes im ersten Falle konnte von der stark verringerten Quantität des Harns unter der Einwirkung des Digitalin abhängig, also die Verringerung bloss eine absolute, aber keine relative sein; wenn man aber die mittlere Grösse des Harns und des Harnstoffes aus der Proportion

$$3590 : 3089 = 51,831 : x, \text{ folglich}$$

$$x = 44,659 \text{ berechnet,}$$

so sieht man, dass bei Verringerung der mittleren Quantität des Harns um 501 Cem. des Tages die mittlere Grösse des Harnstoffes 44,659 des Tages betragen sollte, sie betrug aber bloss = 40,907 Grm., folglich war sie unter dem Einflusse des Digitalin nicht nur absolut, sondern auch relativ verringert. Weit auffallender war der Einfluss des Digitalin auf die Verringerung des Harnstoffes im 2ten Experimente, wo die Quantität des Harns nicht verringert, sondern vermehrt war (um 5 Cem. des Tages), die Quantität des Harnstoffes aber dennoch bis um 3,10 Grm. des Tages vermindert war.

5) Aus der Vermehrung der Phosphorsäure und Schwefelsäure im Harne, welche in beiden Fällen, unter der Wirkung des Digitalin, bemerkt worden ist, lässt sich beim jetzigen Stande der Wissenschaft nichts schliessen, und desswegen erwähne ich es bloss als ein Faktum.

6) Endlich folgt aus meinen Experimenten, dass im physiologischen (sieberlosen) Zustande des Organismus gewisse Dosen von Digitalin die Fähigkeit haben, den Puls zu verlangsamen und die Temperatur herabzusetzen, aber bei weitem nicht in dem Grade,

wie in fieberhaften Zuständen. Die Ursache dieser Erscheinung liegt nicht darin, dass das Digitalin in fieberhaftem und nicht fieberhaftem Zustande auf den Organismus verschieden wirkt. Im Gegentheil, seine Wirkung ist immer gleich: so setzt Digitalin auch im physiologischen Zustande, wenn es in gewissen Dosen oder in gewisser Art (z. B. injicirt in die Vene) angewandt wird, den Puls und die Temperatur herab, wie aus meinen ebenso wie Anderer Experimenten an Thieren deutlich sich ergiebt. Die grössere Wirkung des Digitalin auf den Puls und Temperatur bei fieberhaften Zuständen hängt wahrscheinlich von zwei Ursachen ab: erstens davon, dass nach dem Verlaufe des Fiebers der Puls und die Temperatur des Körpers auch ohne Digitalin nicht selten bis unter das Normale herabgesetzt wird; unter der Einwirkung des Digitalin folgen diese Erscheinungen nur weit schneller; zweitens, dass das Digitalin im fieberhaften Zustande auf ein Herz wirkt, dessen Thätigkeit krankhaft gesteigert ist; es ist ja bekannt, dass an in pathologischen Zuständen befindlichen Organen die eigenthümliche Wirkung der Arzneien, welche einen specifischen Einfluss auf diese Theile haben, sich weit schneller äussert, als in gesunden, sonst sich zum Mittel gleich verhaltenden Theilen. So äussert sich bei der Paralyse irgend eines Theiles die Wirkung des Strychnin zuerst in den paralytischen Muskeln durch krampfhaften Contractio-

Indem ich diese Arbeit beendige, halte ich es für meine erste Pflicht, dem Prof. Botkin, welcher mir diese Arbeit aufgetragen und zugleich mir alle nöthigen Hülfsmittel zur Hand gegeben hat (in seinem Laboratorium bei der therapeutischen Klinik der kaiserlichen St. Petersburger medicinisch-chirurgischen Akademie), und dem Prof. Setschenow, der mich bei den Experimenten an Thieren geleitet, meinen innigsten Dank darzubringen.

St. Petersburg, 15. Mai 1861.
