

man Lähmung des Centralnervensystems, der Endigungen der motorischen Nerven und des Herzens.

Das **Campheroxim** wirkt auf das Centralnervensystem im wesentlichen wie das Borneol. Die Endigungen der motorischen Nerven werden nur unvollständig gelähmt, so daß ihre Erschöpfbarkeit, wie bei schwacher Curarinvergiftung, gesteigert erscheint. Sehr stark ist bei Fröschen die Wirkung auf die Muskeln. Dabei verhalten sich die beiden Froscharten verschieden. An *R. temporaria* tritt nach Gaben von 0,25 mg pro 1 g Tier eine von der Injectionsstelle ausgehende Muskelstarre ein wie nach Coffein (vergl. oben S. 90), während bei *R. esculenta* selbst nach Gaben von 0,9 mg pro 1 g Frosch die Starre ausbleibt, dafür aber im Laufe von 2–3 Tagen sich typische Krampfanfälle entwickeln.¹⁾

Auch das **Isothujonoxim** sowie das **Thujamenthonisoxim** (Dimethyl-isopropyl-piperidon²⁾) und wahrscheinlich noch andere cyklische Oxime verursachen diese Muskelstarre.

E. Nerven- und Muskelgifte der Toxinreihe.

Wir rechnen hierher eine Anzahl pharmakologischer Gruppen, die von stickstofffreien, den stärksten Nerven- und Muskelgiften angehörenden Pflanzenstoffen gebildet werden, deren chemische Constitution noch gänzlich unbekannt ist. Wenn wir aber berücksichtigen, daß manche Stoffe der Digitalingruppe denen der Saponingruppe hinsichtlich ihrer chemischen Eigenschaften so nahe stehen, daß z. B. Digitalein und Saponin durch die letzteren kaum voneinander zu unterscheiden sind, und wenn wir ferner sehen, daß die giftigen Digitalis- und Oleanderbestandteile durch Spaltung oder Umwandlung Substanzen liefern, die mit dem Pikrotoxin, Cicutoxin u. a. eine Gruppe bilden, so dürfen wir wenigstens an die Möglichkeit denken, daß den Stoffen dieser drei Gruppen und anderen stickstofffreien Nerven- und Muskelgiften aus dem Pflanzenreich ein gemeinsamer, eigenartiger, chemischer Kern zugrunde liegt, ähnlich wie das Chinolin in den entsprechenden Alkaloiden.

1) Vergl. Zehner, Üb. d. Wirkung des Campheroxims. Diss. Marburg 1892, und Jacobj, Hayashi und Szubinski a. a. O. oben S. 260.

2) Jacobj, Hayashi und Szubinski a. a. O.

32. Gruppe des Pikrotoxins.

An die Gruppe des Camphers schließt sich die des Pikrotoxins an, welche, wie die Digitalingruppe, eine Anzahl der stärksten stickstofffreien Gifte des Pflanzenreiches umfaßt. Das **Pikrotoxin**, $C_{30}H_{34}O_{13}$, kommt in den von Anamirta Cocculus stammenden Kokkelskörnern vor und spaltet sich sehr leicht in das nach Art der Muttersubstanz stark giftige **Pikrotoxinin** und das im reinen Zustande anscheinend unwirksame **Pikroto**. Hierher gehören ferner das im Wasser-schierling, *Cicuta virosa*, enthaltene harzartige **Cicutoxin** (Boehm¹⁾) sowie das mit ihm identische, jedenfalls ihm sehr nahe stehende **Oenanthotoxin** der *Oenanthe crocata* (Pohl²⁾), dann das kristallisierbare, in Wasser etwas lösliche **Coriamyrtin** aus der *Coriaria myrtifolia* und endlich das **Digitaliresin**, **Toxiresin** und **Oleandresin**. Die drei letzteren sind harzartige Spaltungsprodukte des Digitalins und Digitaleins, des Digitoxins und Oleandrins.³⁾

Alle diese Substanzen, die man auch als Krampfgifte bezeichnet, verursachen durch Erregung der entsprechenden Centren im verlängerten Mark heftige Convulsionen, krampfartige Respirationsbewegungen, Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung. An Fröschen sind die Convulsionen außerordentlich charakteristisch. Nach Digitaliresin, Toxiresin und Oleandresin geht den letzteren vollständige Bewegungslosigkeit voraus. Infolge der heftigen Erregung der centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern kommt es an diesen Tieren nach Pikrotoxin zu einem vollständigen diastolischen Herzstillstand, der nach Vagusdurchschneidung sofort aufhört.

Gottlieb⁴⁾ bestätigte die schon früher von einzelnen Beobachtern gemachten Angaben, daß das Pikrotoxin auch vom Rückenmark aus Krämpfe hervorrufen kann. Diese traten an verschiedenen Kalt- und Warmblütern in beiden durch den Schnitt getrennten Körperhälften ein, in der hinteren aber später als in der vorderen. An Fröschen blieben sie dagegen in der ersteren aus

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **5**, 279. 1876.

2) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **34**, 259. 1894.

3) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **3**, 41 u. 31. 1874; **4**, 191. 1875; **16**, 153. 1882.

4) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **30**, 21. 1892.

In toxikologischer Beziehung kommt in unseren Gegenden nur der Wasserschierling, *Cicuta virosa*, in Betracht, dessen fleischige Wurzeln mit Wurzeln von Gemüsepflanzen verwechselt oder von Kindern für essbar gehalten werden. Die Symptome entsprechen den oben im allgemeinen für die Stoffe dieser Gruppe angegebenen Wirkungen, bis auf das Erbrechen und die oft heftigen Leibschmerzen, die durchaus nicht regelmäßig vorkommen und vielleicht nicht von direkten Giftwirkungen, sondern von zufälligen Umständen abhängen. In den schwächeren Graden der Vergiftung bestehen die Erscheinungen in Benommenheit bis zum Sopor, erschwelter Respiration und einer krampfartigen Starre des Körpers, wobei das Bewußtsein, wenigstens beim Aufrütteln, erhalten ist. In den schweren Fällen zeigt sich der Gang erst unsicher und schwankend, und dann brechen die Vergifteten oft plötzlich bewußtlos zusammen, es treten heftige epilepsieartige Convulsionen auf, und in der Regel erfolgt der Tod.

In der Rebendolde, *Oenanthe crocata*, die in Frankreich häufig zu Vergiftungen Veranlassung gegeben hat, scheint neben dem Oenanthotoxin eine entzündungserregende Substanz, wie in der Gartenraute, enthalten zu sein, die im Magen und auch an der Haut entzündliche Reizung hervorbringt. Die von der Resorption abhängigen Symptome sind ganz ähnlich denen nach Wasserschierling.

Die Kokkelskörner dienten früher als Fischgift. Die gepulverten und in geeigneter Weise zu Pillen verarbeiteten Körner wurden in das Wasser geworfen und von den Fischen gefressen, die dann an die Oberfläche des Wassers kamen, hier sehr lebhaft umherschwammen, aber nicht mehr untertauchen konnten. Es handelt sich dabei jedenfalls um eine verstärkte Ansammlung von Luft in der Schwimmblase und um den Verlust der Regulation dieses Luftgehalts.

Eine therapeutische Bedeutung haben diese Gifte bisher noch nicht erlangt. Doch ist es bemerkenswert, daß mit Paraldehyd bis zur völligen Bewegungs- und Bewußtlosigkeit narkotisierte Kaninchen nach Pikrotoxingaben von 0,5 bis 1,0 mg bei subcutaner Einspritzung in kürzester Zeit soweit wieder belebt werden, daß sie sich ziemlich lebhaft fortbewegen. In der tiefen, durch Chloralhydrat, Chloroform, Paraldehyd und Urethan herbeigeführten Narkose wird durch das

Pikrotoxin in ähnlicher Weise wie durch Campher der Blutdruck erhöht und das Gesamtvolum der Atemzüge in der Zeiteinheit vermehrt. Sicherer und gefahrloser als durch das Pikrotoxin wird dies durch das leichter resorbierbare Coriamyrtin erreicht, welches in der geringen Menge von 1 mg an Kaninchen Krampferscheinungen ohne anderweitige Wirkungen hervorruft und schon in kleinen Gaben die Atmung steigert (Köppen¹⁾). Diese Tatsachen bieten eine Handhabe für die praktische Verwertung dieser interessanten Substanzen, namentlich des Coriamyrtins, zur Bekämpfung von Lähmungszuständen der Funktionscentren des verlängerten Marks, insbesondere der Ursprünge der Gefäßnerven, deren Lähmung eine Hauptgefahr beim Collaps bildet.

33. Gruppe des Digitalins oder Digitoxins.

Eine Anzahl zum größten Teil stickstofffreier Pflanzenbestandteile, von denen die meisten zu den Glykosiden oder Pentosiden gehören, wirkt, abgesehen von quantitativen Unterschieden, in so gleichartiger Weise auf das Herz der verschiedensten Tierarten, daß jede dieser Substanzen in bezug auf den Charakter dieser Wirkung wie eine getreue Copie der anderen erscheint. Sie werden schlechtweg als „Herzgifte“ bezeichnet. Direkte Wirkungen derselben auf das Nervensystem lassen sich mit Sicherheit weder an Menschen noch an Tieren nachweisen.

Zu dieser Gruppe, die durch die praktisch wichtigen wirksamen Bestandteile der *Digitalis purpurea*, das Digitalin und Digitoxin, charakterisiert wird, gehören die nachstehend aufgeführten Stoffe, von denen manche chemisch noch wenig untersucht sind und daher vielleicht trotz ihrer Identität verschiedene Namen tragen.

Das Digitalin, $C_{30}H_{48}O_{12}$, welches außer in der *Digitalis purpurea* auch in anderen Digitalisarten und nach bisher unveröffentlichten Untersuchungen auch im Oleander in einer kristallwasserhaltigen Form vorkommt, ist ein in Wasser sehr

1) Köppen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 29. 327. 1892.

wenig lösliches, kristallisierendes Glykosid, welches bei kurzem Kochen mit verdünnten Mineralsäuren das harzartige, zur Pikrotoxingruppe gehörende Digitaliresin liefert.

Das von Kiliani im wesentlichen nach dem ursprünglichen Verfahren¹⁾ dargestellte, unter der Bezeichnung „Digitalin Kiliani“ oder „Digitalinum verum“ in den Handel gebrachte Präparat ist nicht verschieden von dem „Digitalin“.

Das **Gratus-Strophantin** (g-Strophantin), $C_{30}H_{46}O_{12} + 9H_2O$, ist das kristallisierende Glykosid (Pentosid) aus den Samen des westafrikanischen (Kamerun) *Strophantus gratus*, es löst sich in 100 Teilen Wasser bei 15°, sehr leicht in heißem (Thoms²⁾).

Es soll nach Thoms identisch sein mit dem von Arnaud aus dem Ouabaïnoholz von *Acocanthera abessinica* (A. Schimper) und anderen *Acocanthera*-arten dargestellten Ouabaïn oder Wabaïn. Dem entsprechend ist es vielleicht auch identisch mit dem von Fraser und Tillie (1899) ebenfalls aus *Acocanthera abessinica* gewonnenen, kristallisierbaren *Acocantherin*.

Dem Digitalin und g-Strophantin schließen sich noch andere kristallisierbare Glykoside an. Von diesen hat das von Boehm (1889) in einem südwestafrikanischen Pfeilgift gefundene Echujin die gleiche elementare Zusammensetzung wie das Digitalin. Das hierher gehörende Antiarin scheint in dem Milchsaft des javanischen Giftbaumes, *Antiaris toxicaria*, in einer in Wasser ziemlich leicht löslichen (Mulder; De Vry und Ludwig, 1868) und einer sehr schwer löslichen Form Betting, 1889) vorzukommen.

Den Digitalincharakter haben weiter die kristallisierbaren Glykoside Evonimotoxin in dem Resinoid „Evonimin“ von *Evonimus atropureus*, das Thevetin und Thevetosin, ersteres in *Thevetia nereifolia*, letzteres in *Th. Iccotli* und endlich das Urechitin und Urechitoxin, beide in *Urechitis suberecta*.

Auch verschiedene, bisher nicht kristallisiert erhaltene Glykoside unterscheiden sich in bezug auf ihre geringe Löslichkeit in Wasser und wohl auch nach ihrer elementaren Zusammensetzung nicht wesentlich von den vorstehenden.

Dem harzartigen Oleandrin¹⁾ verdankt neben dem darin vorkommenden Digitalin und Digitaleïn (Neriin) der Oleander (*Nerium Oleander*) seine große Giftigkeit. Harzartig ist auch das Apocynin³⁾, welches neben dem Apocyneïn im indianischen Hanf (*Apocynum cannabinum*) enthalten ist. Zu den ältesten, hauptsächlich gegen Wassersucht

1) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 3. 27. 1874.

2) Die Strophantusfrage bearb. von Gilg, Thoms und Schedel. Berlin, Bornträger. 1904.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 16. 153. 1882.

gebrauchten Arzneimitteln, gehört die Meerzwiebel, von *Scilla maritima*, deren sehr wirksamer Bestandteil das amorphe, aber nicht harzartige Scillaïn ist, das sich hauptsächlich in den Schalen findet.

Das ebenfalls amorphe Bufotalin, $C_{34}H_{46}O_{10}$, welches der giftige Bestandteil des Hautdrüsensekrets der Kröte (*Bufo vulgaris*) ist, löst sich schwer in Wasser (1 : 380), leicht in Alkalien und wirkt genau wie die Stoffe dieser Gruppe. Es ist kein Glykosid. (Faust¹⁾).

Eine andere Reihe von Stoffen dieser Gruppe wird ebenfalls von amorphen Glykosiden gebildet, die aber in Wasser sehr leicht löslich sind und sich in dieser Beziehung wie die Saponine verhalten, aber in jeder Weise wie die übrigen Stoffe dieser Gruppe wirken.

In erster Linie ist das Helleboreïn, $C_{37}H_{56}O_{18}$, der Helleborusarten zu nennen, welches vielleicht auch kristallisiert erhalten werden kann. Die in den Handel in Form eines farblosen Pulvers gebrachten Präparate sind gut und gleichmäßig wirksam und eignen sich besonders für experimentelle Untersuchungen über die „Digitalinwirkung.“

Das Strophantin oder vielleicht die Strophantine aus *Strophantus hispidus*, Str. Kombé und Str. Emini²⁾ sind zum Unterschied von dem oben erwähnten Gratus-Strophantin amorph und in Wasser leicht löslich. Sie scheinen homologe des g-Strophantins von der Formel $C_{31}H_{48}O_{12} = C_{30}H_{45}(CH_3)O_{12}$ zu sein.

Nicht sicher rein dargestellt und nicht analysiert sind das Digitalin der Digitalis, mit welchem das Neriin des Oleanders identisch zu sein scheint. Hierher gehören ferner das Convallamarin der Maiblumen (*Convallaria majalis*), das Odallin aus den Samenkernen von *Cerbera Odallam*, dann das bereits genannte Apocyneïn, das Coronillin, welches Reeb sen. und Schlagdenhaufen (1897) aus der *Coronilla scorpioides* dargestellt haben und welches wohl auch in anderen Coronillaarten vorkommt, sowie das Cheiranthin aus den Samen des Goldlacks, *Cheiranthus Cheiri*, (Reeb jun.³⁾) und endlich das Acocanthin, $C_{32}H_{50}O_{12} = C_{30}H_{44}(CH_3)_2O_{12}$, das neben dem Acocantherin (*Gratus-Strophantin*, Ouabaïn) in der *Acocanthera abessinica* enthalten ist und welches Faust⁴⁾ aus dem extractartigen, aus dieser

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 47. 278. 1902.

2) Vergl. Die Strophantusfrage, von Gilg, Thoms u. Schedel. a. a. O. oben S. 266.

3) Reeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 41. 302. 1898; 43. 130. 1899.

4) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 48. 272. 1902; 49. 446. 1903.

Pflanze bereiteten Shashi-Pfeilgift der Eingeborenen von Deutsch-Ostafrika dargestellt hat.

Das **Digitoxin**, $C_{34}H_{54}O_{11}$, der Digitalisblätter kristallisiert sehr leicht, ist in Wasser ganz unlöslich und gibt beim Erhitzen mit Mineralsäuren kein Kupferoxyd reduzierendes Spaltungsprodukt, ist also kein Glykosid.

Dies gilt auch von dem kristallisierten Tanghinin (Arnaud, 1889) sowie dem Cerberin, welches den gleichen Ursprung wie das oben erwähnte in Wasser leicht lösliche Odallin hat.

Zu dieser Gruppe gehören endlich auch zwei Alkaloide, das **Erythrophleïn** und das **Carpaïn**.

Das **Erythrophleïn** aus der Rinde von *Erythrophleum guineense* (Sassy-Rinde) wirkt in reinem Zustande nur digitalinartig auf das Herz (Harnack¹⁾ und ruft nicht wie die älteren Präparate nach Art des Pikrotoxins und Digitaliresins (vergl. oben unter Digitalin) Convulsionen hervor.

Das **Carpaïn**, $C_{14}H_{25}NO_2$, wurde von Greshoff (1890) aus den Blättern von *Carica Papaya* dargestellt, ist kristallinisch und in Form seiner Salze in Wasser löslich.²⁾

Zu dieser Gruppe gehörende Stoffe, namentlich von der Beschaffenheit der dem Digitalin isomeren oder homologen Strophantine, scheinen in ost- und westafrikanischen Pfeilgiften sehr verbreitet zu sein.³⁾ Auch die *Rabelaisia philippinensis* enthält ein solches Herzgift (Plugge, 1896).

Die **Wirkung dieser Stoffe** betrifft, abgesehen von localen entzündungserregenden Eigenschaften, fast ausschließlich den **Herzmuskel**.

Daß es sich um eine Wirkung auf den Herzmuskel und nicht auf Nervenorgane im Herzen handelt, ergibt sich sowohl aus dem Verhalten des letzteren selbst, als auch aus vergleichenden Versuchen an den nervenlosen Herzen der niedersten Tiere.

Am **Froschherzen** gestalten sich die Veränderungen der Herztätigkeit und der schließlich eintretende Herzstillstand verschieden je nach der Applicationsweise des Giftes. Wird das letztere wie gewöhnlich dem Herzen durch das Blut oder

1) Harnack, Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 35.

2) Über Einzelheiten der Wirkung des Carpaïns auf die Herztätigkeit, vergl. Alcock und Hans Meyer. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtl. 1903. S. 225.

3) Vergl. Lewin, Die Pfeilgifte. 1. u. 2. Teil. Virch. Arch. 136. 83. 403. 1894.

bei Anwendung eines künstlichen Kreislaufs durch die Ernährungsflüssigkeit zugeführt, so läßt sich zunächst eine Volumzunahme der einzelnen Pulse und eine mehr oder weniger starke Verlangsamung ihrer Schlagfolge nachweisen. Stärkere Grade der Wirkung machen sich durch eigentümlich unregelmäßige, sogenannte peristaltische Bewegungen des Herzventrikels kenntlich, bis schließlich, meist sehr rasch, fast plötzlich, ein charakteristischer Stillstand des letzteren in systolischer Stellung eintritt, dem nach kurzer Zeit auch die Ruhe der Vorhöfe folgt.

Nur an *Rana temporaria* kommen die letztgenannten Wirkungen leicht und in typischer Weise zustande, weit weniger vollständig an *R. esculenta*. An dem Herzen der letzteren Art ist namentlich die „Peristaltik“ kaum vorhanden, der Ventrikel kommt vielmehr allmählich zum Stillstand, und dieser ist ein verhältnismäßig labiler, indem er mit einzelnen oberflächlichen Contractionen abwechselt und durch mancherlei Einflüsse vorübergehend aufgehoben wird. Das Herz von *Lacerta viridis* verhält sich wie das von *R. temporaria*, während nach Vulpian (1855) der Stillstand am Krötenherz schwer oder gar nicht zustande kommt. Das Herz von Krebsen und Mollusken stellt seine Schläge ohne nachweisbare systolische Stellung ein.

Auch andere Einwirkungen können das Froschherz in einen ähnlichen Zustand versetzen, wie die Digitalinstoffe. Dies geschieht, wenn das Herz während der Systole gegen einen stärkeren Druck zu arbeiten hat. Unter diesen Umständen erlangt die Diastole unabhängig von jeder direkten Dehnung des Herzmuskels einen größeren Umfang, wobei die Systole eine ganz vollkommene ist, so daß also bei verstärkter Arbeit eine Zunahme des Pulsvolums herbeigeführt wird (Williams, 1881). Auch eine sogenannte physiologische oder isotomische, schwach alkalische Chlornatriumlösung (0,6%) wirkt digitalinartig, wenn sie nicht zugleich durch Gummi oder Eiweißstoffe einen gewissen Grad von Viscosität erhält (Albanese¹⁾). Einfache Salzlösungen sind daher bei Versuchen am isolierten Herzen zur Erlangung zuverlässiger Resultate unbrauchbar.

Nach dem Eintritt des systolischen Stillstandes ist das Herz noch nicht gelähmt, d. h. die Erregbarkeit oder besser ausgedrückt die Fähigkeit, kräftige und frequente Pulsationen auszuführen, hat es nicht eingebüßt. Denn bringt man es durch einen Flüssigkeitsdruck zur Ausdehnung, also gleichsam gewaltsam in die diastolische Stellung zurück, so treten lebhafte Contractionen ein, die beim Nachlassen des Druckes

1) Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 32. 296. 1893.

und der Ausdehnung aufhören, weil der Ventrikel sofort in seine systolische Stellung zurückkehrt. Schließlich wird der Muskel völlig unerregbar, er stirbt ab. Doch behält er auch in diesem Zustande noch die Eigenschaft bei, nach dem Aufhören der Ausdehnung rasch wieder in die ausgeprägteste systolische Stellung überzugehen. Aus diesen Tatsachen folgt mit Notwendigkeit, daß es sich, abgesehen von dem schließlichen Absterben des Herzens, nur um Veränderungen der Elasticitätszustände des Muskels handeln kann, während die Contractilität unverändert bleibt.

Die Tatsache, daß die Stoffe dieser Gruppe den Muscarinstillstand bis zu einem gewissen Grade aufheben (vergl. oben S. 162), deutet darauf hin, daß sie auch eine erregende oder die Erregbarkeit steigernde Wirkung auf den Herzmuskel ausüben.

Diese Erregbarkeit oder Contractilität des Muskels ist nicht zu wechseln mit dem Erregbarkeitszustand des Herzmuskels, während er eine Contraction ausführt. Letztere Erregbarkeit nimmt im aufsteigenden Schenkel der Zuckungscurve bis zum völligen Aufhören ab, im absteigenden Schenkel wieder zu und kommt dadurch zustande, daß das Herz nur maximale Contraktionen ausführt und während derselben natürlich nicht zu noch weiter verstärkter Contraction angeregt werden kann. Es handelt sich also bei dieser „refractären Phase“ des tätigen Herzmuskels, für welche die Physiologen ein besonderes Interesse zu haben scheinen, eigentlich gar nicht um eine Änderung der Erregbarkeit.

Die Vorhöfe schlagen noch eine Zeitlang fort, nachdem der Ventrikel bereits zum Stillstand gekommen ist. Wenn ihre Pulsationen dann aufgehört haben, so sind sie gleich völlig gelähmt. Ein durch veränderte Elasticitätsverhältnisse bedingter Stillstand, wie am Ventrikel, kommt bei ihnen nicht zustande, weil ihre Systole niemals zum Verschwinden des Innenraumes führt, so daß die Contraktionen, wie am künstlich ausgedehnten Ventrikel, trotz der Vergiftung ohne Hinderniß weiter gehen können.

Anders gestalten sich die Erscheinungen, wenn man das Gift dem Herzen nicht mit dem Blute oder der Ernährungsflüssigkeit zuführt, sondern es auf die Außenfläche des Herzens appliciert.

Jacobj und Wybauw¹⁾ beobachteten zuerst, daß beim

1) Jacobj u. Wybauw, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 44. 368 u. 434. 1900.

Eintauchen des Herzens in eine Helleborein enthaltende Nährflüssigkeit, also bei Berührung seiner äußeren Oberfläche mit dem Gift, zunächst nur die gewöhnliche Vergrößerung des Pulsvolums und die Verlangsamung der Frequenz eintreten, daß aber schließlich der Ventrikel nicht, wie bei der innerlichen Anwendung des Giftes, in der Systole, sondern umgekehrt in der Diastole zum Stillstand kommt. Doch ist dieser, wie die Untersuchungen von Benedicenti²⁾ ergeben haben, kein dauernder, sondern wird nach wenigen Minuten von spontan eintretenden Pulsationen unterbrochen, die bald wieder aufhören, um nach einer, meist gleich langen Pause von neuem sich einzustellen. Diese Aufeinanderfolge von diastolischen Stillständen und kräftigen, großen Pulsationen kann sich einige Zeit hindurch wiederholen, bis das Herz schließlich dauernd im diastolischen Stillstand verharret. Atropin hat auf alle diese Erscheinungen keinen Einfluß. Wenn man es gleich während der ersten Ruhepause appliciert hat, so könnte man meinen, daß die darauf folgende Reihe von Pulsationen infolge der Lähmung der nervösen Hemmungsvorrichtungen durch das Atropin eingetreten sei.

Wenn dann das Gift allmählich die tieferen, inneren Schichten des Herzmuskels erreicht oder ihnen nachträglich mit dem Blute oder der Ernährungsflüssigkeit zugeführt wird, so geht das Herz aus der diastolischen in die systolische Stellung über und verharret in dieser.

Die Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auf die inneren und äußeren Schichten des Herzmuskels ist demnach eine ganz verschiedene, man kann sagen eine entgegengesetzte. In beiden Fällen handelt es sich offenbar um Veränderungen der Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels, derartig, daß die oberflächlichen Schichten des letzteren in den diastolischen, die inneren in den systolischen Zustand versetzt werden.

Diese doppelte Wirkung erklärt vollkommen alle Veränderungen und Erscheinungen der Herztätigkeit, die man bis zum Eintritt des Herzstillstandes beobachtet und experimentell festgestellt hat.

1) Benedicenti, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 47. 360. 1902.

Eingehende Untersuchungen am isolierten Froschherzen¹⁾ haben gezeigt, daß auf der ersten Stufe der Wirkung der elastische Widerstand des Herzmuskels, den er einer auf ihm lastenden Flüssigkeitssäule entgegensetzt, vermindert, d. h. seine Dehnbarkeit vermehrt wird, was als Folge der Wirkung auf die oberflächlichen Schichten anzusehen ist. Doch kehrt das Herz sofort zu dem Anfangsvolum zurück, wenn die Belastung durch die Flüssigkeitssäule aufhört, sodaß also der Muskel zugleich eine größere physiologische Dehnbarkeit und eine sehr vollkommene Elasticität erhält. Infolge dieser diastolischen und systolischen Elasticitätsänderungen tritt regelmäßig eine Verstärkung der diastolischen Ausdehnung und darauf ein vollkommenes Zurückgehen in den systolischen Zustand ein. Dieser Vorgang hat eine Vergrößerung des Pulsvolums zur Folge, so daß mit jeder Herzcontraction vom Ventrikel mehr Blut ausgetrieben wird, als bei unvergiftetem Herzen. Dabei erfährt aber die absolute Kraft des letzteren keine Zunahme.

Derartig gestalten sich die Folgen dieser Wirkung auf die Herztätigkeit aber nur dann, wenn im natürlichen, tierischen Kreislauf oder bei einer für experimentelle Zwecke hergestellten, den natürlichen Kreislaufsverhältnissen möglichst entsprechenden Versuchsanordnung das Gift gleichzeitig auf die inneren und äußeren Schichten des Herzmuskels einwirkt. Wenn dagegen die innere Schicht zuerst von der die Systole verstärkenden Wirkung betroffen wird, so muß zunächst eine Verkleinerung des Pulsvolums eintreten, wie sie Straub (1905) bei der von ihm befolgten Versuchsanordnung beobachtet hat.

Auch andere von Straub und von Frank nach dem gleichen oder einem ähnlichen Verfahren erhaltenen Resultate lassen sich für die Erklärung der Digitalinwirkung auf das am Kreislauf tätige Herz nicht verwerten.

Frank¹⁾ hat die von A. Fick für die Untersuchung der Mechanik des tetanisierten, also künstlich erregten Skelettmuskels begründeten Principien für den natürlich erregten Herzmuskel angewendet.

1) Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 13. 1. 1880. Dreser, ibid. 24. 221. 1887; Dardufi, ibid. 25. 441. 1889.

2) Frank, Zeitschr. f. Biologie. 32. 369. 1895.

Er schloß den entleerten Ventrikel vollständig von der künstlichen Aorta ab und ließ ihn dann durch die Vorhofscontractionen sich mit einer genau bestimmten Menge Blutflüssigkeit füllen. Wenn sich jetzt der Ventrikel zu contrahieren versucht, so kann das Blut weder in die Aorta ausweichen, noch wegen des Schlusses der Atrioventricularklappen in den Vorhof zurücktreten, und der Ventrikelmuskel ist nicht imstande, in die systolische Verkürzung überzugehen; er erlangt bloß eine größere Spannung und übt infolgedessen einen gewissen Druck auf das Blut aus. In jedem Versuch stellte Frank verschiedene Füllungsgrade her und bestimmte für jeden derselben mittels eines Kautschukmanometers den Spannungsdruck, den eine einzelne Ventrikelcontraction im Maximum, d. h. am Gipfel der Druckkurve, hervorzubringen vermochte. Jedem Füllungsgrad entspricht also ein Spannungsmaximum, und diese Maxima bezeichnete Frank, wie Fick beim Skelettmuskel, als Maxima der isometrischen (Gleichmaß-)Zuckung. Von diesen Maxima, als Funktion der Ventrikelfüllung, läßt sich, wie bei den entsprechenden Werten des Skelettmuskels, die Dehnungskurve der isometrischen Maxima ableiten.

Straub fand nach diesem Verfahren, daß unter dem Einfluß der Stoffe dieser Gruppe bei gleichen Anfangsspannungen oder Anfangsfüllungen mit der oben erwähnten Verkleinerung des Pulsvolums eine Erhöhung der isometrischen Maxima, also eine Verstärkung der systolischen Kraft, verbunden ist, daß aber nach Eintritt der Vergrößerung des Pulsvolums diese Maxima vermindert sind, die systolische Kraft also abgenommen hat. Diese letztere von Straub beobachtete Erscheinung ist so zu erklären, daß die Digitalinwirkung auf die äußeren Schichten des Ventrikels überwiegend geworden ist. Auch am bloßgelegten (gefensterten) Froschherzen kann man derartiges beobachten, indem öfters ganz vollständige, aber nur sehr kurz dauernde diastolische Stillstände eintreten. Aber dieses Überwiegen der Wirkung auf die Diastole wird durch die Circulation bald wieder ausgeglichen und sie verteilt sich gleichmäßiger auf beide Schichten des Herzmuskels. Dabei wird die Dauer der Systole verlängert (Dreser, 1887); von einer Abschwächung derselben kann nicht die Rede sein.

Es ist klar, daß eine genaue Analyse der Mechanik des Herzmuskels im normalen Zustande wie unter dem Einfluß der Digitalinwirkung durch das Vorhandensein von zweierlei funktionell verschiedenen Muskelschichten wesentlich erschwert wird, weil jede besonders berücksichtigt werden muß, indem beide bald verhältnißmäßig gleich stark oder bald die eine mehr als die andere in Tätigkeit treten können. Namentlich wird auf die Applicationsweise des Giftes ein großes Gewicht zu legen sein.

Der durch die Stoffe der Digitalingruppe zustande kommende diastolische Herzstillstand stimmt in seinen äußeren Erscheinungen vollkommen mit den Folgen der Erregung der Hemmungsvorrichtungen überein. Wahrscheinlich handelt es sich in der Tat in beiden Fällen um den gleichen Vorgang, durch welchen eine Erschlaffung der oberflächlichen Schichten des Herzmuskels activ herbeigeführt wird. Nur trifft die „Digitalinwirkung“ direkt den letzteren, während bei Reizung der nervösen Hemmungsvorrichtungen die Erregung von diesen auf den Muskel übertragen wird.

Daß hier durch Nervenirregung direkt Muskeler schlaffung herbeigeführt werden kann, ist kein ungewöhnlicher Vorgang, sondern findet sein Analogon in der Erschlaffung der Muskulatur gewisser Gefäßgebiete bei Erregung ihrer Nerven. Weiter kommt man dann auch ungezwungen zu der Annahme, daß die Erregungen der beschleunigenden Herznerven eine den Hemmungsnerven entgegengesetzte direkte Wirkung auf die inneren Schichten des Herzmuskels ausüben: die Pulse werden frequenter, das Pulsvolum aber kleiner.

Gleichzeitig mit der Zunahme des Pulsvolums tritt eine Verlangsamung der Pulsfrequenz auf, die an Fröschen nicht im mindesten von einer Erregung der nervösen Hemmungsvorrichtungen des Herzens abhängt, denn sie bleibt nicht aus, wenn das Herz unter dem Einfluß jener kleinen Atropinmengen steht, die eine vollständige Lähmung der nervösen Hemmungsvorrichtungen bewirken, ohne den Herzmuskel im geringsten zu alterieren. Ebenso wenig kann sie durch nachträgliche Application von Atropin beseitigt werden, wenn sie einmal eingetreten ist. Wenn die Zunahme des Pulsvolums und die Verlangsamung der Pulsfrequenz gleichzeitig auftreten, so bedeutet das, den obigen Ausführungen entsprechend, daß in diesem Stadium der Digitalinwirkung die diastolische Tätigkeit der oberflächlichen Schichten des Herzmuskels im Vergleich zu der systolischen Tätigkeit der inneren eine stärkere ist als im Normalzustande. Bevor der Ventrikel unter Verminderung seiner Schlagzahl und bei unveränderter Pulsation der Vorhöfe zum systolischen Stillstand kommt, ist die Frequenz seiner Contractionen zuweilen vorübergehend halb so groß als die der Vorhöfe. Straub (1905) konnte diese „Halbierung“ der Pulsfrequenz des Ventrikels durch geeignete Dosierung zu einem bleibenden Zustand machen.

Die Wirkung dieser Stoffe auf das Herz der Säugetiere ist dem Wesen nach die gleiche wie am Froschherzen und macht sich in ihren Folgen vor allem am Blutdruck bemerkbar. Es erfolgt nach geeigneten Gaben zunächst eine Steigerung des Blutdrucks mit Verlangsamung der Pulsfrequenz. Dann steigt die letztere unter weiterer Erhöhung des Blutdrucks und kann einen hohen Betrag erreichen. Schließlich werden die Pulse an Größe und Zahl unregelmäßig, der Blutdruck zeit große Schwankungen und es erfolgt unter jähem Absinken des letzteren Herzstillstand. Nach kleineren Gaben kommt es nur zur Steigerung des Blutdrucks und zur Verlangsamung der Pulsfrequenz.

Die Wirkung auf die äußeren Schichten des Herzmuskels ist die gleiche wie am Frosch.

Baldoni¹⁾ injizierte Kaninchen Digitalin, Helleborein und Bufotalin in die Pericardialhöhle, worauf in der Regel sofort ohne vorherige Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit ein starkes Absinken des Blutdrucks erfolgte und in einzelnen Versuchen auch vorübergehend Herzstillstand wie bei Vagusreizung eintrat. Auch hier ändert Atropin nichts an dieser Wirkung, deren Abhängigkeit von den genannten Stoffen über allen Zweifel nachgewiesen werden konnte.

Durch die gleiche Wirkung wie am Froschherzen wird also eine Vergrößerung der Pulsvolumina und als Folge derselben eine stärkere Füllung der Arterien hervorgerufen, dadurch, daß in der Zeiteinheit vom linken Herzen mehr Blut in die Aorta getrieben wird, als vor der Vergiftung, und zwar auch dann, wenn die Zahl der Pulse in der Zeiteinheit eine Verminderung erfahren hat. Gottlieb und Magnus²⁾ haben durch besondere Versuche nach Strophantin auch eine stärkere Füllung der Gehirngefäße nachgewiesen. Die stärkere Füllung der Arterien, die eine Steigerung des Blutdrucks hervorbringt, kommt unter allen Umständen zustande, so lange das Herz noch schlägt, mag es dabei krank oder gesund sein. Plumier (1905) gibt an, daß der Blutdruck in der A. Pulmonalis ebenfalls gesteigert ist.

Die Abhängigkeit der stärkeren Füllung der Arterien von der in diesem Sinne veränderten Herztätigkeit läßt sich auch

1) Baldoni, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 52. 205. 1905.

2) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 48. 262. 1902.

am Säugetier mit voller Sicherheit nachweisen. Wenn man an tief chloralisierten Hunden, an denen wegen der völligen Erschlaffung der Gefäßwandungen jede Herzcontraction an der Blutdruckcurve eine starke Pulserhebung hervorbringt, Digitalin oder eine andere der hierher gehörenden Substanzen injiziert, so nehmen die Pulserhebungen an Höhe oft noch sehr bedeutend zu, was nur durch eine Vergrößerung des Pulsolumens zu erklären ist.

Diese Wirkungen wurden von Bock mit Hilfe der oben (S. 31) angegebenen Versuchsanordnung direkt am isolierten Kaninchenherzen bestätigt. Besonders interessant und bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß in diesen Versuchen bei schwachem und ermatteten Herzen der vom letzteren hervorgebrachte Druck unter dem Einfluß des Helleboreins verhältnißmäßig weit höher stieg, als bei kräftig arbeitendem. Dies steht mit der weiter unten erwähnten Beobachtung von Fraser in Einklang, daß die diastolische Ausdehnung besonders deutlich an geschwächten Herzen hervortritt. Waren die Herzschläge vor der Helleboreinjection unregelmäßig, so wurden sie nach derselben während der Drucksteigerung regelmäßig. Die Pulsfrequenz war nur in einem Versuche verlangsamt, sonst blieb sie unverändert.

Blutdruckversuche von A. Fraenkel¹⁾ an verschiedenen Tierarten mittels des Tonographen ergaben mit steigendem mittlerem Blutdruck eine Vergrößerung der pulsatorischen Schwankung, d. h. der Differenz zwischen dem Blutdruck in der Systole und der Diastole des Herzens. Auch Rolleston²⁾ (1888) hatte gefunden, daß sowohl der systolische wie der diastolische Druck im linken Vorhof und Ventrikel gesteigert werden. Dabei dauerte die systolische Steigerung länger als die diastolische.

Zugleich mit dieser Druckerhöhung tritt auch an Säugetieren und namentlich beim Menschen eine oft sehr erhebliche Verlangsamung der Pulsfrequenz ein, die nur vermindert wird, wenn man die Vagi durchschneidet, und völlig aufhört oder ganz ausbleibt, wenn man die nervösen Hemmungsvorrichtungen nachträglich oder vorher mit Atropin lähmt. Die Pulsverlang-

1) Fraenkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 40. 40. 1897.

2) Die neuere englische und amerikanische Literatur über die Digitalingruppe bei Cushny, The Journ. of exper. Medicine Vol. II. 233—298. 1897.

samung hängt daher von einer zum Teil centralen in der Bahn des Vagus fortgeleiteten, zum Teil localen oder peripheren Erregung der nervösen Hemmungsvorrichtungen des Herzens ab. Im Verlaufe einer stärkeren Vergiftung verlieren die herzhemmenden Vagusendigungen auch ohne Atropin ihre Erregbarkeit, und dann tritt Pulsbeschleunigung über die Norm ein. Auf die Blutdrucksteigerung haben diese Veränderungen der Pulsfrequenz keinen nachweisbaren Einfluß. Sie bleibt sowohl während der Verlangsamung als auch während der nachfolgenden oder von vornherein durch Atropin hervorgerufenen Beschleunigung der letzteren bestehen. Die Erregung der nervösen Hemmungsvorrichtungen im Centralnervensystem und im Herzen ist eine Folge des gesteigerten Blutdrucks. Sie kommt nicht zustande, wenn dieser ausbleibt. Die Pulsverlangsamung hat also hier, wenigstens zum Teil, eine ganz andere Ursache als am Froschherzen (vergl. oben S. 274).

In dem erwähnten Versuch am chloralisierten Tier mit völlig erschlafften Gefäßwänden tritt die Druckerhöhung ohne merkliche Beeinflussung der Pulsfrequenz ein und ist daher lediglich als Folge der Vergrößerung des Pulsvolumens anzusehen, indem in der Zeiteinheit eine größere Menge von Blut in die Aorta getrieben und eine stärkere Füllung der Arterien herbeigeführt wird. Da aber, wie oben angegeben, die Blutdrucksteigerung auch dann nicht ausbleibt, wenn der Puls verlangsamt oder beschleunigt ist, so darf man annehmen, daß auch unter diesen Umständen die in einer bestimmten Zeit von dem vergifteten Herzen ausgetriebene Blutmenge, also seine relative Arbeitsleistung, größer ist als vor der Vergiftung. Die Contractionerscheinungen am bloßgelegten, unter dem Einfluß der Digitalinwirkung stehenden Herzen hat Cushny¹⁾ mit Hilfe des „Myocardiographen“ und des „Cardiometers“ genau untersucht. Nach den Versuchen von A. Fraenkel²⁾ an Katzen mit Digitoxin, Digitalin und Strophantin wurden selbst in monatelangen Versuchen die wirksamen, die Pulsfrequenz verlangsamenenden Gaben nicht unwirksam. Es trat also keine Gewöhnung ein.

1) a. a. O. oben S. 277.

2) Fraenkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 51. 84. 1903.

Man hat sich seit längerer Zeit immer wieder bemüht, die Beteiligung einer Gefäßverengung an dem Zustandekommen der Blutdruckerhöhung nachzuweisen, unter anderem auf Grund von Durchströmungsversuchen an überlebenden Organen von Kaltblütern (Donaldson und Stevens, 1883; S. Ringer und Sainsbury, 1884) und von Säugetieren (Kobert, 1886). In diesen Versuchen bringt ein Zusatz von Digitalin und von anderen Substanzen dieser Gruppe zum durchströmenden Blut eine Verlangsamung des Stromes hervor, die sicher von einer Gefäßverengung abhängt. Allein diese Erscheinung ist nicht ganz constant, indem an der Niere häufig das Gegenteil — eine Beschleunigung der Ausflußgeschwindigkeit — beobachtet wird (Kobert und Thomson, 1886). Ferner übersteigen die dem Blut zugesetzten Giftmengen um das Vielfache die Gaben, welche direkt in das Blut lebender Tiere gebracht bereits starke Steigerung des arteriellen Drucks bedingen. Endlich treten diese Gefäßverengungen auch an ganz faulen Organen ein (Kobert¹⁾). Alle diese Umstände machen es unwahrscheinlich, daß an dem Zustandekommen der Blutdrucksteigerung eine derartige Verengung der Gefäße beteiligt ist.

Gottlieb und Magnus²⁾ haben das Verhalten der Gefäße während der Blutdrucksteigerung in der Weise zu ermitteln gesucht, daß sie einerseits die aus verschiedenen Venen ausfließende Blutmenge und andererseits plethysmographisch das Volumen einzelner Organe bestimmten und diese Werte mit denen vor der Vergiftung verglichen. Sie fanden nach Anwendung von Strophantin, Digitalin und Convallamarin bei steigendem Blutdruck eine Abnahme des Ausflusses aus den Venen des Darms und anderer Unterleibsorgane, dagegen eine Steigerung desselben aus der Femoralvene und plethysmographisch ein Anschwellen der Milz und Niere und ein Anschwellen der Extremität. Nur nach einer anscheinend sehr großen Gabe von Digitoxin (0,1 g für einen Hund von 18,4 kg) trat auch an der Extremität ein Anschwellen ein, das auch in anderen Versuchen vorkam. Es läßt sich nicht übersehen, ob in diesen Versuchen die Abnahme des Ausflusses aus den Venen in der Tat von einer Verengung und die Steigerung von einer Erweiterung der Gefäße abhängig ist. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Erhöhung des Blutdrucks in einzelnen Gefäßgebieten eine Verlangsamung, in anderen eine Beschleunigung der Strömung verursacht. Ein quantitativ veränderter Austausch zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit scheint nach vorläufigen Versuchen von Benedicenti dabei nicht im Spiele zu sein.

Eine Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auf die Gefäße ist keineswegs ausgeschlossen. Sie kann dadurch zustande kommen, daß sowohl die Gefäßmuskeln als auch die Capillarwandungen in demselben Sinne beeinflußt werden, wie der Herzmuskel, so daß beides, Gefäßverengung

1) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 22. 105. 1886. Literatur.

2) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 47. 135. 1901.

und Gefäßerweiterung die Folge sein könnte. Aber sicher ist, daß eine Gefäßverengung bei der therapeutischen Anwendung dieser Mittel, namentlich auch der Digitalis, ausgeschlossen ist.

Die Digitalis und alle übrigen therapeutisch benutzten Stoffe dieser Gruppe wären schlechte Mittel bei Herzkrankheiten, wenn sie die kleineren Arterien und vielleicht auch die Capillaren enger machten und dem Durchtritt des Blutes einen größeren Widerstand bereiteten. Dadurch würde die Circulation nicht begünstigt, sondern gehemmt werden, es käme zu wenig Blut in die Nieren und das Eintreten einer verstärkten Harnabsonderung bliebe unverstänlich. Das Coffein wirkt weit unzuverlässiger diuretisch als das Theobromin, weil es mehr als dieses die kleineren Arterien zur Contraction bringt.

Von diesen Wirkungen läßt sich für therapeutische Zwecke der erste Grad, die stärkere Füllung der Arterien, durch geeignete kleine Gaben der Stoffe dieser Gruppe ohne besondere Gefahr für das Leben auch an Menschen hervorrufen und selbst längere Zeit unterhalten. Nur der stärkeren Füllung der arteriellen Gefäße kann man eine wesentliche therapeutische Bedeutung beimessen. Die übrigen Erscheinungen, namentlich auch die Verlangsamung der Pulsfrequenz, auf die man bei der Anwendung der Digitalis ein so großes Gewicht gelegt hat, sowie die Regulierung der Herzcontractionen sind nur Folgen der Veränderung des Herzmuskels und der stärkeren Füllung der Arterien.

Die Blutdrucksteigerung als Folge der stärkeren Füllung der Arterien wird durch die höhere Spannung der Arterienwandungen bedingt. Sie kann bei länger dauernder Digitalinwirkung und fortbestehender stärkerer Füllung der arteriellen Gefäße allmählich auf einen gewöhnlichen niederen Blutdruck zurückgehen, indem die Spannung der Arterien nachläßt, sich der stärkeren Füllung anpaßt. Daher ist es erklärlich, daß nach klinischen Erfahrungen ein therapeutischer Erfolg der Digitalisbehandlung sowohl bei steigendem, als auch bei gleichbleibendem, ja sogar bei sinkendem Blutdruck zustande kommen kann.¹⁾ Durch die bleibende verstärkte Blutzufuhr zu den Arterien in allen diesen Fällen wurde der therapeutische Erfolg gesichert.

1) Vergl. Fraenkel, Münch. med. Wochenschr. 1905. 1537.

Wenn eine stärkere Füllung der Arterien und die davon abhängige Steigerung des arteriellen Drucks die Veränderungen sind, die man an Gesunden und Kranken durch diese Stoffe zu erzeugen imstande ist, so ergeben sich die Indicationen für ihre rationelle Anwendung von selbst. Überall da, wo Krankheitserscheinungen von einer zu geringen Füllung der Arterien und einem abnorm niederen Blutdruck infolge abnormer Blutverteilung abhängen, können diese Mittel in gewissen Fällen nützlich werden.

Zu den Krankheiten, deren Folgezustände und Symptome im wesentlichen von einem zu geringen Blutgehalt der arteriellen Gefäße und einem niederen Druck in denselben abzuleiten sind, gehören in erster Linie die Klappenfehler des Herzens. Sie verursachen zunächst Stauungen des Blutes in den Venen und Capillaren des großen und kleinen Kreislaufs. Das führt weiter zur Verminderung der Harnsekretion, zu Respirationsstörungen und zum Auftreten von Wassersuchten. Wird in diesen Fällen der Blutgehalt erhöht, so nimmt die Harnsekretion zu, die ausgetretene Flüssigkeit wird aus den Höhlen und Geweben des Körpers resorbiert, und die Respirationsstörungen schwinden.

Bei Insufficienz der Herzklappen wird der Blutkreislauf bei Anwendung dieser Mittel noch wesentlich dadurch gefördert, daß sie eine Verlängerung der Systole herbeiführen. Infolgedessen wird das Blut verhindert, sogleich wieder in das Herz zurückzutreten, und gewinnt mehr Zeit, aus den Arterien in die Venen überzufließen. Die Versuche, welche diese Verlängerung der Systole erweisen, sind zwar nur am Froschherzen ausführbar (Dreser, 1887), doch läßt sich das gleiche Verhalten in Analogie mit allen übrigen Wirkungen wohl auch für das Säugetierherz annehmen.

Bei Wassersuchten infolge von Herzkrankheiten tritt nach der Anwendung von Digitalis die Vermehrung der Harnabsonderung in den Vordergrund. Diese sogenannte diuretische Wirkung ist nur als Folge der stärkeren Füllung der Arterien zu betrachten. Hat letztere die normale Höhe, so wird bei Menschen und Hunden in der Regel keine Vermehrung der Harnsekretion hervorgebracht. Es kann auf der Höhe der Wirkung bei Hunden die Harnmenge sogar abnehmen oder die Absonderung auch wohl ganz ausbleiben (Brunton und Power¹⁾). Nur an Kaninchen tritt regelmäßig eine Steigerung der Diurese ein, die mehr als das zwanzigfache der normalen betragen kann (Pfaff, 1893).

1) Brunton u. Power, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1874. 497.

Man hat bei der Beurteilung des therapeutischen Effects der Digitalis ein großes Gewicht auf die Verlangsamung der Pulsfrequenz gelegt. Da diese aber im wesentlichen durch die Erregung der Hemmungsapparate zustande kommt (vergl. oben S. 277), so muß sie auch an Kranken den Blutdruck, wie bei Vagusreizung, niedriger halten, als er ohne diese Hemmung sein würde. Bei Herzkranken scheint die stärkere Füllung der Arterien unabhängig von der Steigerung des Blutdrucks eine Verlangsamung der Pulsfrequenz herbeizuführen.

In welchen speciellen Fällen die stärkere Füllung der Arterien und die künstliche Erhöhung des Blutdrucks von Nutzen ist, das festzustellen ist die Aufgabe der speciellen Pathologie und Therapie.

Da das Herz unter dem Einfluß der Digitalinwirkung gezwungen ist, eine größere Arbeitsleistung zu vollführen, so muß der Zustand seiner Muskulatur diesen Anforderungen gewachsen sein. Erkrankungen derselben, z. B. Degenerationen, Atrophien, Dilatation, können daher im allgemeinen die Anwendung verbieten.

Ob die Digitalinwirkung auch in solchen Krankheiten von Nutzen ist, in denen eine geringe Füllung der Arterien nicht von Abnormitäten des Herzens, sondern von anderen Ursachen abhängig ist, läßt sich aus Mangel an rationellen Beobachtungen nicht übersehen. Es liegt in dieser Richtung zunächst die Aufforderung nahe, in **Lungenkrankheiten** eine stärkere Füllung des arteriellen Systems herbeizuführen, wenn die Beschaffenheit des Pulses auf einen, von allgemeiner Blutarmut unabhängigen geringen Blutgehalt der Arterien hindeutet, um in dieser Weise die Circulation in den Lungen zu begünstigen und einen heilsamen Einfluß auf den entzündlichen Proceß auszuüben. Diese Entlastung des Lungenkreislaufs könnte bei der Pneumonie nützlich sein. Bisher hat man die Digitalis in dieser Krankheit bloß zur Bekämpfung des Fiebers und der hohen Pulsfrequenz angewendet. Eine Herabsetzung der Temperatur kommt unter dem Einfluß dieses Mittels nur in der Weise zustande, daß entweder die Ursachen des Fiebers, z. B. die pneumonische Exsudation, beseitigt oder durch den Einfluß auf die Circulation der Stoffwechsel und die Wärmebildung eingeschränkt werden. Letzteres geschieht aber nur in den stärkeren Graden der Digitalinwirkung, wenn bereits die Herzklähmung beginnt. Der Effect ist dem eines Collaps

gleichzusetzen, wie er im Verlaufe schwerer Erkrankungen infolge lähmungsartiger Zustände des Herzens, der Respiration oder anderer Gebiete auftritt. Man kann durch einen künstlichen Collaps leicht die fieberhafte Körpertemperatur erniedrigen. Ganz abgesehen von der Frage, ob eine derartige Behandlung des Fiebers Nutzen schafft, ist sie für den Kranken jedenfalls mit Gefahren verbunden (vergl. oben S. 204).

Die Anwendung der Stoffe der Digitalingruppe bei Lungenkrankheiten darf nur darauf ausgehen, eine stärkere Füllung der Arterien und infolgedessen vielleicht eine Begünstigung des Lungenkreislaufs zuwege zu bringen, falls dieses indiciert erscheint. In diesem Sinne sind Erfolge auch in solchen Krankheitsfällen denkbar, in denen habituelle Lungencongestion zu Lungenblutungen führen und das Auftreten von Lungentuberkulose begünstigen. Auch ist es nicht unwahrscheinlich, daß eine längere Zeit unterhaltene stärkere Füllung der Arterien in derartigen Zuständen einen günstigen Einfluß auf die Ernährung im allgemeinen auszuüben vermag. In früherer Zeit spielte die Digitalis sogar bei der Behandlung der ausgesprochenen Lungenschwindsucht eine große Rolle.

Geeignete kleine Gaben können jahrelang genommen werden, ohne Störungen der Pulsfrequenz oder andere unangenehme Folgen zu bedingen (Naunyn¹⁾; Kußmaul²⁾). Bemerkenswert sind die Versuche von Hare und Coplin (1897) an Ferkeln. Diese Tiere erhielten täglich steigende Gaben Digitalis und bekamen im Vergleich zu den Ferkeln im Parallelversuche, welche ohne Digitalis gehalten wurden, eine Hypertrophie des Herzens. Es könnte sich dabei um die Folge einer Gymnastik des Herzens unter dem Einfluß der Digitalis handeln.

In der Praxis sind die reinen wirksamen Stoffe erst in neuester Zeit in Anwendung gekommen; man gebraucht aber immer noch hauptsächlich die Digitalis, daneben Strophanthuspräparate und in gewissen Fällen die Scilla.

Die Digitalisblätter enthalten außer den drei genannten Bestandteilen auch noch Digitaliresin und Toxiresin (vergl. oben S. 263), sowie das wenig wirksame, dem Saponin nahestehende Digitonin. Es ist nicht wahrscheinlich, daß diese Substanzen beim Gebrauch der Digitalis eine Rolle spielen.

Bei der praktischen Anwendung der Digitalis kommt daher nur die Digitalinwirkung in Betracht. In der Meerzwiebel sind

1) Naunyn, Therap. d. Gegenwart. Mai 1899. 192.

2) Kußmaul, Therap. d. Gegenwart. Jan.—Febr. 1900.

andere wirksame Bestandteile als das Scillaïn bisher nicht aufgefunden worden.

Die Frage, welche der oben genannten reinen Substanzen sich für therapeutische Zwecke eignen, kann vorläufig nicht mit voller Sicherheit beantwortet werden. Die einen sind schwer oder garnicht in der nötigen Menge ohne übermäßige Kosten zu beschaffen, andere ihrer Resorptionsverhältnisse wegen nicht sicher zu handhaben. Selbst die in Wasser löslichen Substanzen gehen nicht ganz leicht von den Applicationsstellen in das Blut und die übrigen Körperflüssigkeiten und aus diesen in die Gewebe über und werden insbesondere aus den letzteren anscheinend nur langsam wieder ausgeschieden. Wenn dabei die Ausscheidung mit der Resorption nicht völlig Schritt hält, so kann es allmählich zu einer Anhäufung der wirksamen Bestandteile im Organismus kommen, und es tritt die bei längerem Gebrauch von Digitalis gefürchtete cumulative Wirkung ein, welche darin besteht, daß unerwartet Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit und Collapszustände — große Schwäche, Gesichtsverdunkelungen, Verwirrung, Hallucinationen — sich einstellen. Man könnte den Grund der cumulativen Wirkung auch darin suchen, „daß die chemische Veränderung der Organe, auf welcher in letzter Instanz die Veränderung der physiologischen Funktion beruht, nur sehr langsam zustande kommt und auch sehr langsam wieder verschwindet“ (van der Heide und Stokvis¹⁾). Es würde sich dabei um eine wahre, nach der Ausscheidung des Giftes fortbestehende, von molecularen Vorgängen abhängige Nachwirkung auf den Herzmuskel handeln.

Bei den klinischen Versuchen mit den reinen Substanzen sind zuerst die in Wasser leicht löslichen Glykoside Helleboreïn und Convallamarin zur Anwendung gekommen, in der Erwartung, daß sie die günstigsten Resorptionsverhältnisse und sichere Erfolge bieten werden. Diese Erwartung hat sich nicht bestätigt. Kleine Gaben von Helleboreïn blieben ohne Wirkung (Leyden²⁾), größere Mengen (0,05–0,15) riefen zuweilen ganz prompt die gewünschte Diurese ohne die unten noch zu erwähnenden Durchfälle oder zugleich auch diese her-

1) van der Heide, Arch. f. exp. Path. u. Parmakol. 19. 127. 1885.

2) Leyden, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 25 u. 26. 1881.

vor (Falkenheim¹⁾); wieder in anderen Fällen stellten sich nur die letzteren ein, ohne daß Herzwirkung und Diurese zustande kamen (Goertz²). Dieses Verhalten erklärt sich am einfachsten durch die Annahme, daß die Resorption des Helleboreins vom Magen aus langsamer erfolgt als hernach die Ausscheidung aus dem Organismus oder seine Zersetzung im letzteren, so daß die zur Wirkung erforderlichen Mengen sich nur schwer ansammeln können. Ähnlich verhält sich das **Convallamarin**, sei es, daß dasselbe im reinen Zustande oder in Form eines Aufgusses der Blätter oder Blüten der Maiblumen angewandt wird.

In neuester Zeit sind sehr eingehende Untersuchungen an Kranken mit dem reinen **Digitalin** angestellt worden, welches unter dem Namen *Digitalinum verum* in den Handel kommt. Zunächst ergaben genaue Versuche an Hunden, Katzen und Kaninchen, daß die Wirkung des reinen Digitalins auf Blutdruck und Harnabsonderung mit denen eines Aufgusses der Digitalisblätter völlig übereinstimmt (Pfaff³). In verschiedenen Krankheiten blieb nur in einzelnen Fällen, wie es auch nach der Anwendung der Digitalis vorkommt, ein günstiger Einfluß auf die gestörte Herztätigkeit aus. In der Regel wurde der vorher kleine, schwache, unregelmäßige und frequente Puls nach dem Gebrauch des Digitalins voller, gespannter, regelmäßig und bedeutend verlangsamt (Pfaff, 1893; H. Paull, 1893; Jaquet und Stoitscheff⁴). Eine genaue quantitative Pulsuntersuchung nach der sphygmochronometrischen Methode von Jaquet und Von der Mühl (1892) ergab in 13 Fällen an Kranken im Minimum eine Verminderung der Pulszahlen um 7%, im Maximum um 43% und im Mittel um 26,6%. Vergleichende Untersuchungen an denselben Kranken mit Digitalin einerseits und mit Digitalis andererseits zeigten dann weiter, daß beide Mittel die Verlangsamung der Frequenz und die Regulierung der Schlagfolge des Herzens durchschnittlich genau in demselben Maße herbeiführten. Wenn aber in einem

1) Falkenheim, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **36**, 84. 1884.

2) Goertz, Über Helleborein. Ein Versuch zum Ersatz der Digitalis. Diss. Straßburg 1882.

3) Pfaff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32**, 1. 1893.

4) Stoitscheff, Die Wirk. des Digitalinum verum verglichen mit derjenigen des Digitalisinfuses. Baseler Diss. Leipzig 1894.

der Fälle ein derartiger Einfluß nach Digitalin nicht nachgewiesen werden konnte, so blieb der Erfolg auch nach der Anwendung des Digitalisaufgusses aus (Jaquet und Stoitscheff). Klingenberg¹⁾ dagegen meint, daß das Digitalin in bezug auf die Beeinflussung des Pulses in schweren Fällen von Klappenfehlern die Digitalis quantitativ nicht ersetzen könne.

Das Strophantin scheint nicht allen Erwartungen zu entsprechen, vielleicht weil seine Wirkung in der Weise etwas abweichend ist, daß nach den Beobachtungen von Fraser²⁾ die diastolische Ausdehnung des Ventrikels schärfer hervortritt und besonders dann deutlich ist, wenn die Herzthätigkeit vorher abgeschwächt war. Vielleicht gelangt es infolge seiner Resorptionsverhältnisse in verhältnißmäßig größeren Mengen in die äußeren Schichten des Herzmuskels, als die anderen Stoffe dieser Gruppe (vergl. oben S. 276). In manchen Fällen könnte gerade dieses Prävalieren der diastolischen Erweiterung des Herzens nützlich sein.

Was die Vermehrung der Harnsekretion durch das Digitalin in den bisher beobachteten Krankheitsfällen betrifft, so steht seine Wirksamkeit auch in dieser Beziehung außer allem Zweifel. Nur in zwei von den von Klingenberg beschriebenen Fällen blieb die Diurese aus, während sie durch Digitalis hervorgerufen werden konnte. Es ist nicht ausgeschlossen, daß in den Digitalisaufguß feinvertheiltes Digitoxin im aufgeschwemmten Zustande übergeht und seine Wirksamkeit verstärkt.

Auch das Digitoxin hat bei Kranken Anwendung gefunden. Die zuerst von Masius (1893) beobachteten günstigen Erfolge nach täglichen Gaben von 1–2 mg haben inzwischen ihre volle Bestätigung gefunden. Marx³⁾ kam auf der Naunynschen Klinik zu dem Resultate, daß das Digitoxin außerordentlich prompt und wie ein Digitalisaufguß wirkt. Als Gabe hat er 0,2 mg 2 bis 3mal täglich angewendet. In einem Selbstversuche von Koppe⁴⁾ blieb eine Gabe von 1 mg Digitoxin ohne jede Wirkung, während 2 mg bei ihm eine

1) Klingenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **33**, 353. 1894.

2) Vergl. die ausführliche Monographie von Thos. Fraser, *Strophantus hispidus, its Natural History, Chemistry and Pharmacology*. Transactions of the R. Society of Edinburgh vol. **35**, p. 955. 1890; vol. **36**, p. 343. 1891.

3) Marx, *Üb. d. klin. Bedeutung des Digitoxinum crystallisat.* Diss. Straßburg 1898.

4) Koppe, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **3**, 289. 1875.

nicht weniger als 4 Tage dauernde lebensgefährliche Vergiftung hervorriefen. Bei einer anderen Person traten nach 4 mg nur gastrische Erscheinungen und eine Pulsverlangsamung bis auf 50 Schläge ein (van Aubel¹⁾). Ist das Gift einmal resorbiert, so wird es auch schwerer wieder ausgeschieden als die löslicheren Stoffe, z. B. das Digitalin, vielleicht auch schwerer zersetzt, und die Wirkung kann eine nachhaltigere und auch eine cumulative sein. Damit steht im Einklang, daß nach den Versuchen von A. Fraenkel²⁾ an Katzen das Digtotoxin stärker cumulierend wirkt als das Digitalin bei gleich wirksamen Gaben.

An die Anwendung der wirksamen Digitalisbestandteile in Form von subcutanen Injectionen ist kaum zu denken, weil sie alle mehr oder weniger leicht, auch wenn sie in Wasser löslich sind, phlegmonöse Entzündungen verursachen. Das Digtotoxin tut dies schon in Gaben von 0,1—0,5 mg (Koppe, 1875). Auf die Entzündung kann Eiterung und Nekrose des Gewebes mit Bildung von Hyalin oder hyalinartiger Substanz folgen. Sorgfältige Versuche haben erwiesen, daß Entzündung und Eiterung unabhängig von Mikroorganismen auftreten (P. Kaufmann³⁾, Dubler⁴⁾).

Man hat bei der Behandlung von Herzkrankheiten verschiedene Digitalispräparate auch direkt in die Venen eingespritzt. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die wirksamen Bestandteile zunächst das Herz zu passieren haben, bevor sie sich im Organismus verteilen, und daß dabei Herzstillstand eintreten könnte. Mendel⁵⁾ beobachtete nach der Einspritzung von Digitalispräparaten in die Venen von Kranken, daß in vielen Fällen, bevor die Verlangsamung des Herzschlages sich einstellte, ein „auffallendes Kleinwerden und eine Beschleunigung des Pulses“ eintraten. Hier ist also schon der oben (S. 275) erwähnte Grad der Wirkung angedeutet, der dem Herzstillstand vorausgeht.

Auf den Magen und Darmkanal üben diese Stoffe

1) van Aubel, Note sur la Digitale. Extrait du Bull. de l'Acad. R. de méd. de Belgique 1893.

2) a. a. O. oben S. 278.

3) Kaufmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 25. 397. 1889.

4) Dubler, Ein Beitrag z. Lehre von der Eiterung. Habilitationsschr. Basel 1890.

5) Mendel, Therapie d. Gegenwart 1905. S. 398.

ebenfalls eine toxische Reizung aus, welche beim Gebrauch der Digitalis nicht selten zu gastrischen Störungen, Durchfällen und anderen Erscheinungen eines Gastrointestinalkatarrhs führt. Diese Folgen sind nicht selten ein Hinderniß für die Anwendung der Digitalis sowie auch der reinen wirksamen Stoffe dieser Gruppe. An Hunden tritt selbst bei subcutaner Injection, z. B. von Digitoxin, heftiges Erbrechen ein.

Die Meerzwiebel wirkt so stark auf den Darmkanal, daß man sie früher als Abführmittel angesehen hat. Das hängt vielleicht damit zusammen, daß in ihr große Mengen colloïdaler Stoffe vorkommen, darunter hauptsächlich das eigenartige Kohlenhydrat Sinistrin, und daß solche Stoffe den Übergang des Scillaïns in den Darm begünstigen, die Resorption aber beeinträchtigen.

1. *Folia Digitalis*, Fingerhutblätter; zur Blütezeit gesammelte Blätter von *Digitalis purpurea*. Sie enthalten neben Digitalin, Digitalin und Digitoxin (vergl. oben S. 265 u. 268) die pikrotoxinartig wirkenden Zersetzungsprodukte derselben, Digitalresin und Toxiresin (vergl. oben S. 263) und das saponinartige Digitonin. Gaben 0,05–0,2!, täglich bis 1,0, als Aufguß.

2. *Tinctura Digitalis*. Digitalisblätter 1, Weingeist 10. Gaben 0,05–1,5!, täglich bis 5,0!

*3. *Digitalinum*, Digitalin, *Digitalinum verum* des Handels. In 700 Wasser lösliche Kriställchen. Gaben 0,002–0,006, 2–3 mal täglich, in alkoholischer Lösung.

*4. *Digitoxinum*, Digitoxin. In Wasser ganz unlösliche, farblose Kriställchen. Gaben 0,0002, 2–3 mal täglich, in alkoholischer Lösung.

5. *Bulbus Scillae*, Meerzwiebel; die gelblich weißen, fleischigen Schalen der Zwiebel von *Urginea maritima* (*Scilla maritima*). Das wirksame Scillaïn (vergl. oben S. 267) findet sich hauptsächlich in den roten äußeren Schalen. Gaben 0,05–0,2!, täglich bis 1,0!, als Macerationsaufguß.

6. *Acetum Scillae*. Meerzwiebel 5, Weingeist 5, verdünnte Essigsäure 9, Wasser 36. Gaben 1,0–2,0!, täglich bis 10,0!

7. *Oxymel Scillae*, Meerzwiebelhonig. Meerzwiebeleessig 1, Honig 2, auf 2 Teile eingedampft. Gaben 5,0–10,0.

8. *Tinctura Scillae*. Meerzwiebel 1, verd. Weing. 5. Gaben 10–20 Tropfen.

9. *Semen Strophanti*; von *Strophantus hispidus* und *S. Kombé*.

10. *Tinctura Strophanti*. Strophantussamen 1, verd. Weingeist 10, Gaben 0,5!, täglich 1,5!

34. Gruppe des Sapotoxins.

Es gibt zahlreiche, im Pflanzenreich sehr verbreitete, amorphe, farblose oder gelblich gefärbte, in Wasser leicht zu stark schäumenden Flüssigkeiten lösliche, stickstofffreie Glykoside oder Pentoside, die sich durch ihre Gleichartigkeit in chemischer Hinsicht auszeichnen und im ursprünglichen Zustande starke Gifte sind, aber durch Einwirkung von Alkalien in der Wärme in ungiftige Substanzen umgewandelt werden. Diese letzteren, die vielleicht der Mehrzahl nach untereinander identisch sind und auch vorgebildet in den Pflanzen vorkommen, nennt man Saponine, während man die giftigen als Sapotoxine bezeichnet. Eine scharfe chemische und pharmakologische Trennung der letzteren von den Saponinen ist bisher noch nicht erreicht¹⁾.

Sapotoxine und Saponine finden sich in einer großen Anzahl von Pflanzen und als Drogen benutzter Pflanzenteile. Besonders zu nennen sind die Rinde von *Quillaja Saponaria*, die Wurzel von *Saponaria officinalis* (Seifenwurzel) und *S. alba* und von *Polygala Senega*, ferner die Knollen von *Cyclamen europaeum*, die *Sassaparilla* und die Samen der *Ackerrade*, *Agrostemma Githago*.²⁾

Die wirksamsten Stoffe dieser Gruppe sind das **Sapotoxin** und die **Quillajasäure**, die beide neben einem gewöhnlichen Saponin in der Quillajarinde enthalten sind. Weniger giftig ist das *Agrostemma*-Sapotoxin. Ihm schließen sich die Bestandteile der noch gegenwärtig in manchen Ländern viel gebrauchten *Sassaparilla*, das *Sassasaponin*, *Parillin* und *Smilasaponin* an. Diese Stoffe sind, mit Ausnahme des kristallisierbaren *Parillins*, in Wasser sehr leicht löslich und haben alle Eigenschaften der Saponine. Den letzteren näher als dem Sapotoxin stehen das *Senegin* und *Cyclamin*. Das *Dioscin*, das in Wasser löslich ist, und das *Dioscorea*-Sapotoxin, beide aus der Wurzel von *Dioscorea Tokoro* wirken bei Warmblütern local entzündungserregend und nur schwach bei der Einspritzung in das Blut (Honda³⁾). Das in Wasser leicht lösliche *Digitonin*, welches nicht mit dem sehr schwer löslichen, kristallisierbaren *Digitonin* von *Kiliani* verwechselt werden darf, ist fast unwirksam.

1) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **23**, 233. 1887; Kruskal, Arbeiten aus dem pharmakol. Institut zu Dorpat VI. 1891; v. Schulz, ibid. XIV 1896.

2) Über eine Reihe anderer Saponine aus verschiedenen, zum Teil exotischen Pflanzen vergl. L. Weil, Beiträge zur Kenntniß der Saponinsubstanzen. Diss. Straßburg 1901.

3) Honda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51**, 211. 1904.

Das Sapotoxin der Quillajarinde wirkt ungemein heftig ertötend und zerstörend auf alle lebenden Organelemente, mit denen es in Berührung kommt, indem das Protoplasmae weiß wie durch ätzende Substanzen gänzlich verändert und aller Lebenseigenschaften beraubt wird.

Bei der Injection des Sapotoxins in das Blut gehen die Tiere nach großen, rasch tötenden Gaben unter den heftigsten Krämpfen an Lähmung des Gehirns, namentlich aber der Respiration zugrunde. Geringere, erst nach einigen Stunden den Tod bedingende Mengen, insbesondere von quillajasaurem Natrium, verursachen außerdem heftige, dysenterieartige Darmerscheinungen und die entsprechenden Veränderungen an der Schleimhaut: Hyperämie, Blutaustritt, Ödem der Darmwand, Hyalinbildung an den Gefäßen, Lockerung und nekrotischen Zerfall der Schleimhaut. Außerdem finden sich Ekchymosen und Auflagerungen an den serösen Häuten des Herzens. Nach den kleinsten, noch gerade tötlichen Gaben, etwa 0,5–1,0 mg pro kg Körpergewicht, verläuft die Vergiftung langsam, und der Tod erfolgt nach einigen Tagen durch Collaps ohne Darmerscheinungen.

Neben all diesen Wirkungen vermögen die Sapotoxine und Saponine beim Zusatz zum Blut die roten Blutkörperchen aufzulösen, am stärksten das Dioscin, am wenigsten das quillajasaure Natrium und das Dioscorea Sapotoxin¹⁾. Indessen scheint diese Wirkung auf den Verlauf der Vergiftung keinen merklichen Einfluß zu haben, weil bei Vergiftungen von Tieren mit diesen Substanzen das Auftreten von freiem Hämoglobin sich nicht hat nachweisen lassen. Veränderungen der Muskeln am Rumpf und Herzen werden nur bei direkter Application auf dieselben beobachtet.

Bei subcutaner Einspritzung des Giftes vollzieht sich die Resorption nur sehr langsam, die Vergiftungserscheinungen treten spät ein, und der Tod erfolgt erst am 3. oder 4. Tage meist ohne Darmerscheinungen durch allgemeine Lähmung. An der Injectionsstelle entwickelt sich eine starke, oft hämorrhagische Entzündung.

1) Über das Vermögen der verschiedenen Sapotoxine und Saponine, die roten Blutkörperchen aufzulösen, vergl. die Tabelle bei Honda a. a. O. Schmiedeberg, Pharmakologie (Arzneimittellehre) 5. Aufl. 19

Auch im Magen und Darmkanal erzeugt das Sapotoxin eine allgemeine Reizung, die zu Nausea, Erbrechen und Durchfällen führt, während eine Vergiftung durch Resorption ausbleibt. Die meisten Sapotoxine werden von der unversehrten Schleimhaut des Verdauungskanal nicht resorbiert. Nur das Agrostemma-Sapotoxin bringt vom Magen aus die gleichen Wirkungen hervor, wie nach der Einspritzung in das Blut, so daß also Vergiftungen mit Mehl, welches Ackerradesamen enthält, nicht ausgeschlossen sind.

An den Schleimhäuten des Mundes, Rachens, Kehlkopfes, der Nase und des Auges verursachen die Sapotoxine ebenfalls sensible und nutritive Reizung und infolgedessen Räuspern, Speien, Gefühl des Ekels, Kratzen im Munde und Rachen, convulsivische Hustenanfälle, Niesen, Tränenfluß, ödematöse Schwellung der Lider. An der äußeren Haut entstehen nur bei der Einreibung mit Fett Jucken und Brennen und nach wiederholter Application ein schmerzhafter Pustelausschlag.

Infolge dieser localen Wirkungen des Sapotoxins und der Quillajasäure rufen die Präparate der Senega- und Seifenkrautwurzel sowie der Quillajarinde bei Menschen ganz ähnliche Erscheinungen hervor wie die Brechmittel im Nausea-Stadium ihrer Wirkung, darunter namentlich Kratzen im Halse, Speichelfluß, Vermehrung und Verflüssigung des Bronchialschleimes, Hustenreiz. Man kann daher jene Präparate, von denen bisher fast nur die Senegawurzel in Gebrauch ist, in demselben Sinne als Expectorantien anwenden, wie die eigentlichen Brechmittel (vergl. Apomorphin und Emetin). Sie bieten gegenüber der Ipecacuanha den Vorteil, daß ihre wirksamen Bestandteile nicht resorbiert werden, und daß deshalb die erforderlichen Grade der expectorierenden Wirkung unabhängig von den allgemeinen, durch die Resorption bedingten Erscheinungen lediglich durch die locale Wirkung auf die Magenschleimhaut erzielt werden können. Es ließe sich für diesen Zweck statt der Senegawurzel die billigere und wirksamere Quillajarinde gebrauchen.

Unentbehrlich sind indeß die Stoffe dieser Gruppe als Expectorantien nicht, weil sich bei geschickter Handhabung der gleiche Zweck auch durch die Ipecacuanha erreichen läßt.

In bezug auf die Anwendung der Sassaparilla in Form der berühmten Zittmannschen Decocte bei der Behandlung

der Syphilis ist Böcker schon im Jahre 1857 nach sorgfältigen historischen, kritischen und experimentellen Untersuchungen zu der Ansicht gelangt, daß die Sassaparilla vielleicht ein vortreffliches Heilmittel sein kann, daß dieses aber noch nicht bewiesen sei. Wir dürfen heute auch den Vordersatz dieses Ausspruches bezweifeln und dieser Droge im besten Falle nur schwach expectorierende Wirkungen zuschreiben.

1. *Radix Senegae*, Senegawurzel; von *Polygala Senega*. Wirksame Bestandteile Sapotoxin und Sapo (Senegin). Gaben 5,0—15,0 täglich, auf 100—200 Aufguß.

2. *Sirupus Senegae*. Auf 100 Sirup der Aufguß von 5 Senegawurzel. Teelöffelweise mehrmals täglich.

3. *Radix Sassaparillae*, Sassaparilla; Wurzeln centralamerikanischer Smilax-Arten.

4. *Decoctum Sassaparillae compositum*, Zittmannsches Decoct. Sassaparilla 20, Zucker 1, Alaun 1, Anis 1, Fenchel 1, Sennesblätter 5, Süßholz 2 auf 500 Decoct.

5. *Cortex Quillajae*, Quillajarinde; von *Quillaja Saponaria*. Wirksame Bestandteile s. oben S. 288.

35. Gruppe der Helvellasäure.

In der Stein- oder Speisemorchel oder Lorchel, *Helvella esculenta*, die beim Genuß infolge ungeeigneter Zubereitung mehrfach zu Vergiftungen Anlaß gegeben hat, findet sich als giftiger Bestandteil die stickstofffreie Helvellasäure¹⁾, die eine sirupartige Masse bildet und in Wasser und Äther löslich ist. Durch Abkochen und Fortgießen des Kochwassers wird sie aus den Lorcheln vollständig entfernt und diese sind dann ganz ungiftig. Auch durch Trocknen und namentlich bei längerem Aufbewahren verlieren sie ihre Giftigkeit vollständig. Die Helvellasäure wird vom Magen aus leicht, aber etwas langsam resorbiert, und die Vergiftungserscheinungen treten daher erst einige Stunden oder noch länger nach der Aufnahme des Giftes in den Magen ein.

An Hunden stellt sich, nachdem sie die wässrige Abkochung der Lorcheln gefressen haben, zuerst heftiges Erbrechen

1) Boehm. und Külz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 19. 403. 1885.

ein und dann entwickeln sich allmählich die übrigen Symptome, die wenigstens im wesentlichen bei diesen Tieren davon abhängen, daß das Gift einen hochgradigen Zerfall der roten Blutkörperchen verursacht. Infolgedessen treten im Harn reichliche Mengen Hämoglobin auf und die Nieren erscheinen nach dem Tode der Tiere bei der Section wegen der Überfüllung und Durchtränkung mit Hämoglobin schwarzrot gefärbt; die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sind zum Teil zerstört und die letzteren selbst mit Hämoglobinmassen und Cylindern erfüllt. In der Milz finden sich reichliche Ablagerungen von Hämoglobin. Regelmäßig tritt am ersten oder zweiten Tage ein mehr oder weniger starker Icterus auf, der auch von der Auflösung der roten Blutkörperchen abhängig gemacht werden muß.

Die Symptomenreihe in den Vergiftungsfällen an Menschen beginnt ebenfalls mit heftigem Erbrechen, selten von mäßigem Durchfall begleitet, dann folgen nach einiger Zeit Gehirnerscheinungen, Benommenheit des Sensoriums, Sopor, zuweilen auch Delirien, Pupillenerweiterung, mehr oder weniger heftige convulsivische Krämpfe, in einzelnen Fällen icterische Hautfärbungen; das Auftreten von Hämoglobin im Harn oder andere Folgen einer Auflösung der roten Blutkörperchen, außer dem gelegentlichen leichten Icterus, hat man bei Menschen nicht beobachtet.¹⁾

In der älteren Literatur finden sich auch Angaben über die Giftigkeit der Spitzmorchel (*Morchella esculenta*).

36. Gruppe des Sphacelotoxins (Mutterkorn).

Das Mutterkorn, welches eine hauptsächlich an Roggenähren vorkommende Entwicklungsstufe (Sklerotium) des Pilzes *Claviceps purpurea* ist, hat in mehrfacher Beziehung eine große praktische Bedeutung. Mit dem Getreide zu Brot verbacken erzeugt es eine chronische Vergiftungskrankheit, den Ergotismus, von dem man eine gangränöse und eine krampfartige oder convulsivische Form, letztere auch Kriebelkrankheit

1) Über die Versuche an Tieren und die Vergiftungen bei Menschen vergl. Bostroem, Deutsches Arch. f. klin. Medie. 32. 209. 1882; Ponfick, Virch. Arch. 88. 445. 1882.

genannt, unterscheidet. Sein wässriger Aufguß verursacht ohne andere Erscheinungen eine Verstärkung der Wehen des schwangeren Uterus, wenn diese bereits im Gange sind, aber nicht die genügende Kraft haben, die Geburt oder die Ausstoßung der Nachgeburt herbeizuführen. Bei dieser Anwendung sowie bei den Versuchen, dadurch Abort und Frühgeburt zu erzielen, erfolgen zuweilen nach größeren Gaben sehr wirksamer Präparate acute Vergiftungen.

Die Bestandteile des Mutterkorns, von welchen diese Wirkungen und Folgezustände abhängen, waren bis vor kurzem trotz vielfacher Untersuchungen fast völlig unbekannt. Nur konnte vermutet werden, daß in der Droge mehrere wirksame Substanzen enthalten seien. Zuerst gelang es, zwei giftige Bestandteile einigermaßen zu isolieren und vor allem ihre Wirkungen näher festzustellen; es waren dies das Sphacelotoxin und das Alkaloid Cornutin (Kobert¹⁾). Jetzt müssen wir nach den Untersuchungen von Jacobj²⁾ den eigentlichen wirksamen Bestandteil, das Sphacelotoxin, und seine Verbindungen mit zwei anderen, an sich ungiftigen Bestandteilen des Mutterkorns unterscheiden.

Das reinste, bisher im freien Zustande dargestellte Sphacelotoxin bildet eine gelbe, aber sich bald grün färbende, nicht in Wasser, wohl aber in Alkalien lösliche, stickstofffreie, harzartige Masse, die sich sehr leicht zersetzt und unwirksam wird. Beständiger dagegen ist sie in ihren Verbindungen, dem Chrysotoxin und Secalintoxin (Ergotoxin).

Das Chrysotoxin ist die Verbindung des Sphacelotoxins mit dem unwirksamen, amorphem oder kristallisierten Ergochrysin, das sich, wie auch das Chrysotoxin in Alkalien leicht mit goldgelber Farbe löst und mit ihnen salzartige Verbindungen bildet. Das Chrysotoxin ist im freien Zustande leicht löslich in Alkohol, Äther und anderen derartigen Lösungsmitteln und bildet ein rein gelbes, geruch- und geschmackloses Pulver.

Das Secalintoxin (früher Ergotoxin) besteht aus einer Verbindung des Sphacelotoxins mit einer unwirksamen Base, dem Secalin, die mit dem Ergotin von Tanret nicht identisch ist. Das Secalintoxin bildet ein in Alkohol, Benzol, weniger in Äther, leicht in Säuren lösliches, fast weißes, kreideartiges Pulver.

Das Alkaloid Cornutin ist im Mutterkorn nur einmal in äußerst geringer Menge gefunden worden. Es bildete im freien Zustande eine sirupartige Masse, die sich teilweise schon beim Eindampfen ihrer

1) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 18. 316. 1884.

2) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 39. 85. 1897.

Lösungen zersetzte (Kobert, 1884). Durch seine große Wirksamkeit sowie dadurch, daß es Krämpfe hervorbrachte, war es leicht von anderen Mutterkornalkaloiden zu unterscheiden. Das spätere Cornutin von Kobert, wie es von Merck in den Handel gebracht wird, enthält nach den Versuchen von Palm¹⁾ an Tieren kein krampferregendes Cornutin, sondern an wirksamer Substanz nur wenig Chrysotoxin und Spuren des unwirksamen Secalins.

Palm hat noch verschiedene andere Mutterkornpräparate geprüft. Keines wirkte krampferregend. Das Cornutin von Keller besteht aus Secalin und zuweilen aus diesem und dem Secalintoxin, das Ergotin Tanret ebenfalls aus Secalin und enthält auch etwas, wahrscheinlich an letzteres gebundenes Sphacelotoxin. Das Cornutin ergotinum von Bombelon brachte geringe Verfärbung der Kämme von Hähnen hervor, ist also sphacelotoxinhaltig, und gab ausgesprochene Secalin- und Sclererythrin-(Mutterkornfarbstoff-)Reaction. Als unwirksam erwies sich das auch in die deutsche Pharmacopoe aufgenommene, amerikanische Extractum secalis cornuti fluidum. Es verursachte keine Verfärbung der Kämme von Hähnen. Ebenfalls ohne merkliche Wirkung waren das Extractum fluidum secalis cornuti von Schatz-Kohlmann und das Ergotinum asepticum von Parke, Davis u. Co. Dagegen brachten das Ergotin von Denzel eine recht bedeutende und das Secale cornutum dialysé von Golaz an Hähnen eine schwache Verfärbung der Kämme hervor, waren also sphacelotoxinhaltig.

Zu den wirksamen Bestandteilen des Mutterkorns muß endlich noch die Ergotinsäure gerechnet werden. Sie ist ein dem Saponin ähnliches, aber stickstoffhaltiges saures Glykosid und wurde in nicht ganz reinem Zustande unter jenem Namen und mit noch mehr fremdartigen Substanzen vermischt als Sklerotinsäure in den Handel gebracht.

Die Wirkungen des Sphacelotoxins, Chrysotoxins und Secalintoxins bedingen im wesentlichen sowohl die Giftigkeit des Mutterkorns, als auch seine therapeutische Bedeutung. Sie erzeugen durch ihre Gefäßwirkung Gangrän und verursachen Contractionen des schwangeren Uterus.

Die Gangrän läßt sich in allen ihren Entwicklungsphasen nur an Hähnen studieren, während sie unter den Säugetieren sich beim Schwein zwar entwickelt, jedoch bloß rudimentär in Form von Brandblasen an Ohren und Nase.

An Hähnen nehmen bei starker Vergiftung Kamm und Bartlappen zuweilen schon zwei Stunden nach der Einverleibung

1) Palm, Untersuchungen üb. d. Bedeutung des Mutterkorns und seiner Präparate für d. Geburtshilfe. Arch. f. Gynäkolog. 67. H. 3. 1902. Literatur.

des Sphacelotoxins in den Magen eine gangränöse Schwarzfärbung und trockene Beschaffenheit an. Weit rascher entwickelt sich die Wirkung bei subcutaner Einspritzung. Nach monatelanger Anwendung kleiner Gaben wird der Kamm vollständig abgestoßen. In einem Falle lösten sich sogar die Flügel ohne Blutung im Handgelenk ab (Kobert, 1884).

Das Secalintoxin ist weit wirksamer als das Chrysotoxin. Es bringt schon in Gaben von 0,02–0,03 g an Hühnern die charakteristische dunkle Verfärbung des Kammes hervor, während dazu vom Chrysotoxin 0,10–0,20 g erforderlich sind. Diesen Gaben entsprechen 5 mg des isolierten, aber bereits durch Zersetzung grünlich-braun gefärbten Sphacelotoxins.

Die Ursache dieser Gangrän ist eine durch Stase des Blutstromes bedingte hyaline Thrombose der feineren Arterienästchen (v. Recklinghausen). Die Stase wird durch eine krampfartige Contraction der Gefäße herbeigeführt, deren Ursache noch nicht ganz klar ist. Es scheint dabei eine direkte Wirkung auf die Gefäßwandungen beteiligt zu sein. Die nächste Folge dieser Gefäßverengung ist bei acuten Vergiftungen an allen Tierarten eine hochgradige Steigerung des Blutdrucks. Doch ist das Verhalten des letzteren während eines Blutdruckversuches ein wechselndes¹⁾, was vielleicht davon abhängt, daß die Gefäßcontraction anfangs keine kontinuierliche ist und erst allmählich wenigstens in einzelnen Gefäßgebieten zu einer dauernden wird. Gefäßcontraction und Stase müssen aber lange genug anhalten, um eine hyaline Gerinnung zustande kommen zu lassen. Daher ist es verständlich, daß die Gangrän an den peripheren Körperteilen auftritt, in denen der Blutstrom von Hause aus träge ist. Unerklärlich ist die Prädisposition einzelner Tierarten und die Immunität anderer.

Die Erscheinungen seitens des Nervensystems bestehen bei allen Tierarten in hypnotischen Zuständen, an Säugetieren in Unruhe und Bewegungsdrang. Schließlich erfolgt allgemeine Lähmung und Tod durch Respirationsstillstand.

Gleichzeitig mit der Gangrän der peripheren Körperteile

1) Vergl. Jacoby a. a. O. oben S. 293; Über das Verhalten des Blutdrucks unter dem Einfluß verschiedener Mutterkornpräparate vergl. Ph. Jolly, die Einwirkung des Mutterkorns auf die Circulation. Preisschr. u. Diss. Göttingen 1905.

stellen sich bei Hähnen, Hunden und Katzen Erbrechen und Durchfälle ein. Die letzteren können nach einigen Tagen sehr profus werden. Dabei finden sich im Darm Blutextravasate und Verschwärungen der Plaques und solitären Follikel. Auch diese Veränderungen sind als gangränöse Vorgänge aufzufassen.

An Kaninchen sind Durchfälle, Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen ohne Gangrän die Erscheinungen der chronischen Sphacelotoxinvergiftung.

Nach dem Tode lassen sich bei der acuten Form nirgends makroskopische pathologisch-anatomische Veränderungen nachweisen, so daß die Lähmung nicht als Folge von Gefäßcontractionen, sondern als direkte Sphacelotoxinwirkung aufzufassen ist. Bei chronischem Verlauf der letzteren finden sich Blutaustretungen in allen inneren Organen, auch im Gehirn und Rückenmark. Aber nur in einzelnen Fällen scheint zwischen ihnen und verschiedenen, während des Lebens beobachteten Erscheinungen ein Zusammenhang zu bestehen.

Die Contracturen an den Gliedern, die convulsivischen Muskelzuckungen und epileptiformen Anfälle, welche die krampfartige Form des Ergotismus bei Menschen kennzeichnen, werden bei der Vergiftung mit Chrysotoxin oder Secalintoxin an Tieren nicht beobachtet.

Das Cornutin dagegen ist ein regelrechtes Krampfgift. Es erzeugt an Säugetieren lange anhaltendes Würgen, Erbrechen und Durchfälle und sodann tonische und klonische epileptiforme Krämpfe. Durch gleichzeitige Erregung der centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern und der vasomotorischen Nerven wurden Pulsverlangsamung und Gefäßcontractionen bedingt. Letzere verursachten an curarisierten Tieren nach der Vagusdurchschneidung Steigerung des Blutdrucks. Der Tod erfolgte durch Respirationslähmung.

An Fröschen verursachen Gaben von 30–50 mg Chrysotoxin allgemeine Lähmung, aber keine Krämpfe. Das Fehlen der letzteren beweist die völlige Abwesenheit von Cornutin in dem Chrysotoxin.

Da das Cornutin nur einmal im Mutterkorn gefunden worden ist, so scheint es ein seltener und inconstanter Bestandteil des letzteren zu sein. Da es außerdem an Tieren nur acute, bald vorübergehende, mit dem Tode oder mit völliger Erholung endende Vergiftungen, niemals selbst bei längerem Gebrauch, Gangrän oder andere dauernde Störungen hervorbrachte, so ist nicht anzunehmen, daß es an Menschen bei der chronischen Mutterkornvergiftung die Ursache der epileptiformen und anderen Krampfstände ist. Wahrscheinlich werden auch diese durch das Sphacelotoxin als Folge von Gefäßcontractionen und Ernährungsstörungen bedingt. Bei den Geistesstörungen ist kaum an eine andere Genese zu denken.

Was die Anwendung des Mutterkorns in der Geburtshilfe betrifft, so handelt es sich dabei in der Regel nur um eine Verstärkung bereits eingetretener Wehen während der Geburts- und Nachgeburtsperiode.

An trächtigen Hunden, Katzen und Kaninchen rufen Gaben von 0,1–0,2 g Chrysotoxin eine reguläre Wehentätigkeit hervor, welche auch schon in der Mitte der Schwangerschaft zu einer sicheren und für das Muttertier zwar ohne dauernden Nachteil, aber nicht immer ohne Vergiftungserscheinungen verlaufenden Ausstoßung der Föten führt (Jacobj).

Nach den klinischen Versuchen von Palm¹⁾ an der Frauenklinik von Runge in Göttingen mit der Anwendung von Chrysotoxin-Natrium zur baldigen Beendigung langdauernder Geburten oder zur künstlichen Erregung der Geburtstätigkeit trat die Uterustätigkeit in allen 17 Fällen ein. Mengen von 0,01 g wirkten schon deutlich, 0,02–0,03 g sind die geeignetsten Gaben. Die Anwendung geschah stets subcutan.

Ob es dagegen gelingt, bei Menschen in den früheren Perioden der Schwangerschaft Uteruscontractionen und durch diese Abort und Frühgeburt herbeizuführen, ohne daß gleichzeitig Vergiftungserscheinungen sich einstellen, darf als zweifelhaft gelten. Jedenfalls wären zur Erzielung dieses Erfolges stärkere Gaben völlig wirksamer Präparate erforderlich. Wenn es unter diesen Bedingungen in einzelnen Fällen auch gelingen mag, die Dosierung derartig zu regulieren, daß nur Uteruscontractionen und keinerlei schädliche Wirkungen eintreten, so ist doch die Gefahr einer Vergiftung, deren Folgen nicht zu übersehen sind, immerhin so groß, daß die Anwendung dieses Mittels für einen solchen Zweck, vorläufig wenigstens, bedenklich erscheint.

Man hat an Menschen und Tieren die Beobachtung gemacht, daß die Gangrän zuweilen erst mehrere Wochen nach der letzten Aufnahme von mutterkornhaltigem Brot oder von reinem Sphacelotoxin sich entwickelte. Daher ist jeder stärkere oder längere Zeit fortgesetzte Gebrauch dieses Mittels, wie er früher bei mancherlei Zuständen, z. B. bei chronischen Blutungen und bei Aneurysmen, üblich war, ebenfalls zu verwerfen.

1) a. a. oben. S. 294.

Zur Verstärkung der Wehen dient gegenwärtig gewöhnlich ein Mutterkornaufguß, in welchem das Sphacelotoxin in Form von Chrysotoxin und Secalintoxin wahrscheinlich nicht gelöst, sondern durch das heiße Wasser wohl nur in feiner Verteilung aufgeschwemmt ist. Bloß das frisch gesammelte Mutterkorn hat seine volle Wirksamkeit; diese nimmt allmählich ab, und schon nach wenigen Monaten ist sie anscheinend vollständig verschwunden. Hieraus entspringt eine große Unsicherheit bei der Anwendung dieses Mittels, indem der gewünschte Erfolg das eine Mal ausbleibt, ein anderes Mal zugleich mit ihm Vergiftung eintritt, die schon nach einmaligen Gaben bedenklich werden kann.

Bei dieser nach arzneilichen Gaben beobachteten acuten Vergiftung treten Erbrechen, Kolikschmerzen und Durchfälle, Gefühl von Ameisenkriechen und Pelzigsein, schmerzhaftes Contractionen der Glieder, Pulsverlangsamung, Betäubung auf. Erholung ist mindestens die Regel.

Wie wenig geeignet die gebräuchlichen Mutterkornpräparate für die praktische Anwendung sind, ergibt aus der oben (S. 294) mitgeteilten Charakteristik derselben. Es ist alle Aussicht vorhanden, daß das Chrysotoxin nach den bisher damit erzielten Erfolgen alle übrigen Präparate und Anwendungsformen des Mutterkorns verdrängen wird, sobald es gelingt, diesen Körper in geeigneter Beschaffenheit technisch herzustellen.

Mit ähnlichen Verhältnissen hat man bei der vielfach geübten Anwendung des Mutterkorns gegen Blutungen zu rechnen. Hier kommen aber zu der durch die Beschaffenheit der Präparate bedingten Unsicherheit noch andere Momente hinzu, die den Erfolg zweifelhaft erscheinen lassen. Blutungen im Uterus werden in der bekannten Weise durch die Contractionen dieses Organs gestillt. An anderen Körpertheilen kann die Blutung unter dem Einfluß dieses Mittels nur durch eine Zusammenziehung der Gefäße zum Stehen kommen. Gelingt es wirklich, diese Gefäßwirkung hervorzubringen, so ist mit dem Erfolg sicher auch die Gefahr da, ja es läßt sich annehmen, daß an einzelnen Organen sich leichter Gangrän entwickeln, als an anderen Blutstillung zustande kommen wird. Falls daher nach der Anwendung dieses Mittels Blutungen aufhören, so ist der Verdacht nicht ausgeschlossen, daß dabei andere Ursachen als die Wirkungen des Mutterkorns tätig gewesen sind.

Der letzte der genannten Mutterkornbestandteile, die Ergotin- oder Sklerotinsäure, ist an Säugetieren wenig wirksam und bringt weder Vergiftungen noch Wehenverstärkung hervor. An Fröschen erzeugt sie eine eigenartige, interessante Lähmung des Rückenmarks.

1. *Secale cornutum*, Mutterkorn; das Sklerotium — die Ruheform — des vom Roggen gesammelten Pilzes *Claviceps purpurea*. Gaben 0,3–1,0, $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ stündlich, im wässrigen Aufguß.

*2. *Chrysotoxinum*, Chrysotoxin und Natrio-Chrysotoxinum, Chrysotoxin-Natrium. Vergl. oben S. 293. Gaben oben S. 297.

3. *Extractum Secalis cornuti*, Mutterkornextract. Der in Wasser und verdünntem Alkohol lösliche Anteil des Mutterkorn. Gaben 0,1–0,5, täglich bis 2,0, in Lösung.

4. *Extractum Secalis cornuti fluidum*. Wie andere Fluidextracte aus 100 Mutterkorn auf 100 Extract dargestellt. Gaben 0,3–1,0.

37. Gruppe des Cannabinols.

Verschiedene aus den in Indien und anderen heißen Gegenden Asiens gesammelten Zweigspitzen von *Cannabis sativa* hergestellte harz- oder extractartige Präparate dienen im Orient und in Indien unter dem Namen Haschisch und Charas als weit verbreitete Genußmittel und werden in Europa noch gegenwärtig als Narcotica gebraucht.

Der einheimische Hanf ist harzarm und enthält nur sehr wenig wirksame Substanz. Doch pflegte auch die Wirksamkeit der in den europäischen Handel kommenden Präparate des sogenannten indischen, d. h. des gewöhnlichen, in den genannten Gegenden wachsenden Hanfs eine sehr wechselnde und in der Regel eine geringe zu sein. Deshalb sind die Versuche, den wirksamen Bestandteil im analysierbaren Zustanderein und mit seiner vollen Wirksamkeit darzustellen, lange vergebliche geblieben. Martius (1855) bezeichnete zuerst als wirksamen Bestandteil eine amorphe, harzartige, bitter schmeckende Masse, die vor einer Reihe von Jahren unter dem Namen Cannabinon in den Handel kam und vor nicht langer Zeit von englischen Chemikern Cannabinol genannt und als ein bei 265–270° unter 20 mm Hg-Druck siedendes, rotes, ölarartiges Harz beschrieben wurde. Doch erreichte die Substanz nicht die Wirksamkeit des Cannabispräparats, aus dem sie dargestellt war.¹⁾

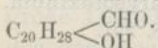
S. Fränkel²⁾ erhielt teils über Smyrna und teils über Konstantinopel 10 kg Haschisch, welches durch Ausziehen mit Petro-

1. Vergl. Marshall, A contribution to the Pharmacology of Cannabis indica. Dundee 1899.

2) S. Fränkel, Chemie und Pharmakol. des Haschisch. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 49. 266. 1903. Literatur.

leumäther 2,2 kg „Harz“ gab. Aus diesem stellte er durch fractionierte Destillation im Vacuum den wirksamen Bestandteil, das Cannabinol, dar.

Das Cannabinol, $C_{21}H_{30}O_2$, bildet eine ganz schwach gelbliche, durchsichtige Masse von dicker Sirupconsistenz, deren Siedepunkt bei 0,5 mm Hg-Druck 115° ist. Es ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Petroleumäther und Eisessig, gibt beim Erhitzen die Millon'sche Reaction und färbt sich an der Luft dunkler, wobei es allmählich an Wirksamkeit verliert. Das Cannabinol ist ein Phenolaldehyd:



Die Versuche über die Wirkungen des Cannabinols wurden an Hunden ausgeführt, da Kaninchen selbst nach Einführung von 5 g in den Magen keinerlei Erscheinungen zeigten, und eine andere Anwendungsweise ausgeschlossen ist. Die bei Hunden angewendeten Gaben betrugen 0,05–2,0 g. Nach den kleinsten noch wirksamen Gaben traten bloß große Unruhe und anscheinend Visionen ein. Mäßige Gaben bewirkten Somnolenz, die auch im Stehen der Tiere hervortrat. Dabei waren die Augen starr vorwärts gerichtet, wie nach scheinbar in der Luft schwebenden Gegenständen, nach denen auch mit den Vorderpfoten gegriffen wurde. Nach etwas größeren behielten die Hunde verrenkte Stellungen, die man ihnen gab oder die sie selbst annahmen, längere Zeit unverändert bei. Es folgt dann das hypnotische Stadium. Die Tiere stehen den Kopf tief gesenkt, um dann plötzlich, namentlich wenn beim weiteren Senken der Kopf schließlich den Boden berührt, aber zuweilen auch ohne nachweisbare Veranlassung, jäh aufzuschrecken und eine heftige Bewegung, besonders einen Sprung, auszuführen. Dieses Verhalten kann sich eine Stunde lang wiederholen. Es machen sich in diesem Stadium auch Gleichgewichtsstörungen bemerkbar. Die Tiere sind sich ihrer Lage und Stellung nicht bewußt und stürzen beim Versuch, Bewegungen auszuführen, häufig zu Boden. Nach großen Gaben nehmen die Tiere die liegende Stellung ein und sinken zusammen, wenn man sie aufrecht zu stellen versucht. Sie befinden sich im schweren Sopor und die Respiration ist vertieft. Sehr große Gaben bewirkten bei manchen Tieren Erregungszustände, Zusammenschauern und fibrilläre Muskelzuckungen, ohne daß die kataleptischen und narkotischen Erscheinungen deutlich zur Wahrnehmung kamen.

An Hunden tritt rasch Gewöhnung an das Cannabinol ein. Doch nehmen sie bei solchen Versuchen wenig Nahrung zu sich und magern infolgedessen sehr rasch ab. Selbst die größten Gaben bewirkten keine tödliche Vergiftung, nicht einmal bedrohliche Symptome. Der Rauch von Cannabinol aus einer Pfeife brachte die gleichen Wirkungen wie dieses hervor.

Versuche an Menschen sind mehrfach mit dem Haschisch selbst, von Buchheim und Kelterborn (1859) mit einem harzartigen Körper aus Hanfkraut und neuerdings mit dem Cannabinol der englischen Chemiker angestellt worden und haben im wesentlichen übereinstimmende Resultate ergeben. Es traten in erster Linie Exaltationszustände der psychischen Funktionen auf, deren Symptome Verzückung, laute Fröhlichkeit, zuweilen auch gedrückte Stimmung, ferner Ideenflucht, Gesichts- und Gehörshallucinationen, Bewegungstrieb und Hallucinationen der Bewegung (Fliegen, Schwimmen, Reiten) auch der Empfindung (Farbensehen) sind. An Händen und Füßen entsteht das Gefühl von Ameisenkriechen. Auf die Exaltation folgen Depressionszustände, und es stellt sich Schläfrigkeit und Schlaf ein. Nach einer größeren Gabe (0,3 g) des harzartigen Körpers wurden von Kelterborn an sich selbst hochgradige Pulsbeschleunigung, heftige Unruhe, Aufregung, Schwäche, krampfartige Contractionen an den Extremitäten mit Trismus, völlige Kraftlosigkeit, dann Schlaf und Erholung beobachtet.

Noch schwerere Vergiftungen sind aus Unkenntniß durch die therapeutische Anwendung des Handelspräparats Cannabinon hervorgerufen worden, und zwar schon bei einer Gabe von 0,2 g.

In einem Falle traten Schwindel, Ideenflucht und andere Erscheinungen schon nach einer Gabe von 0,015 g des Extractum Cannabis indicae ein (Marshall).

Tödlich verlaufene Fälle von Haschisch-Vergiftung sind auch an Menschen nicht bekannt.

Der Schlaf scheint in allen Fällen erst nach den Exaltationszuständen zu folgen. Von der Anwendung der Hanfpräparate als Schlafmittel ist daher nicht viel zu erwarten. Das sog. Cannabinum tannicum des Handels scheint ganz unwirksam zu sein. Das Cannabinol paart sich im Organismus mit Glykuronsäure.

Auf den Inselgruppen Polynesiens bereiten die Eingeborenen aus der, **Kawa** genannten, Wurzel von *Macropiper methysticum* in eigentümlicher Weise durch Kauen ein Getränk, welches narkotisch berauschend wirkt und dort die gleiche Rolle spielt, wie die Coca in den Gegenden der südamerikanischen Cordilleren. Der wirksame Bestandteil kann nach Baldi¹⁾ Cavaïn genannt werden. Es ist eine gelblichgrüne oder bräunlichgrüne, harzartige, auch in Wasser etwas lösliche, selbst beim Erhitzen mit Alkalien und Säuren sehr beständige Masse. Lewin²⁾ bezeichnet mit dem Namen Kawabin einen kristallisierbaren unwirksamen Bestandteil der Kawa. Er untersuchte aber auch den harzartigen wirksamen Körper.

Das Cavaïn hat einen anfangs schwach bitteren, dann scharfen, pfefferartigen Geschmack, dem eine Empfindung des Taubseins und eine Verminderung der allgemeinen Empfindlichkeit im Munde folgt. Auch an den übrigen Schleimhäuten, besonders deutlich am Auge, bringt es nach vorübergehender leichter Reizung eine mehr oder weniger vollständige Unempfindlichkeit hervor (Lewin). Nach der Resorption verursacht es an allen Tierarten Bewegungsstörungen, hypnotische Zustände, selbst ausgesprochene Narkose, verminderte Hautsensibilität, schließlich vollständige allgemeine Lähmung ohne Krämpfe. Die tödliche Gabe bei Einführung in den Magen scheint bei Katzen nicht unter 1 g zu liegen.

Vom Lactucarium, dem eingetrockneten Milchsaft der *Lactuca virosa*, gilt noch heute der Ausspruch Cullens (1772), daß die Erfolge dieses Mittels in der Heilkunst noch nicht sichergestellt sind.

Die nachstehenden Präparate werden noch gegenwärtig in verschiedenen Ländern gebraucht.

*1. *Extractum Cannabis indicae*. Aus der *Herba Cannabis indicae* hergestelltes, dickes, grünes Extract. Gaben 0,05–0,10, 2–3 mal täglich.

*2. *Extractum Cannabis fluidum*; 100 Extract werden aus 100 Hanf hergestellt.

*3. *Tinctura Cannabis indicae*. Hanfextract 1, Weingeist 19. Gaben 0,5–1,0.

*4. *Lactucarium*. Gaben 0,1–0,3.

1) Baldi, *La Terapia moderna*. 1891. Nr. 10 u. 11.

2) L. Lewin. *Üb. Piper methysticum (Kawa)*. Berlin 1886. Ausführliche Literatur und Geschichte.

39. Gruppe der Agaricinsäure.

Die Agaricinsäure, $C_{16}H_{30}O_5$, oder Agaricussäure ist in dem zuerst von de Haën (1768) als schweißverminderndes Mittel empfohlenen Lärchenschwamm, *Polyporus officinalis*, neben anderen Bestandteilen enthalten und findet sich anscheinend auch in einer anderen, in Japan vorkommenden und dort Toboshi genannten *Polyporus*-art (Inoko).

Die Agaricinsäure, welche in unreinem Zustande in der deutschen Pharmakopoe unter dem Namen Agaricin aufgeführt ist, bildet im reinen Zustande eine kristallinische, weiße, pulverige, in kaltem Wasser nur sehr wenig, leicht in Alkalien lösliche Masse, die keinen bitteren Geschmack hat.

Die freie und an Basen gebundene Säure wirkt local reizend und entzündungserregend. Daher verursacht der Staub des Lärchenschwammes Niesen, Husten und Reizungserscheinungen seitens des Auges. Nach ihrer subcutanen Injection entsteht Eiterung, nach der innerlichen Application bei Katzen und Hunden treten Erbrechen und Durchfälle auf, ohne daß andere, von der Resorption abhängige Erscheinungen wahrgenommen werden, selbst wenn die Gabe 1,0 g erreicht.

Bei subcutaner oder sicherer bei intravenöser Injection ihres Natriumsalzes wirkt die Agaricinsäure an Säugetieren in Gaben von 0,1 g für 1 kg Tier schwach narkotisierend auf das Großhirn und erst stark erregend und dann lähmend auf verschiedene im verlängerten Mark und in seiner Umgebung gelegene Funktionsgebiete, namentlich auf die Respirations-, Gefäßnerven- und Vaguscentren (Hofmeister¹⁾). Die wesentlichsten, von diesen Wirkungen abhängigen Erscheinungen sind Schläfrigkeit und Müdigkeit, anfänglich verlangsamte und vertiefte, dann krampfartige, dyspnoische Atemzüge, erst krampfartige Zuckungen, dann ausgesprochene Convulsionen und Steigerung des Blutdrucks mit nachträglichem Absinken desselben. Der Tod wird durch die nachfolgende Lähmung der genannten Gebiete herbeigeführt. An Fröschen stellt sich nach Gaben von 25–50 mg von vornherein allgemeine centrale Lähmung ein, und es erfolgt erst eine Abschwächung der Tätigkeit und zuletzt völliger Stillstand des Herzens.

1) Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 25. 189. 1888.

Die Unterdrückung der Schweißsekretion durch die Agaricinsäure läßt sich auch experimentell nachweisen. Periphere Ischiadicusreizung ruft an den Pfoten von Kätzchen keine Schweißabsonderung mehr hervor, wenn den Tieren vorher agaricinsaures Natrium subcutan injiziert wurde. Dagegen bleibt das Pilocarpin noch wirksam, wenn diese Nervenreizung ihren Einfluß auf die Schweißbildung bereits verloren hat. Die Speichel- und die Tränensekretion werden durch die Agaricinsäure nicht unterdrückt. Die Wirkung auf die Schweißdrüsen tritt zuweilen erst einige Stunden nach der Einverleibung des Mittels ein. An Fröschen, besonders an *R. temporaria*, wird die Hautsekretion unterdrückt.

Die Agaricinsäure oder das Agaricin wird in Gaben von 0,005–0,01 g zur Unterdrückung von Schweißen namentlich bei Phthisikern benutzt. Doch werden auch größere Gaben der reinen Säure gut vertragen; selbst 0,05 bis 0,1 g verursachen nur leichte, rasch vorübergehende Nausea (Hofmeister und Kahler¹⁾). Daß auch die Camphersäure schweißvermindernd wirkt, ist oben (S. 260) erwähnt.

Agaricinum, Agaricin, rohe Agaricinsäure. In Wasser schwer lösliches, weißes Pulver. Gaben 0,01–0,02–0,1!

II. Nutritive Reizung (Aetzung) und locale Erregung verursachende organische Verbindungen.

Während bei den Nerven- und Muskelgiften die Wirkungen erst nach der Resorption, vom Blute aus, wie man zu sagen pflegt, zustande kommen, rufen zahlreiche Substanzen Veränderungen bloß an solchen Stellen des Körpers hervor, mit denen sie zunächst in direkte Berührung kommen, also an der äußeren Haut und den Schleimbäuten der Respirations-, Verdauungs-

1) Hofmeister u. Kahler, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 25. 201. 1888.