

**Zur Frage der Fixation
der Digitaliskörper im tierischen
Organismus und besonders
deren Verhalten zum Blut**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität

zu

Freiburg im Breisgau

von

Ernst Oppenheimer

aus Frankfurt a. M.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

1913.

Zur Frage der Fixation der Digitaliskörper im tierischen Organismus und besonders deren Verhalten zum Blut

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität

zu

Freiburg im Breisgau

von

Ernst Oppenheimer

aus Frankfurt a. M.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

1913.

ISBN 978-3-662-22720-6 ISBN 978-3-662-24649-8 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-24649-8

**Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fakultät der Universität Freiburg i. Br.**

Dekan: Geh. Hofrat Prof. Dr. L. Aschoff.

Referent: Prof. Dr. W. Straub.

Die Beobachtungen von Brandt¹⁾, Scofone²⁾, Yernaux³⁾, Cloetta und Fischer⁴⁾, daß bei tödlich mit Digitalis vergifteten Tieren der Giftstoff entweder überhaupt nicht, weder in Organen noch im Blute, oder nur in relativ geringer Menge im Herzen und der Leber wiedergefunden wird, veranlaßten v. Lhota⁵⁾, die Frage des Verhaltens der Digitaliskörper im Organismus neu aufzuwerfen. In seiner letzten Arbeit⁶⁾ teilt er seine Ergebnisse mit, daß Digitoxin selbst in 10fach letaler Dosis, einem Kaninchen intravenös beigebracht, weder chemisch noch physiologisch nachzuweisen ist. Er bringt weiterhin den experimentellen Beweis dafür, daß die letale Dosis eine größere sein muß, je weiter die Applikationsstelle vom Herzen entfernt ist, und daß bei der Verarbeitung der Muskulatur an der Extremität, in die intravenös injiziert wurde, das Gift in größerer Menge zu finden ist als in anderen Körperteilen. Dieses Ergebnis bringt nun den Gedanken sehr nahe, daß Digitoxin, das ja bekanntlich eine sehr schwer lösliche Substanz ist, bei der Injektion, oder wenigstens kurz nachdem es in die Blutbahn gelangt ist, zum Teil ausfällt oder eine physikalisch-chemische Zustandsänderung erfährt, die es dem chemischen oder physiologischen Nachweis mittels der bis dahin üblichen

¹⁾ Brandt, Forensische Chemie der Digitalis. Dorpat 1869.

²⁾ Scofone, Toxicité comp. de la digitaline. Genf 1894.

³⁾ Yernaux, Arch. intern. de Pharmacod. et de Therap. **18**, 117, 1908.

⁴⁾ Cloetta und Fischer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **54**, 294, 1906.

⁵⁾ Lhotak v. Lhota, Arch. intern. de Pharmacod. et de Therap. **20**, 369, 451 und **22**, 61, 1912.

⁶⁾ Derselbe, Biochem. Zeitschr. **48**, 144, 1913.

Methoden entzieht. Der Gedanke liegt um so näher, als v. Lhota selbst das schwerlösliche Digitoxin in bezug auf seine Nachweisbarkeit in Gegensatz zu dem leichtlöslichen Strophanthin stellt. Um diese Frage zu prüfen, stellte ich auf Anregung von Herrn Professor Straub Untersuchungen an, zunächst über die Löslichkeitsverhältnisse des Digitoxins in vitro bei verschiedenen Verdünnungen, ferner über die Dialysierfähigkeit mehrerer Digitaliskörper und über ihr Verhalten im Blut.

In erster Linie mußte untersucht werden, wie weit die Fähigkeit des Digitoxins reicht, aus seiner alkoholischen Lösung in wässerigen Verdünnungen auszufallen. Als Ausgangslösung diente für die Verdünnungsversuche eine 1⁰/₀₀ige Digitoxinlösung (Merck) in absolutem Alkohol. Es wurden in Reagensgläsern 2, 3, 5, 10, 20 und 50fache Verdünnungen mit Aqua destillata, mit Ringer- oder 0,9⁰/₀iger Kochsalzlösung hergestellt und beobachtet, wann eine Veränderung der Lösung eintritt. Erst nach 16 Stunden zeigten sich in der 20fachen Verdünnung, und zwar nur in dieser, sowohl in Ringer wie in Wasser spärliche Krystalle in der charakteristischen Form feinsten Nadeln. Im Laufe der nächsten 12 bis 24 Stunden hatten sie beträchtlich an Zahl zugenommen und sich in mehreren strahligen Büscheln angeordnet. In dieser Zeit traten auch in der 10fachen Verdünnung einzelne Krystalle auf, die sich jedoch bei längerem Stehen nicht vermehrten.

Tabelle I¹⁾.

1 ⁰ / ₀₀ igealk. Digitoxinlös. in	Verdünnung																			
	2facher				5facher				10facher				20facher				50facher			
Fällt aus nach Stunden:	10	16	24	36	10	16	24	36	10	16	24	36	10	16	24	36	10	16	24	36
Verdünt mit Ringer . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	++	++	—	—	—	—
„ „ 0,9 ⁰ / ₀ NaCl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	++	++	—	—	—	—
„ „ Aqua dest.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+?	+	—	+	++	++	—	—	—	—

Die Tabelle I läßt die Versuchsergebnisse überblicken. Digitoxin, das in Alkohol relativ leicht, in reinem Wasser fast un-

¹⁾ Das Zeichen + bedeutet, daß Krystallisationsprodukte aufgetreten sind, das Zeichen —, daß keine Veränderung an der Flüssigkeit wahrnehmbar war.

löslich ist, bleibt also in wässriger Verdünnung des Dispersionsmittels, des Alkohols, bis zu einer bestimmten Konzentration gelöst. In dieser Konzentration, die der 10 bis 20fachen Verdünnung meiner Versuche entspricht, fällt es zum Teil aus, über diese hinaus bleibt es jedoch wieder in Lösung. Die entsprechende Menge der Trockensubstanz in einer der 50fachen Verdünnung entsprechenden Konzentration zu lösen, gelang mir nicht. Das „gelöst bleiben“ scheint also auf Übersättigungserscheinungen zu beruhen, die für die speziell toxikologischen Fragen belanglos sind. Jedenfalls ist die Wahrscheinlichkeit, daß Digitoxin im Tierkörper infolge der durch die Körperflüssigkeiten eintretenden Verdünnung ausfällt, sehr gering.

Zur Untersuchung des physikalisch-chemischen Lösungszustandes der verschiedenen digitalisähnlichen Substanzen wurden die leichtlöslichen Strophanthin (Böhringer) und Antiarin, die schwerlöslichen Digitoxin (Merck) und Gitalin (Böhringer, Kraft) in den von Schleicher und Schüll dargestellten, durch das Abderhaldensche Dialysierverfahren bekannten und erprobten Dialysierhülsen geprüft. 3 ccm der 1⁰/₁₀₀igen Lösung kamen in die Hülsen, die ihrerseits in 20 ccm reiner Ringerlösung standen. Nach 15 bis 16 Stunden wurde 1 ccm der Außenflüssigkeit nach der Methode von Straub¹⁾ einem Froschherzen gegeben. Mit allen Substanzen trat die typische Digitaliswirkung auf. Es verhielten sich also die verschiedenen Giftlösungen gleichmäßig wie echte Lösungen. Es konnte nachgewiesen werden, daß, wenn statt einer 1⁰/₁₀₀igen Lösung eine höhere oder niedrigere Konzentration als Dialysierflüssigkeit gewählt wurde, die Diffusionsgeschwindigkeit mit der Konzentration wuchs. Zur Kontrolle wurde eine 10⁰/₁₀₀ige Saponinlösung (Saponin albiss. puriss. Merck) zur Dialyse angesetzt. Mit der Außenflüssigkeit konnte die charakteristische, dem Digitalisherzstillstand ähnliche Wirkung des Saponins nie hervorgerufen werden.

Digitaliskörper und Blut.

Zur Frage des Verhaltens der Digitaliskörper im Blut wurden Untersuchungen mit Strophanthin, Antiarin, Digitoxin,

¹⁾ W. Straub, Biochem. Zeitschr. 28, 392, 1910.

Gitalin, Digitalin puriss. Merck, Digitalinum verum [Kiliani¹⁾] und Oleandrin (Böhringer) angestellt. Als Ausgangslösung wurde von jedem eine 1⁰/₁₀₀ige Lösung, soweit sie leicht wasserlöslich sind in reiner Ringerlösung, wenn schwer wasserlöslich in Ringerlösung mit Zusatz von 3 bis 5⁰/₁₀igem Methylalkohol, wenn wasserunlöslich in 50 bis 75⁰/₁₀igem Äthylalkohol, vorrätig gehalten und von Zeit zu Zeit frisch hergestellt. Als Testobjekte dienten ausschließlich die Herzen von *Rana esculenta*, und zwar von Tieren mittlerer und möglichst gleicher Größe. Die Herzen wurden nach der bereits erwähnten Methode von Straub²⁾ und seinen Mitarbeitern³⁾ behandelt und mit ihrer Nährflüssigkeit gespeist. Die angewandte Giftlösung wurde stets in 1 cm Flüssigkeit gereicht. Dieser Kubikzentimeter bestand immer aus neun Teilen reiner Flüssigkeit, die als Giftvehikel geprüft werden sollte, und aus einem Teil mit Ringerlösung vorbereiteten, d. h. aus der 1⁰/₁₀₀igen Lösung verdünnten Giftes. Die Mischung wurde, mit Ausnahme der Versuche, zu denen es später besonders vermerkt wird, direkt vor Eingabe in die Herzkanüle hergestellt. Die Herztätigkeit wurde in jedem Falle auf einer Kymographiontrommel mit gleichzeitiger Zeitschreibung registriert.

Als Kriterium der Giftwirkung kann, wie schon Trendelenburg⁴⁾ bemerkt, die Zeit bis zu der, der Digitalisvergiftung eigentümlichen Arrhythmie, Frequenzhalbierung, oder die Zeit bis zum Ventrikelstillstand herangezogen werden. Ich habe mich nur der letzteren bedient, nachdem ich mich überzeugen mußte, daß der Eintritt der Frequenzhalbierung großen individuellen Schwankungen unterliegt, daß der Alternans bei verschiedenen Giften, bei verschiedener und gleicher Konzentration bald plötzlich eintritt, bald sich langsam vorbereitet, einmal lange vor dem Stillstand, einmal kurz vorher sich ausbildet und somit kein vergleichbares exaktes Maß bietet⁵⁾. Ich

¹⁾ Von Herrn Professor Kiliani freundlichst überlassen.

²⁾ Straub, l. c.

³⁾ Fühner in Abderhaldens biochem. Arbeitsmeth. 5, 1. Wien 1911.

⁴⁾ Trendelenburg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 61, 256, 1909.

⁵⁾ Die Ungleichheit ist wohl durch anatomische Ursachen bedingt, da die außerordentlich komplizierte, buchtige, innere Oberflächenentwicklung dieses ja gefäßlosen Organs jeder ungleichmäßigen Giftverteilung Vorachub leisten muß.

habe ungern auf die Zeit bis zur Rhythmushalbierung als Vergleichsmoment verzichtet, da damit ein leicht faßliches Kriterium auch zur Prüfung und zum Vergleich der Reversibilität der Giftwirkung bei Gegenwart verschiedener Giftvehikel vor der absolut letalen Vergiftung verloren ging.

Als erstes wurde die Toxizität jeder Substanz in Ringerlösung geprüft und die minimal letale Dosis festgestellt. Von dieser ausgehend wurde statt Ringerlösung unverdünntes, frisches, durch Schlagen defibriniertes Kaninchen- oder Ochsenblut (gelegentlich auch Pferdeblut) benutzt. Durch Vorversuche wurde selbstverständlich erst festgestellt, ob die betreffende Nährflüssigkeit die Herztätigkeit an sich beeinflusse. Nur dann wurde sie als Giftvehikel benutzt, wenn nach 10 bis 15 Minuten kein ungünstiger Einfluß auf Contraction und Rhythmus erkannt werden konnte. Ich konnte wie Holste¹⁾ beobachten, daß das Blut das Herz in gutem Funktionszustand erhält. Das Ergebnis dieser Versuche ist, daß sich ein nur geringer Unterschied der Giftwirkung in Ringerlösung und Blut nachweisen ließ.

Die minimal letale Dosis war im großen und ganzen bei beiden Flüssigkeiten die gleiche. Die Differenzen in den Wirkungsgeschwindigkeiten fallen zum großen Teil in den Rahmen der Schwankungen, die bei physiologischen Versuchsobjekten angenommen werden müssen. Tabelle II gibt meine Versuche mit Ringer und Blut als Vehikel der Giftsubstanz wieder.

Tabelle II.

Versuchsnummer	Substanz	Menge mg	Giftvehikel	Zeit bis Stillstand in Minuten
85 a	Digitoxin . . .	0,005	Ringer	30
85 b	" . . .	0,005	Blut	48
6	" . . .	0,010	Ringer	9 ¹ / ₂
67	" . . .	0,010	Blut	16
56	Gitalin . . .	0,040	Ringer	11 ¹ / ₂
241	" . . .	0,040	Blut	18
1	Strophanthin . . .	0,001	Ringer	12 ¹ / ₂
46	" . . .	0,001	Ringer	17
45	" . . .	0,001	Blut	9
202	Antiarin . . .	0,010	Ringer	8
207	" . . .	0,010	Blut	7

¹⁾ Holste, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 70, 435, 1912.

Diese Versuche stimmen mit den Beobachtungen v. Lhota's¹⁾, daß 0,01 mg Digitoxin und Strophanthin in 1 ccm Blut in ca. 15 Minuten das Herz zur vollständigen systolischen Contractur bringen, und mit der Konstatierung Yernaux'²⁾, der mit 0,1 mg Digitalin in 10 ccm Blut einen Stillstand des Froschherzens erzielte, überein.

Ich ging nun daran, die Toxizität der Digitalisstoffe in dem Blutkörperchenbrei und dem Serum getrennt zu untersuchen. Die Blutkörperchenversuche mußten jedoch bald aufgegeben werden, da der dickflüssige Brei eine genügende Selbstspülung nicht gestattete, so daß keine einwandfreien Resultate erzielt werden konnten. Dagegen konnten die Versuche mit Serum leicht angestellt werden. Reines, frisches, durch Zentrifugieren gewonnenes Serum hat, wenn es einem Herzen, das mit Ringer gespeist war, gegeben wird, keine ungünstige Wirkung³⁾. Es tritt im Gegenteil eine geringe Frequenzbeschleunigung ein, die Contraktionen werden vollständiger, die Muskulatur verliert in der Diastole vollkommen ihren Tonus, der bei nicht genügend mit Luft durchspülter Ringerlösung auftritt. (Ein Vorgang, der sich durch stärkere Eigenbewegung des Hebels kundgibt.) Kleine Irregularitäten werden prompt aufgehoben, und das Herz schlägt in dieser Regelmäßigkeit über eine Stunde ohne Wechsel der Nährflüssigkeit weiter. Wurde nun das Serum in gleicher Weise wie bei den obigen Versuchen mit Ringer und Blut (0,9 ccm Serum + 0,1 ccm verdünnte Giftlösung) als Giftvehikel benutzt, so konnte ich folgende überraschenden Beobachtungen machen: Die minimal letalen Dosen der wasserunlöslichen oder schwerlöslichen Gifte in Ringer und Blut waren im Serum bis zur 5 und 6fachen Zeit gänzlich wirkungslos. Größere Mengen ließen erst in der 3 und 4fachen Zeit, in der sie in Ringer die vollkommene Herzvergiftung bewirkten, Zeichen einer beginnenden

¹⁾ v. Lhota, l. c.

²⁾ Yernaux, l. c.

³⁾ Die einzige Voraussetzung für die günstige Wirkung ist, daß das Blut vorher nicht hämolysiert war, und daß das Serum hämoglobinfrei ist. Im anderen Falle kann man regelmäßig am Herzen einen Stillstand beobachten, der dem der Kalivergiftung entspricht (Diastole und Reversibilität), der wohl auch durch die in den Blutkörperchen enthaltenen Kalisalze hervorgerufen wird.

Vergiftung wahrnehmen. Bevor ich auf diese Beobachtung und deren Folge näher eingehe, seien die Resultate der Versuche angeführt.

Tabelle III.

Versuchs- Nummer	Substanz	Menge mg	Gift- vehikel	Zeit bis Stillstand Min.	Versuchs- dauer Min.	Besondere Bemerkungen
85 a	Digitoxin	0,005	Ringer	30	—	
86	"	0,005	Serum	—	50	Ohne eine Spur von Wirkung
6	"	0,010	Ringer	9 $\frac{1}{2}$	—	
66	"	0,010	Serum	—	25	do.
75	"	0,010	Ringer	8 $\frac{1}{2}$	—	
76	"	0,010	Serum	—	25	do.
222	"	0,010	Ringer	8 $\frac{1}{2}$	—	
223	"	0,010	Serum	—	60	Nach 32 Minuten Alternans, während des ganzen Versuchs beibehalten
112	"	0,020	Ringer	5 $\frac{1}{2}$	—	
87	"	0,020	Serum	—	30	Ohne eine Spur von Wirkung
115	"	0,020	Ringer	5	—	
89	"	0,020	Serum	—	50	Nach 50 Minuten Eintritt des Alternans
221	"	0,020	Ringer	5	—	
220	"	0,020	Serum	—	50	Nach 26 Minuten Alternans
224	"	0,020	Ringer	9	—	
225	"	0,020	Ringer	5 $\frac{1}{2}$	—	
226	"	0,020	Serum	18	—	
100	"	0,050	Ringer	4 $\frac{1}{2}$	—	
228	"	0,050	Serum	17	—	
56	Gitalin	0,040	Ringer	11 $\frac{1}{2}$	—	
60	"	0,040	Serum	—	20	Ohne eine Spur von Wirkung
64	"	0,040	Ringer	11	—	
128	"	0,040	Serum	—	36	do.
178	"	0,080	Ringer	6 $\frac{1}{2}$	—	
181	"	0,080	Serum	43	—	
218	"	0,100	Ringer	4 $\frac{1}{2}$	—	
211	"	0,100	Serum	35 $\frac{1}{2}$	—	
136	Digitalin (Kilian)	0,02	Ringer	6 $\frac{1}{2}$	—	
139	"	0,02	Serum	—	25	Langsame Verkürzung der Systolenhöhe
140	"	0,02	Serum	—	20	Obwohl nach 2 $\frac{1}{2}$ Minuten Arrhyth. keine max. Wirkung
144	"	0,04	Ringer	8	—	
143	"	0,04	Serum	—	20	Ohne eine maximale Wirkung Arrhyth. 2 $\frac{1}{2}$ Minuten
146	"	0,04	Serum	—	35	Nach 17 $\frac{1}{2}$ Min. Arrhyth.
149	"	0,08	Ringer	5	—	
148	"	0,08	Serum	17	—	
166	"	0,10	Ringer	4 $\frac{1}{2}$	—	
165	"	0,10	Serum	16	—	
174	"	0,10	Ringer	3 $\frac{1}{2}$	—	
173	"	0,10	Serum	4 $\frac{1}{2}$	—	
176	"	0,10	Ringer	3	—	

Tabelle III (Fortsetzung).

Versuchs- Nummer	Substanz	Menge	Gift- vehikel	Zeit bis Stillstand	Versuchs- dauer	Besondere Bemerkungen
		mg		Min.	Min.	
175	Digitalin (Kiliani)	0,10	Serum	6 ¹ / ₂	—	15 Minuten Alternans
153	"	0,20	Ringer	2	—	
155	"	0,20	Serum	1 ¹ / ₂	—	
160	"	0,20	Serum	2	—	
162	Digitalin (Merck)	0,40	Ringer	1 ¹ / ₂	—	
161		0,40	Serum	—	25	
186	Oleandrin	0,10	Ringer	12	—	
187		0,10	Serum	85	—	
206		0,20	Ringer	6 ¹ / ₂	—	
205		0,20	Serum	18 ¹ / ₂	—	
217		0,20	Serum	22	—	

Vergleicht man die Vergiftungszeiten bei den in Ringer und Serum gegebenen gleichen Giftmengen, so ergibt sich bei allen in der Tabelle angeführten Substanzen die gleiche Erscheinung: Eine gänzlich aufgehobene oder stark verzögerte Giftwirkung im Serum, wenn man die Wirkungszeiten bei der Ringer-Giftlösung als ein natürliches Vergleichsmoment heranziehen darf.

Aus der Tabelle geht ferner hervor, daß die Wirkungszeiten (vom Moment der Einführung bis zum Stillstand) bei Serum als Giftvehikel mit steigender Konzentration des Giftes zwar rascher fallen als bei Ringerlösung, aber erst bei einer relativ hohen Konzentration in beiden Flüssigkeiten die gleichen sind. Auf diese Erscheinung wird später noch zurückzukommen sein.

In der Literatur konnte ich keine direkten Angaben über das Verhalten der Digitalisglykoside zum Serum finden. Nur Wernischin¹⁾ stellte bei seinen Untersuchungen über die diastolische Herzwirkung der Digitalisgruppe Versuche mit teils verdünntem, teils unverdünntem Serum an. Er kommt in seiner Zusammenfassung allerdings zu einem entgegengesetzten Ergebnis. Er sagt: „Bei Gegenwart von Serum-

¹⁾ Wernischin, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 60, 328, 1909 und 63, 1910.

bestandteilen wirkt schon eine geringere Konzentration von Strophanthin und Digitoxin so stark wie eine mehrfach höhere Konzentration in einer Salzlösung.“ Zu diesem Resultat gelangt er durch Beobachtungen über den Herzstillstand, ob er in Systole oder Diastole eintritt. Die Wirkungszeiten läßt Wernischin bei seinen Schlußfolgerungen, wenigstens für Digitoxin, ganz außer acht. In seinen Tabellen finden sich jedoch diese angegeben und stimmen bei näherer Betrachtung mit meinen Resultaten überein. Ein Vergleich der Tabellen I und II auf S. 334 mit den entsprechenden Tabellen auf S. 337 und 338 der Wernischinschen Arbeit vermag das deutlich zu zeigen:

Digitoxin 0,05 in $\frac{1}{3}$ Kaninchenblut $\frac{2}{3}$ Ringer führen in 2 ^h 15'	zum Stillstand	
" 0,05 " 0,6 $\frac{0}{0}$ iger NaCl-Lösung	" " 50'	" "
" 0,06 " $\frac{1}{3}$ Blut $\frac{2}{3}$ 0,7 $\frac{0}{0}$ iger NaCl-Lös.	" " 1 ^h 55'	" "
" 0,06 " $\frac{1}{3}$ Serum $\frac{2}{3}$ 0,6 $\frac{0}{0}$ iger "	" " 1 ^h 50'	" "
" 0,06 " $\frac{1}{3}$ Blut $\frac{2}{3}$ 0,7 $\frac{0}{0}$ iger "	" " 55'	" "
" 0,06 " $\frac{1}{2}$ Ringer $\frac{1}{2}$ 0,6 $\frac{0}{0}$ iger "	" " 15'	" "
" 0,06 " 0,6 " $\frac{1}{2}$ 0,6 $\frac{0}{0}$ iger "	" " 25'	" "
" 0,08 " $\frac{3}{4}$ " $\frac{1}{4}$ Aqua	" " 37'	" "
" 0,08 " $\frac{1}{4}$ Serum $\frac{3}{4}$ Ringer	" " 30'	" "
" 0,08 " $\frac{1}{5}$ " $\frac{4}{5}$ "	" " 15'	" "

Die Versuche sind mit 50 ccm Durchströmungsflüssigkeit am Williamschen Apparat ausgeführt.

Aus diesen Zahlen spricht eine deutlich protrahierte Wirkung des Digitoxins bei Zusatz von Blut und Serum. Der Widerspruch in den Wernischinschen Angaben findet seine Erklärung erstens in der Beobachtung, daß der systolische Stillstand bei der Gegenwart von Serum tatsächlich begünstigt wird — eine Frage, auf die meine Versuche mir nicht erlauben, näher einzugehen —, zweitens aber in den Eigenschaften des Strophanthins, mit dem Wernischin die größere Anzahl von Versuchen gemacht hat. Auch ich habe mit dieser Substanz und dem ihm in bezug auf seine Löslichkeit und seine Krystallisationsfähigkeit ähnlichen Antiarin experimentiert. Tabelle IV gibt diese Versuche wieder. Aus diesen ergibt sich wie bei Wernischin, daß die Giftwirkung des Strophanthins im Serum größer ist als in Ringer, obwohl diese Förderung bei meiner Versuchsanordnung nicht so deutlich hervortritt wie die protrahierende Eigenschaft des Serums bei den echten Digitalisglykosiden.

Tabelle IV.

Vers. Nr.	Substanz	Menge mg	Gift-vehikel	Zeit bis Stillstand Min.
80	Strophanthin	0,01	Ringer	6
79	"	0,01	Serum	6 1/2
232	"	0,01	Ringer	14
231	"	0,01	Serum	11
233	"	0,05	Ringer	9 1/2
235	"	0,05	Ringer	11 1/2
234	"	0,05	Serum	8
78	Antiarin	0,01	Ringer	17
77	"	0,01	Serum	5 1/2
202	"	0,01	Ringer	8
203	"	0,01	Serum	5

Ein Vergleich der Tabelle III und IV läßt den Unterschied im Verhalten der beiden angeführten Gruppen von Substanzen klar erkennen. Dort eine bedeutende Wirkungshemmung, hier eine — wenn auch geringe und ungleichmäßige — beschleunigende Tendenz gegenüber Ringerlösung.

In der Literatur ist der allgemeine Unterschied im physiologischen Verhalten zwischen den krystallinischen, wasserlöslichen und den größtenteils amorphen, wasserunlöslichen Glykosiden mehrfach zutage getreten. Cloetta und Fischer¹⁾, auch v. Lhota²⁾, finden Digitalisstoffe nach Darreichung großer Dosen bis zu einem gewissen Prozentsatz im Herzen und der Leber. Dem widerspricht Clark³⁾ und beweist experimentell *in vitro* und *in vivo*, daß mit Ausnahme der roten Blutkörperchen kein Gewebe die Digitalisglykoside „absorbieren“. Erklärt wird diese Meinungsverschiedenheit dadurch, daß Clark und mit ihm Hatscher⁴⁾, auf dessen Ergebnisse Ersterer sich beruft, mit Strophanthin gearbeitet haben. Auch die Arbeiten von Schmiedeberg⁵⁾, Holste⁶⁾, Straub⁷⁾, Grünwald⁸⁾ und

¹⁾ Cloetta und Fischer, l. c.

²⁾ v. Lhota, l. c.

³⁾ Clark, Journ. of Pharmacol. and experim. Therapeut. 4, 5, 1913.

⁴⁾ Hatcher, Journ. of Physiol. 23, 303, 1908.

⁵⁾ Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 62, 305, 1910.

⁶⁾ Holste, l. c. und Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 70, 439, 1912.

⁷⁾ Straub, l. c. und Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 71, 139, 1913.

⁸⁾ Grünwald, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 68, 231, 1912.

Weizsaecker¹⁾, die sich mit der Frage der Speicherung der Digitalisgifte und mit dem Mechanismus der Giftbindung beschäftigen, führen zu dem Ergebnis, daß in der Art und Weise der Wirkung zwischen Strophanthin einerseits und Digitalin, nebst den zur gleichen Gruppe gehörigen Substanzen andererseits ein Unterschied bestehen muß. Nach v. Lhota „verschwindet“ Digitoxin nach intravenöser Injektion sofort aus dem Blute, während sich Strophanthin fast quantitativ nachweisen läßt. Eine prinzipielle Ungleichheit der sich in den Vergiftungssymptomen als gleichartig dokumentierenden Gifte der verschiedenen Gruppen muß in bezug auf ihr Verhalten zu Körperflüssigkeiten, in bezug auf ihre Wechselbeziehungen mit dem Organismus als erwiesen gelten. Nach dieser Feststellung scheint es mir berechtigt, den Wirkungsmechanismus, der bisher stets gemeinsam oder wenigstens unter ein und demselben Gesichtspunkt betrachteten Digitalisglykoside getrennt nachzugehen. Eine Forderung, die übrigens auch schon Weizsaecker aufstellt.

Gestützt darauf, läge es nun nahe, in den Ergebnissen meiner Versuche eine Erklärung der Beobachtungen von v. Lhotas zu suchen. Man ist geneigt anzunehmen, daß die Unnachweisbarkeit des einmal in den Tierkörper gelangten Digitoxins auf dem gleichen oder wenigstens ähnlichen Vorgang beruht, wie er sich *in vitro* mit Gift und Serum, wo ein „Verschwinden“ oder eine Fixation an Zellen *eo ipso* ausgeschlossen ist, abspielt. Der Parallelismus in der Erscheinung: Strophanthin in den beiden verschiedenen Versuchsanordnungen nachweisbar, Digitoxin nicht, spräche dafür. Diese Annahme hieße das Serum oder die Körperflüssigkeiten der Versuchstiere v. Lhotas allein für das „Verschwinden“ bzw. für die Unnachweisbarkeit des Digitoxins verantwortlich machen. Aber die Tatsache spricht schon dagegen, daß die im Serum unwirksame Dosis Digitoxin im Blute, das 50 bis 57 Vol.-% Serum enthält, Vergiftungserscheinungen hervorruft. Dagegen sprechen auch die Versuche v. Lhotas, dem es nicht gelang, ein mit letaler Dosis Digitoxin vergiftetes Kaninchen durch

¹⁾ Weizsaecker, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 72, 282 und 345, 1913.

eine kurz nach der Injektion erfolgte größere Blutentnahme und Infusion frischen Blutes zu retten.

Soll zwischen v. Lhotas und meinen Beobachtungen ein Zusammenhang gefunden werden, so muß in erster Linie der Ursache nachgegangen werden, die das dem Serum zugesetzte Digitalisgift unauffindbar und wirkungsschwach machen. Als Ursache können dabei in Betracht kommen: rein chemische Vorgänge oder eine physiko-chemische Zustandsänderung.

Eine totale Änderung, etwa Spaltung usw., des Glykosidmoleküls schien a priori ausgeschlossen. Der Gedanke an eine chemische Reaktion im Sinne einer Affinitätssättigung liegt schon näher. Es mußte an eine Erscheinung gedacht werden ähnlich der, wie sie die Entgiftung des hämolysierenden Saponins durch Cholesterin darstellt, besonders nachdem Karaúlow¹⁾ die Entgiftung glykosidischer Herzgifte durch Cholesterin nachgewiesen hat. Ich mußte, obwohl der Cholesteringehalt des Serums ein so verschwindend kleiner ist, um so mehr die Cholesterinfrage in Betracht ziehen, als ich feststellen konnte, daß das am Froschherzen digitalisartig wirkende Saponin ebenfalls total durch das Serum entgiftet wird. 0,5 mg Saponin bringen in Ringer das Froschherz in weniger als einer halben Minute zum systolischen Stillstand. Bei derselben Menge in Serum gegeben schlägt das Herz unverändert weiter und zeigt selbst nach 20 Minuten nicht die geringste Änderung seiner Tätigkeit. Eine entsprechende Beobachtung machte vor kurzem Lummerzheim²⁾ unter Riesenfeld. Er fand bei der Bestimmung der Dissoziationskonstante einer Cyclamin-Cholesterinverbindung, daß die Gegenwart von Serum schon allein imstande ist, das Cyclamin als Hämolytikum zum Teil zu entgiften.

In Anlehnung an die Methode von Lummerzheim, unterstützt durch gütige Ratschläge seitens Herrn Professor Riesenfeld, unternahm ich deshalb Versuche mit Ringerlösung, in der Cholesterin in beträchtlicher Menge suspendiert war. 0,375 g gereinigten Gallencholesterins werden in 25 ccm absoluten Alkohols gelöst. Es entspricht dies ungefähr der konzentrierten Lösung bei Zimmertemperatur. Von dieser Lösung werden dann kurz vor

¹⁾ Karaúlow, Biochem. Zeitschr. **32**, 145, 1911.

²⁾ Lummerzheim, Die hämolytische Wirkung von Cyclamin-Cholesterin-Mischungen. Inaug.-Diss. Upsala-Stockholm 1913.

dem Gebrauch 0,5 ccm mit einer sorgfältig gereinigten Spritze in 25 ccm Ringerlösung rasch eingespritzt. Die Ringerlösung erhält dabei sofort ein milchigtrübes Aussehen, ohne daß eine grobe Ausflockung stattfindet. Nichtsdestoweniger wurde diese Suspension filtriert. Von einem mehrstündigen Aufenthalt der Suspension in der Wärme, wie es Lummerzheim vorschreibt, sah ich ab, da es bei meinen mehr qualitativen und kürzeren Versuchen nicht auf eine längere Haltbarkeit der Suspension ankam. Der ungünstige Einfluß dieser Ringer-Cholesterinlösung in ihrer Eigenschaft als Nährflüssigkeit war auf die Herztätigkeit unerheblich, so daß die Versuche mit ihr als Giftvehikel als einwandfreie gelten können.

Tabelle V.

Vers. Nr.	Substanz	Menge mg	Giftvehikel	Zeit bis Stillstand Min.	Vers.-Dauer Min.	Bemerkungen
123	Digitoxin	0,01	Ringer	9	60	Nach 32 Min. Alternans keine max. Wirkung.
223	"	0,01	Serum	—		
124	"	0,01	R.-Cholesterin	12	36	Ohne eine Spur von Wirkung.
136	Gitalin	0,02	Ringer	6 1/2		
137	"	0,02	R.-Cholesterin	5		
138	"	0,02	"	5		
128	"	0,04(1)	Serum	—		
162	Digitalin (Merek)	0,40	Ringer	1 1/2	25	Nach 14 Std. Aufenthalt im Thermostaten 40°. 15 Min. Alternans keine max. Wirkung.
163	"	0,40	R.-Cholesterin	1 1/2		
168	"	0,40	"	3 1/2		
161	"	0,40	Serum	—		
186	Oleandrin	0,10	Ringer	12	30	Nach 14 Std. Aufenthalt im Thermostaten 40°. Ohne eine Spur von Wirkung.
188	"	0,10	R.-Cholesterin	8		
187	"	0,10	Serum	85		
206	"	0,20	Ringer	6 1/2		
207	"	0,20	R.-Cholesterin	6 1/2		
212	"	0,20	"	7		
205	"	0,20	Serum	18 1/2		
190	Saponin	0,50	Ringer	1 1/2		
189	"	0,50	R.-Cholesterin	1		
196	"	0,50	"	3 1/2		
190	"	0,50	Serum	—		

Wie die Tabelle zeigt, ist der Einfluß des Cholesterins recht unbedeutend.

Es war vorauszusagen, daß der geringe Gehalt an Cholesterin in normalem Serum nicht die entgeltende Substanz in dieser

Flüssigkeit sein könne. Die Annahme wird experimentell bestätigt. Man könnte einwenden, daß das Cholesterin in meiner Versuchsanordnung nicht reaktionsfähig ist. Dies widerlegt am deutlichsten das Resultat des Versuchs mit Saponin, das zum Teil nach längerem Aufenthalt in der Wärme entgiftet worden ist. Die totale Vergiftung ist nach Aufenthalt der Ringer-Cholesterin-Saponin-Mischung im Thermostaten um die 6fache Zeit hinausgeschoben. Was bedeutet aber diese geringe Verzögerung gegenüber der im Serum? Karaúlow hat bei andersartiger Bearbeitung des Giftes mit Cholesterin fast vollständige Entgiftung gesehen. Ich mußte bei meiner Versuchsanordnung bleiben, da mir daran lag, möglichst Bedingungen zu schaffen, die der äußerst rasch einsetzenden Entgiftung im Serum entsprochen hätten. Lummerzheim kommt übrigens auch auf Grund mathematisch-chemischer Überlegungen zu dem entsprechenden Resultat, daß das Cholesterin des Serums nicht die antihämolytische Fähigkeit bedinge; er meint, daß diese auf die Anwesenheit anderer Stoffe zurückzuführen sei.

An andern Stoffen kommen für unsere Fragestellung das Eiweiß und die Lipoidsubstanzen in Betracht. Mit beiden stellte ich Versuche an. Die Frage, ob das Serumeiweiß irgendwelche Rolle bei dem Entgiftungsprozeß spielt, hätte am besten beantwortet werden können, wenn wir eine Methode hätten, das Serum so zu enteiweißen, daß die übrigen Stoffe in dem natürlichen Zustande erhalten blieben. Eine solche Methode konnte ich in der Literatur nicht finden. Versuche, die ich mit nach Rona und Michaelis¹⁾ enteiweißtem Serum, das nicht nur das kolloidale Eiweiß, sondern alle kolloid gelösten Substanzen verloren hat, anstellen wollte, mußten aufgegeben werden, da das Froschherz nach Eingabe dieser Flüssigkeit nach 3 bis 4 Schlägen schon diastolisch stillstand. Eine Erscheinung, die wohl auf der, wie aus der Literatur hervorgeht, eintretenden partiellen Entsalzung beruht. Daraufhin stellte ich eine künstliche Eiweißlösung in Ringer her, in der die Herzen zufriedenstellend schlugen. Hühnereiweiß wurde über Nacht gegen fließendes Wasser dialysiert, im Vakuum auf sein ursprüngliches Volumen gebracht und dann mit dem gleichen

¹⁾ Rona und Michaelis, Biochem. Zeitschr. 7, 227, 1908.

Teil einer Doppel-Ringerlösung versetzt und filtriert. Die Wirkung der Digitalisglykoside in der Ringer-Eiweißlösung geht aus Tabelle VI hervor.

Tabelle VI.

Vers. Nr.	Substanz	Menge mg	Giftvehikel	Zeit bis Stillstand Min.
218	Gitalin	0,10	Ringer	4 $\frac{1}{2}$
216	"	0,10	R.-Eiweiß	5
211	"	0,10	Serum	35 $\frac{1}{2}$
178	"	0,08	Ringer	6 $\frac{1}{2}$
182	"	0,08	R.-Eiweiß	16
181	"	0,08	Serum	43
186	Oleandrin	0,10	Ringer	12
209	"	0,10	R.-Eiweiß	9 $\frac{1}{2}$
187	"	0,10	Serum	85
206	"	0,20	Ringer	6 $\frac{1}{2}$
208	"	0,20	R.-Eiweiß	10 $\frac{1}{2}$
205	"	0,20	Serum	18 $\frac{1}{2}$
190	Saponin	0,50	Ringer	1 $\frac{1}{2}$
185	"	0,50	R.-Eiweiß	1 $\frac{1}{2}$
190	"	0,50	Serum	(30 Min. wirkungslos)

Die Resultate sind äußerst uneinheitliche. Bei einigen Versuchen ist eine deutliche Verzögerung zu konstatieren, die aber nie so groß ist, um mit der Gifthemmung im Serum in Beziehung gesetzt werden zu können.

Zu demselben uneinheitlichen Ergebnis gelangte ich bei den Versuchen mit Lecithin. Eine Feststellung, die wohl auch dem unklaren Bilde, das wir von den Lipoiden und Lecithinen, deren chemischer Zusammensetzung und deren biologischer Bedeutung haben, entsprechen dürfte. Die zwar nicht aufgeklärten, aber unleugbaren Beziehungen, die die Lipoide zur Hämolyse, zu verschiedenen Vorgängen auf dem Gebiete der serologischen Forschung¹⁾ haben, vor allem ihre pharmakodynamische Bedeutung, die ihnen die Meyer-Overtonsche Narkosetheorie beilegt, ließen es immerhin möglich erscheinen, daß die Lipoide des Serums die Inaktivierung der Digitalisglykoside bedingen. Erst jüngst zeigt eine Arbeit von Handschmidt²⁾, daß Lecithininjektionen instande sind, verschiedene Gifte abzu-

¹⁾ Vgl. dazu Landsteiner in Oppenheimers Handb. d. Chem. Jena 1909, II, 1.

²⁾ Handschmidt, Biochem. Zeitschr. 52, 3, 1913.

schwächen oder ganz unwirksam zu machen, und die Wirkung anderer zu beschleunigen. Da mir dieselben Erscheinungen — Hemmung und Beschleunigung — begegnet waren, hielt ich es für angebracht, auch diese Frage experimentell zu prüfen. Eine Reihe von Versuchen wurde mit Lecithin puriss. ex ovo Merck angestellt, nach der entsprechenden Methode, wie vorher das Cholesterin verarbeitet wurde. Die Resultate anzuführen, kann ich mir ersparen. Die Zahlen und damit die Folgerungen würden das gleiche Bild geben wie die Tabelle mit Ringer-Cholesterin und Ringer-Eiweiß.

Die Versuche, die ich zur Aufklärung des Vorgangs, der sich zwischen dem Digitalisglykosid und Serum abspielt, angestellt habe, kommen somit zu einem in keiner Weise befriedigenden Abschluß. Es läßt sich daher aus meinen Versuchen einstweilen keine endgültige Erklärung der Versuche v. Lhotas ableiten.

Einige Versuche, die zwar das negative Ergebnis der vorangegangenen in keiner Weise berühren, aber immerhin ein neues eigenartiges Licht auf die Vorgänge im Serum werfen, will ich nicht unerwähnt lassen. Es ist bekannt¹⁾, daß der basische Farbstoff Methylviolett am isolierten Froschherzen dieselben Erscheinungen hervorruft, wie die Lösungen der Digitalisgifte, wobei das Herz eine intensiv violette Färbung annimmt und die Ringer-Lösung, das gewöhnliche Giftvehikel, entfärbt wird. Ich habe feststellen können, daß 0,2 mg Methylviolett, die in Ringer das Herz in 4 Min. zum systolischen Stillstand bringen, im Serum erst nach 21 Min. eine vollständige Vergiftung hervorrufen. Die Vergiftung ist in beiden Versuchen nur zum Teil reversibel. Ferner beobachtete ich, daß in der Herzkanüle eine Lösung Methylviolett 1:100000 in Ringer, die ich einem gut schlagenden Herzen gab, nach 40 Min. vergleichsweise die Farbe einer halb so starken Konzentration hatte, nach 4 Stunden so gut wie vollständig entfärbt war. Das Herz war dabei jedesmal entsprechend elektiv dunkler gefärbt. Im Serum verhielt sich die gleiche Konzentration folgendermaßen: Nach 40 Min. keine Abnahme der Färbungs-

¹⁾ Fühner, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 59, 164, 1908.
— Sluytermann, Zeitschr. f. Biol. 57, 1911.

intensität in der Nährflüssigkeit bemerkbar; das Herz hat in der Systole absolut normale Farbe, in der Diastole wird es infolge der Ventrikelfüllung dunkler. Nach 4 Stunden hat das Herz auch in der Systole einen schwach violetten Grundton; die darüber stehende Flüssigkeit in der Kanüle ist um ein Geringeres heller als im Anfang des Versuchs, aber bei weitem nicht so hell, wie die halb so starke Konzentration. Nach 16 Stunden — das Herz ist in der Zwischenzeit diastolisch stehen geblieben — zeigt das Serum nur noch einen geringen violetten Farbenton.

Das Serum kann also das giftige Methylviolett zurückhalten, dessen Wirkung verzögern. Da wir es mit einem Farbstoff zu tun haben, liegt es wohl am nächsten, bei diesem Vorgang von einer Adsorption zu sprechen¹⁾. Die Fähigkeit des Serums, das Gift festzuhalten, so daß es nicht zu seiner Wirkung kommt, ist aber keine unbegrenzte. Die „Adsorption“ ist absolut reversibel. (Im Gegensatz zur Färbung des Herzens.) Das Froschherz kann, wenn auch in entsprechend längerer Zeit, dem Serum wieder das Gift entreißen und selbst — wenn der Ausdruck statthaft ist — das Methylviolett adsorbieren, wie die Entfärbungsversuche zeigen.

Solche Beobachtungen führen mich wieder zu den Erscheinungen zurück, die ich bei den Betrachtungen des Verhaltens des Digitoxins und anderer Körper zum Serum schon dargelegt habe. Ist er hierbei auch nicht erlaubt, einen Adsorptionsvorgang wie beim Methylviolett anzunehmen, so muß doch die Gleichartigkeit der Erscheinung hervorgehoben werden. Wir haben weiter oben gesehen, daß die Giftwirkung durch das Serum aufgehoben wird, daß aber die Entgiftung keine vollständige ist, daß unser Testobjekt bei genügend langer Einwirkung gleichgültig, mit welcher Menge Glykosid doch vergiftet wird. Bei sehr kleinen, den in Ringer minimal letalen Dosen, ist das praktisch nicht zu zeigen, aber die Erscheinungen mit größeren Mengen müssen darauf schließen lassen. Folgende Überlegung soll dies klar machen: Nehmen wir an, eine ganz bestimmte Menge *a* des Giftes, die größte, die das Serum festzuhalten vermag, werde durch das Serum gänzlich außer Stand

¹⁾ Vgl. Michaelis in Oppenheimers Handb. d. Biochem. Jena 1909, II, 1.

gesetzt, seine Wirkung zu entfalten; dann müßte die Menge n der oben angenommenen, sagen wir — ohne tiefere Bedeutung — gesättigten Menge in der Zeit maximal wirken, in der die Menge ($n - a$) in Ringer es tut. Dem ist aber nicht so, wie Tabelle III zeigt, sondern das Serum vermag seine hemmende Wirkung auch auf Mengen auszudehnen, die weit über den Dosen liegen, die für diese Flüssigkeit als minimal letale gefunden worden sind. Wir müssen also sagen, daß das Serum, abgesehen von den relativ sehr hohen Konzentrationen, eine unbegrenzte Fähigkeit, das Digitalisgift zeitweise auf irgendeine Weise zu binden, besitzt, daß diese Bindung aber eine so lockere ist, daß gewisse Eigenschaften des Herzens sie langsam zu lösen vermögen. — Damit fällt auch die Möglichkeit weg, daß sich der Entgiftungsvorgang als eine Sättigung im Sinne einer chemischen Molekülreaktion darstellt. Wir müßten uns denn eine äußerst starke dissoziierte Bindung der Giftserumstoffe vorstellen, die auf einer leicht umkehrbaren Reaktion beruht. Dies ist aber bei den hochmolekularen, schwer reaktionsfähigen Glykosiden, ferner bei der Tatsache, daß, wie wir gerade gesehen haben, die Reaktion nicht bestimmten chemischen Gesetzen folgen würde, unwahrscheinlich. Es liegt am nächsten anzunehmen, daß der Vorgang, auf dem die Giftaufnahme durch das Serum beruht, gleichwertig ist dem Mechanismus, der der Aufnahme des Giftes im Herzen zugrunde liegt. Die Methylviolett-Versuche scheinen mir mit großer Wahrscheinlichkeit darzutun, daß wir es in beiden Fällen mit physiko-chemischen Vorgängen zu tun haben. Die im Serum suspendierten Teilchen könnten bei der enormen Oberflächenbildung einer kolloidalen Lösung zwischen disperser Phase und Dispersionsmittel¹⁾ das Glykosid adsorbieren und es den Oberflächen der Zellen im Herzen abgeben, die die gleiche Fähigkeit besitzen, bis sich ein Adsorptionsgleichgewicht entwickelt hat. Diese Annahme, die sich aus meinen Versuchen andeutungsweise ableiten ließ, sicher zu beweisen oder wenigstens wahrscheinlicher zu machen, den Vorgang der Glykosidvergiftung und -entgiftung als Grenzflächenwirkung darzustellen, können aber, wenn überhaupt, nur Experimente rein physiko-chemischer Natur.

¹⁾ Vgl. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. III. Aufl. Leipzig 1911.

Zusammenfassung.

1. Das schwer lösliche Digitoxin fällt in wässrigen Verdünnungen nur langsam aus.

2. Die Lösungen der amorphen, schwer löslichen Digitalisglykoside sind dialysierbar und verhalten sich dabei wie echte Lösungen, wie die leicht löslichen, krystallinischen Substanzen Strophanthin und Antiarin.

3. Das Serum als Giftvehikel vermag die Vergiftung von Digitoxin, Gitalin, Digitalin, Oleandrin, Saponin, Methylviolett aufzuheben oder stark zu verzögern.

Die Wirkung von Strophanthin und Antiarin scheint eine Begünstigung durch Serum zu erfahren.

4. Zu den in der Literatur gefundenen Kriterien, die für eine prinzipielle Scheidung der krystallinischen, leicht löslichen, reinen Stoffe (Strophanthin und Antiarin) von den schwer krystallisierbaren, schwer löslichen Substanzen (Digitoxin usw.) sprechen, treten als neues unzweideutiges Argument die unter 3. erwähnten Erscheinungen im Serum.

5. Cholesterin, Hühnereiweiß oder Lecithin in Ringer können die Wirkung des Serums nicht ersetzen.

6. Die Versuche mit Serum zeigen, daß der Unnachweisbarkeit, dem „Verschwinden“ des Digitalisgiftes, das den Organismus passiert hat, keine Zerstörung oder Fixation an Zellen zugrunde liegen muß.

Lebenslauf.

Ich wurde am 30. Dez. 1888 als Sohn des prakt. Arztes Sanitätsrat Dr. med. Oscar Oppenheimer zu Frankfurt a. M. geboren.

Die Schuljahre verbrachte ich an dem Reformrealgymnasium Musterschule, das ich Ostern 1909 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Ich studierte: 1 Semester in Edinburgh, 5 Semester in München, die übrigen in Freiburg i. Br.
